



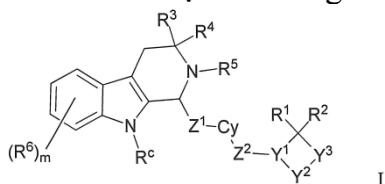
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 35/00 (13) B



1-0027928

- (21) 1-2017-02279 (22) 17/12/2015
(86) PCT/EP2015/080119 17/12/2015 (87) WO 2016/097072 23/06/2016
(30) 62/093,929 18/12/2014 US; 62/110,998 02/02/2015 US; 62/142,077 02/04/2015 US
(45) 25/04/2021 397 (43) 26/02/2018 359A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) GOODACRE, Simon Charles (GB); LABADIE, Sharada (US); LIANG, Jun (CN);
ORTWINE, Daniel Fred (US); RAY, Nicholas Charles (GB); WANG, Xiaojing
(US); ZBIEG, Jason (US); ZHANG, Birong (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

- (54) CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ ESTROGEN TETRAHYDRO-PYRIDO[3,4-B]INDOL, DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ
(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl có chức năng hoặc hoạt tính điều biến thụ thể estrogen có công thức I:



và các chất đồng phân lập thể, các chất hỗn biến, hoặc các muối dược dụng của chúng, và có các nhóm thế và đặc điểm cấu trúc được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm và thuốc chứa các hợp chất có công thức I và quy trình bào chế chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng các chất điều biến thụ thể estrogen này, một mình và kết hợp với các chất trị liệu khác, để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều chỉnh hoặc phụ thuộc vào thụ thể estrogen.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, kể cả các muối được dụng, các solvat, các chất chuyển hóa, các tiền dược chất của chúng, các dược phẩm chứa các hợp chất này, và các hợp chất này được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa hoặc chẩn đoán bệnh hoặc tình trạng bệnh nhạy với estrogen, phụ thuộc thụ thể estrogen hoặc qua trung gian thụ thể estrogen kết hợp với các chất trị liệu khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể estrogen (estrogen receptor - ER) là một protein điều hòa phiên mã được hoạt hóa bằng phối tử. Protein này điều chỉnh việc gây cảm ứng rất nhiều tác động sinh học thông qua tương tác của nó với các estrogen nội sinh. Các estrogen nội sinh bao gồm 17 β (beta)-estradiol và các estron. ER đã được phát hiện là có hai dạng đồng chức năng đó là ER- α (alpha) và ER- β (beta). Các estrogen và thụ thể estrogen liên quan đến rất nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư ruột, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư màng trong tử cung, ung thư tử cung cũng như các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác.

WO2010138758 mô tả hợp chất mà ức chế chọn lọc sự sản sinh bệnh của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu ở người (VEGF).

WO2010138695 mô tả phương pháp điều trị bệnh u sợi thần kinh liên quan đến việc sử dụng hợp chất mà ức chế chọn lọc sự sản sinh bệnh lý của VEGF ở người.

WO2008127715 mô tả các hợp chất có tác dụng trong phương pháp ức chế sau phiên mã sự biểu hiện của VEGF ở đối tượng cần điều trị.

WO2010138706 mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư vú liên quan đến việc sử dụng hợp chất mà ức chế chọn lọc sự sản sinh bệnh lý của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu ở người (VEGF).

WO2013090836 mô tả hợp chất là chất điều biến thụ thể estrogen.

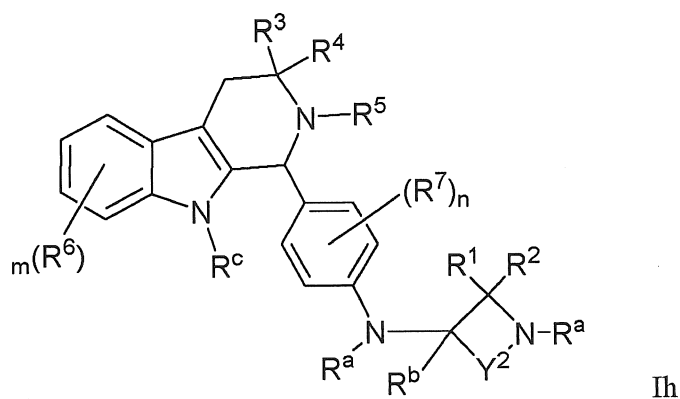
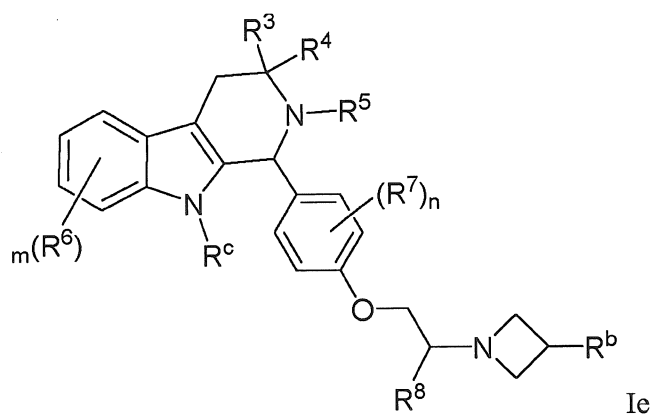
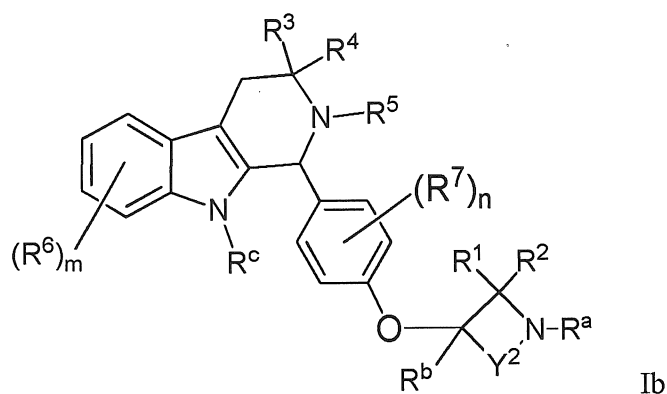
WO2014191726 mô tả dẫn xuất indol có tác dụng chống ung thư.

WO2012084711 mô tả một loạt các mảnh điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM) thu được bằng nhóm azetidin được thế N.

Do đó, có nhu cầu về các chất hướng đích ER- α mới có hoạt tính trong việc thiết lập nên bệnh di căn và tính kháng mắc phải.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl có hoạt tính hoặc chức năng điều biến thụ thể estrogen có công thức Ib, Ie hoặc Ih:



và các chất đồng phân lập thể, các chất hồ biến, hoặc các muối được dụng của chúng, và có các phân tử thể và đặc điểm cấu trúc được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức Ib, Ic và Id và chất mang, chất gây trượt, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức Ib, Ic và Id hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức Ib, Ic và Id.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất này để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến ER ở bệnh nhân bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu trị liệu được phẩm cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến ER.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kit dùng để điều trị tình trạng bệnh được điều chỉnh bằng thụ thể estrogen, chứa:

- a) được phẩm chứa hợp chất có công thức Ib, Ic và Id; và
- b) các hướng dẫn sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một số phương án nhất định của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây, các ví dụ về các phương án này được minh họa trong các cấu trúc và công thức đi kèm. Mặc dù sáng chế được mô tả kết hợp với các phương án được liệt kê, nhưng cần hiểu rằng các phương án được liệt kê này không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế ở các phương án này. Trái lại, sáng chế được dự định bao gồm tất cả các thay thế, cải biến và các tương đương mà có thể nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ. Người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sẽ thấy nhiều phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây, các phương pháp và nguyên liệu này có thể được sử dụng trong thực hành sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn theo cách bất kỳ ở các phương pháp và nguyên liệu đã mô tả. Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này đều có nghĩa thường được hiểu bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật sáng chế đề cập đến. Mặc dù các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử sáng chế nhưng các phương pháp và nguyên liệu thích hợp sẽ được mô tả chi

tiết dưới đây. Danh pháp được sử dụng trong đơn này là dựa trên hệ thống danh pháp IUPAC, trừ khi có quy định khác.

Các định nghĩa

Khi đề cập đến số lượng phần tử thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” chỉ khoảng từ một phần tử thế đến số lượng phần tử thế lớn nhất có thể, nghĩa là từ thay thế một nguyên tử hydro lên đến thay thế toàn bộ số lượng nguyên tử hydro bằng các phần tử thế. Thuật ngữ “phần tử thế” chỉ nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử thay thế nguyên tử hydro trên phân tử gốc. Thuật ngữ “được thế” chỉ việc một nhóm cụ thể mang một hoặc nhiều phần tử thế. Khi một nhóm bất kỳ có thể mang nhiều phần tử thế và nhiều phần tử thế khác nhau có thể được cung cấp thì phần tử thế này sẽ được chọn độc lập và không cần phải giống nhau. Thuật ngữ “không được thế” có nghĩa nhóm cụ thể này không mang phần tử thế nào. Thuật ngữ “tùy ý được thế” có nghĩa nhóm cụ thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, độc lập được chọn từ nhóm các phần tử thế có thể. Khi đề cập đến số lượng phần tử thế, thuật ngữ “một hoặc nhiều” có nghĩa là từ một phần tử thế đến số lượng phần tử thế lớn nhất có thể, nghĩa là từ thay thế một nguyên tử hydro lên đến thay thế toàn bộ số lượng nguyên tử hydro bằng các phần tử thế.

Thuật ngữ “alkyl” như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no có 1 đến 12 nguyên tử cacbon (C_1 – C_{12}), trong đó gốc alkyl này có thể tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, gốc alkyl có một đến tám nguyên tử cacbon (C_1 – C_8), hoặc từ một đến sáu nguyên tử cacbon (C_1 – C_6). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl (Me, $-CH_3$), ethyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-methyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-methyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-methyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-methyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-methyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-methyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-methyl-2-pentyl

($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptyl và 1-octyl.

Thuật ngữ “alkyldiyl” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no có 1 đến 12 nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_{12}$), trong đó gốc alkyldiyl này có thể tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, gốc alkyldiyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_8$), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ($\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$). Ví dụ về các nhóm alkyldiyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen ($-\text{CH}_2-$), etylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) và propylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Nhóm alkyldiyl cũng có thể được gọi là nhóm “alkylen”.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_8$) có ít nhất một vị trí chưa no, nghĩa là liên kết đôi cacbon-cacbon, sp^2 , trong đó gốc alkenyl này có thể tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây, và bao gồm các gốc có hướng “cis” và “trans”, hoặc theo cách khác, hướng “E” và “Z”. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylenyl hoặc vinyl ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) và allyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

Các thuật ngữ “alkenylen” hoặc “alkenyldiyl” chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 8 nguyên tử cacbon ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_8$) có ít nhất một vị trí chưa no, nghĩa là liên kết đôi cacbon-cacbon, sp^2 , trong đó gốc alkenylen có thể tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây, và bao gồm các gốc có hướng “cis” và “trans”, hoặc theo cách khác, hướng “E” và “Z”. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etylenylen hoặc vinylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$) và allyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon ($\text{C}_2\text{--}\text{C}_8$) có ít nhất một vị trí chưa no, liên kết ba cacbon-cacbon, sp , trong đó gốc alkynyl có thể tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) và propynyl (propargyl, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Thuật ngữ “alkynylen” hoặc “alkynyldiyl” chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 8 nguyên tử cacbon (C_2-C_8) có ít nhất một vị trí chưa no, liên kết ba cacbon-cacbon, sp, trong đó gốc alkynylen có thể tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynylen ($-C\equiv C-$) và propynylen (propargylen, $-CH_2C\equiv C-$).

Thuật ngữ “vòng cacbon”, “carboxyclyl”, “nhân vòng cacbon” và “xycloalkyl” chỉ vòng hóa trị một, không thơm, no hoặc chưa no một phần có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon (C_3-C_{12}) dưới dạng nhân một vòng hoặc 7 đến 12 nguyên tử cacbon dưới dạng nhân hai vòng. Các vòng cacbon hai vòng có từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon trong vòng có thể được sắp xếp, ví dụ, dưới dạng hệ hai vòng [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], và các vòng cacbon hai vòng có 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon trong vòng có thể có thể được sắp xếp dưới dạng hệ hai vòng [5,6] hoặc [6,6], hoặc dưới dạng hệ được bắc cầu như bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan và bixyclo[3.2.2]nonan. Các nhóm spiro carboxyclyl cũng nằm trong phạm vi của định nghĩa này. Ví dụ về các nhóm spiro carboxyclyl bao gồm [2.2]pentanyl, [2.3]hexanyl, và [2.4]heptanyl. Ví dụ về các vòng cacbon đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodexyl, xycloundexyl và xyclododexyl. Các nhóm carboxyclyl tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “carboxyclyldiyl” chỉ vòng hóa trị hai không thơm, no hoặc chưa no một phần có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon (C_3-C_{12}) dưới dạng nhân đơn vòng hoặc 7 đến 12 nguyên tử cacbon dưới dạng nhân hai vòng.

“Aryl” là gốc hydrocacbon thơm hóa trị một có 6-20 nguyên tử cacbon (C_6-C_{20}) thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi một nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm gốc. Một số nhóm aryl được thể hiện trong các cấu trúc ví dụ là “Ar”. Aryl bao gồm các gốc hai vòng chứa vòng thơm ngưng tụ với vòng no, không no một phần, hoặc vòng carbon thơm. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (phenyl), các benzen được thế, naphtalen, anthraxen, biphenyl, indenyl, indanyl, 1,2-dihydronaphtalen và 1,2,3,4-

tetrahydronaphtyl. Các nhóm aryl tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “arylen” hoặc “aryldiyl” chỉ gốc hydrocacbon thơm hóa trị hai có 6-20 nguyên tử cacbon (C_6-C_{20}) thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro khỏi hai nguyên tử cacbon trong hệ thống vòng thơm gốc. Một số nhóm aryldiyl được giới thiệu trong các cấu trúc ví dụ là “Ar”. Aryldiyl bao gồm các gốc hai vòng chứa vòng thơm ngưng tụ với vòng no, không no một phần, hoặc vòng cacbon thơm. Các nhóm aryldiyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (phenyldiyl), các benzen được thế, naphtalen, anthracen, biphenylen, indenylen, indanylen, 1,2-dihydronaphtalen và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl. Các nhóm aryldiyl cũng được gọi ở đây là “arylen”, và tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ “dị vòng,” “heterocyclyl” và “nhân dị vòng” được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và chỉ gốc vòng cacbon no hoặc không no một phần (nghĩa là, có một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba bên trong vòng này) có 3 đến khoảng 20 nguyên tử trong vòng, trong đó ít nhất một nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, photpho và lưu huỳnh, các nguyên tử còn lại trong vòng là C, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong vòng tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thể được mô tả dưới đây. Dị vòng có thể là một vòng có 3 đến 7 thành phần trong vòng (2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, P, và S) hoặc hai vòng có 7 đến 10 thành phần trong vòng (4 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, P, và S), ví dụ: hệ vòng bixyclo [4,5], [5,5], [5,6], hoặc [6,6]. Các dị vòng được mô tả trong tài liệu: Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là ở Chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 đến nay), cụ thể ở cột 13, 14, 16, 19, và 28; và J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. “Heterocyclyl” cũng bao gồm các gốc trong đó các gốc dị vòng được dung hợp với vòng no, không no một phần, hoặc vòng cacbon hoặc dị vòng thơm. Ví dụ về các vòng dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperaziny, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, octahydropyrido[1,2-

a]pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinylimidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, azabicyclo[2.2.2]hexanyl, 3H-indolyl quinolizinyl và N-pyridyl urea. Các nhóm spiro heteroxyclyl cũng nằm trong phạm vi của định nghĩa này. Ví dụ về các nhóm spiro heteroxyclyl bao gồm azaspiro[2.5]octanyl và azaspiro[2.4]heptanyl. Ví dụ về nhóm dị vòng trong đó 2 nguyên tử trong vòng được thế bằng các nhóm oxo (=O) là pyrimidinonyl và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Các nhóm dị vòng ở đây tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phân tử thế được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “heteroxyclyldiyl” chỉ gốc vòng cacbon hóa trị hai, no hoặc không no một phần (nghĩa là, có một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba trong vòng) có 3 đến khoảng 20 nguyên tử trong vòng, trong đó ít nhất một nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, photpho và lưu huỳnh, các nguyên tử còn lại trong vòng là C, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong vòng tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phân tử thế như đã mô tả.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ gốc thơm hóa trị một cấu tạo từ các vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh, và bao gồm các hệ vòng dung hợp (ít nhất một trong số các vòng này là vòng thơm) cấu thành từ 5 đến 20 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ về các nhóm heteroaryl là pyridinyl (bao gồm, ví dụ, 2-hydroxypyridinyl), imidazolyl, imidazopyridinyl, pyrimidinyl (bao gồm, ví dụ, 4-hydroxypyrimidinyl), pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, xinolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl,

quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, và furopyridinyl. Các nhóm heteroaryl tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc nhiều phân tử thể được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “heteroaryldiyl” chỉ gốc thơm hóa trị hai cấu thành từ các vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh, và bao gồm các hệ vòng dung hợp (ít nhất một trong số các vòng này là vòng thơm) cấu thành từ 5 đến 20 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các nhóm dị vòng hoặc các nhóm heteroaryl có thể được liên kết bằng cacbon (liên kết bằng cacbon), hoặc nitơ (liên kết bằng nitơ) khi có thể liên kết. Ví dụ và không giới hạn phạm vi, các dị vòng hoặc heteroaryl được liên kết qua cacbon được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrrol hoặc tetrahydropyrrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin.

Ví dụ và không giới hạn phạm vi, các dị vòng hoặc heteroaryl được liên kết qua nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β -carbolin.

Thuật ngữ “điều trị” ở dạng động từ và danh từ chỉ việc điều trị với mục đích chữa trị, trong đó mục đích này là làm giảm (giảm đi) các thay đổi về mặt sinh lý hoặc các rối loạn không mong muốn, như sự phát triển hoặc lan rộng của bệnh viêm khớp hoặc ung thư. Với mục đích của sáng chế, các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm giảm các triệu chứng, giảm mức độ nhiễm bệnh, làm ổn định tình trạng bệnh (nghĩa là, không làm xấu đi), làm trễ hoặc làm chậm quá trình tiến triển bệnh, làm giảm hoặc tạm thời làm dịu tình trạng bệnh và xóa bỏ (bất kể là một phần hoặc toàn bộ), bất kể là ở mức có phát hiện được hay không phát hiện được. Thuật ngữ “điều trị” này cũng có thể có nghĩa là kéo dài thời gian sống so với thời gian sống kỳ vọng khi không điều trị. Các đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng có tình trạng bệnh hoặc rối loạn.

Cụm từ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh điều trị” chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà (i) điều trị khỏi một bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm giảm, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Đối với bệnh ung thư, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của một thuốc có thể làm giảm số lượng tế bào ung thư; làm giảm kích thước khối u; ức chế (nghĩa là, làm chậm xuống một mức nhất định và tốt hơn là làm ngừng) quá trình thâm nhiễm của các tế bào ung thư sang các cơ quan ngoại biên; ức chế (nghĩa là, làm chậm xuống một mức nhất định và tốt hơn là làm ngừng) quá trình di căn của u; ức chế tới một mức nhất định sự phát triển của u; và/hoặc làm giảm tới một mức nhất định một hoặc nhiều triệu chứng gắn với bệnh ung thư. Ở một mức độ nhất định, thuốc có thể ngăn ngừa sự phát triển và/hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư đang tồn tại, nó có thể có tính gây độc tế bào và/hoặc kìm hãm sự phát triển của tế bào. Đối với một liệu pháp điều trị bệnh ung thư, hiệu lực của nó có thể được xác định, ví dụ, bằng cách đánh giá thời gian để bệnh tiến triển (time to disease progression - TTP) và/hoặc xác định tỷ lệ đáp ứng (response rate - RR).

Thuật ngữ “ung thư” chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú mà thường đặc trưng bởi sự phát triển không kiểm soát của tế bào. “U” bao gồm một hoặc nhiều tế bào gây ung thư. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom, u lympho, u nguyên bào tăng sinh, sacom, và bệnh bạch cầu hoặc nhóm bệnh máu ác tính dạng lympho. Ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư này bao gồm bệnh ung thư tế bào vảy (ví dụ, bệnh ung thư tế bào biểu mô vảy), bệnh ung thư phổi kể cả bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung cancer - “NSCLC”), caxinom tuyến của phổi và caxinom tế bào vảy của phổi, bệnh ung thư của màng bụng, ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày kể cả ung thư dạ dày ruột, ung thư tuyến tụy, u nguyên bào đệm, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, u gan, ung thư vú, ung thư ruột, ung thư trực tràng, ung thư ruột-trực tràng, caxinom màng trong tử cung hoặc đường niệu, u tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, caxinom dương vật, cũng như ung thư đầu và cổ.

"Nhóm bệnh máu ác tính" (người Anh gọi là "Máu" ác tính) là loại bệnh ung thư ảnh hưởng đến máu, tủy xương và các hạch lympho. Vì ba loại bệnh ung thư này có quan hệ mật thiết với nhau thông qua hệ thống miễn dịch nên nếu một bệnh ảnh hưởng tới một trong số ba bệnh này sẽ thường ảnh hưởng đến các bệnh còn lại; mặc dù u lympho là một bệnh của hạch lympho; nhưng nó thường lan rộng tới tủy xương, ảnh hưởng đến máu. Nhóm bệnh máu ác tính là các u tân sinh ác tính ("ung thư"), và chúng thường được điều trị bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực huyết học và/hoặc ung thư. Ở một số trung tâm "Huyết học/ung thư học" là một chuyên ngành nhỏ thuộc nội khoa trong khi đó ở các trung tâm khác, chúng coi là các khoa riêng biệt (cũng có bác sĩ phẫu thuật và bác sĩ chuyên khoa phóng xạ). Không phải tất cả các rối loạn liên quan đến máu đều ác tính ("gây ung thư"); các tình trạng bệnh khác này của máu cũng có thể được điều trị bởi người có hiểu biết trung bình về huyết học. Nhóm bệnh máu ác tính có thể xuất phát từ hai dòng tế bào chính trong máu; dòng tế bào dạng tủy và dòng tế bào dạng lympho. Dòng tế bào dạng tủy thường tạo ra các tế bào hạt, tế bào hồng cầu, tế bào tiểu cầu, đại thực bào và dưỡng bào; dòng tế bào dạng lympho tạo ra tế bào B, T, NK và bào tương. Các u lympho, bệnh bạch cầu tế bào lympho, và u tủy xuất phát từ dòng tế bào dạng lympho; trong khi đó bệnh bạch cầu sinh tủy cấp tính và mạn tính, các hội chứng loạn sản tủy và các bệnh tăng sinh tủy có nguồn gốc từ các tế bào dạng tủy. Các bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu tăng lymphô bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu sinh tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính (AMOL) và u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL). U lympho bao gồm u lympho Hodgkin (cả bốn tiểu loại) và u lympho không Hodgkin (NHL, tất cả các tiểu loại).

"Chất dùng trong hóa trị liệu" là hợp chất hóa học được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bất kể cơ chế tác động của chúng là gì. Nhóm các chất dùng trong hóa trị liệu bao gồm, nhưng không giới hạn ở: các chất alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các alkaloid thực vật phá vỡ quá trình phân chia tế bào, các chất kháng sinh gây độc tế bào/kháng u, các chất ức chế enzym topoisomeraza, các kháng thể, các chất nhạy sáng, và các chất ức chế kinaza. Các hóa chất trị liệu bao gồm các hợp chất được sử dụng trong "liệu pháp điều trị hướng đích" và trong hóa trị liệu thông thường. Ví dụ về chất dùng trong hóa trị liệu bao gồm: ibrutinib (IMBRUVICA™, APCI-32765, Pharmacyclics Inc./Janssen Biotech Inc.; CAS Reg. No. 936563-96-1, US 7514444),

idelalisib (ZYDELIG®, CAL-101, GS 1101, GS-1101, Gilead Sciences Inc.; CAS Reg. No. 1146702-54-6), erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (flouraxil, 5-flouraxil, CAS Reg. No. 51-21-8), gemcitabine (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatin (Platinol®, (SP-4-2)-diamminedichloroplatin(II), cis-diamin, dichloroplatinum(II), CAS No. 15663-27-1), carboplatin (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomide (4-methyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamide, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifen ((Z)-2-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]-N,N-dimethylethanamine, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), và doxorubicin (ADRIAMYCIN®, CAS No. 23214-92-8), Akti-1/2, HPPD, và rapamycin.

Chất dùng trong hóa trị liệu bao gồm các chất ức chế các đích là thụ thể tế bào B như các chất ức chế BTK, Bcl-2 và JAK.

Ví dụ khác về chất dùng trong hóa trị liệu bao gồm: oxaliplatin (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesylate (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (chất ức chế Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (chất ức chế Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (chất ức chế PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (chất ức chế PI3K, Novartis), XL-147 (chất ức chế PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (axit folinic), rapamycin (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (không chứa Cremophor), các chế phẩm dạng hạt có kích thước nano được xử lý bằng albumin của paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), chlorambucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), capecitabine (TELCYTA®, Telik), thiotepa và cyclophosphamide (CYTOXAN®, NEOSAR®); các alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và

piposulfan; các aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; các etylenimin và các metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenlithiophosphoramit và trimetylomelamin; các axetogenin (cụ thể là bulataxin và bulataxinon); camptothecin (bao gồm chất tương tự topotecan tổng hợp); bryostatin; calystatin; CC-1065 (bao gồm các chất tương tự tổng hợp của adozelesin, carzelesin và bizelesin); các cryptophyxin (cụ thể là cryptophyxin 1 và cryptophyxin 8); dolastatin; duocarmyxin (bao gồm các chất tương tự tổng hợp, KW-2189 và CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; nitơ mù tạt như cloambuxil, clonaphazin, clophosphamit, estratmustin, ifosfamid, mecloetamin, mecloetamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamid, uraxil mù tạt; các nitrosoure như carmustin, clozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, và ranimnustin; các chất kháng sinh như các chất kháng sinh enediyn (ví dụ, calicheamixin, calicheamixin gammaII, calicheamixin omegaII (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dynemixin, dynemixin A; các bisphosphonat, như clodronat; esperamixin; cũng như neocarzinostatin chromophore và nhóm mang màu của kháng sinh enediyn chromoprotein liên quan), các aclaxinomyxin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, các bleomyxin, cactinomyxin, carabixin, carminomyxin, carzinophilin, các chromomyxinis, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norleuxin, morpholino-doxorubixin, xyanomorpholino-doxorubixin, 2-pyrolino-doxorubixin và deoxydoxorubixin), epirubixin, esorubixin, idarubixin, nemorubixin, marxelomyxin, các mitomyxin như mitomyxin C, axit mycophenolic, nogalamyxin, các olivomyxin, peplomyxin, porfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; các chất chống chuyển hóa như methotrexat và 5-flouraxil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, methotrexat, pteropterin, trimetrexat; các chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; các chất tương tự pyrimidin như anxitabin, azaxitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enoxitabin, floxuridin; các androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitioestan, mepitioestan, testolacton; các kháng adrenal như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; các chất bổ sung axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamid glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin;

demecolxin; diaziqun; elfornithin; elliptinium axetat; epothilon; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidainin; các maytansinoit như maytansin và các ansamitoxin; mitoguazon; mitoxantron; mopidanmol; nitraerin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; losoxantron; axit podophylinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; phức hợp PSK® polysacarit (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxan; rhizoxin; sizofiran; spirogermani; axit tenuazonic; triaziquon; 2,2',2''-triclortrietylamin; trichothexen (đặc biệt là độc tố T-2 toxin, verracurin A, roridin A và anguidin); uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit (“Ara-C”); xyclophosphamit; thiotepa; 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexat; các chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; etoposit (VP-16); ifosfamid; mitoxantron; vincristin; vinorelbin (NAVELBIN®); novantron; teniposit; edatrexat; daunomycin; aminopterin; capexitabin (XELODA®, Roche); ibandronat; CPT-11; chất ức chế enzym topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DMFO); các retinoit như axit retinoic; và các muối, các axit và dẫn xuất được dụng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa của “chất dùng trong hóa trị liệu” là: (i) các chất ức chế hocmon mà tác động để điều hòa hoặc ức chế tác động của hocmon đến các u như các chất kháng estrogen và các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM), bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm NOLVADEX®; tamoxifen xitrat), raloxifen, droloxifen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và FARESTON® (toremifin xitrat) và các chất điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc (SERD) như fulvestrant (FASLODEX®, Astra Zeneca); (ii) các chất ức chế enzym aromataza mà sẽ ức chế enzym aromataza, một enzym điều hòa quá trình sản xuất estrogen trong tuyến thượng thận, như, ví dụ, các 4(5)-imidazol, aminoglutethimit, MEGASE® (megestrol axetat), AROMASIN® (exemestan; Pfizer), formestani, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), và ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) các chất kháng androgen như flutamid, nilutamid, bicalutamid, leuprolit, và goserelin; cũng như troxaxitabin (chất tương tự 1,3-dioxolan nucleosit xytosin); (iv) các chất ức chế protein kinaza như các chất ức chế MEK, như cobimetinib (WO 2007/044515); (v) các chất ức chế lipit kinaza, như taselisib (GDC-0032, Genentech Inc.); (vi) các oligonucleotit đối nghĩa, cụ thể là oligonucleotit ức chế sự biểu hiện các gen trong các con đường tạo tín hiệu liên quan đến sự tăng sinh tế bào

bất thường, ví dụ, PKC-alpha, Raf và H-Ras, như oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) các ribozym như các chất ức chế sự biểu hiện VEGF (ví dụ, ANGIOZYME®) và các chất ức chế sự biểu hiện HER2; (viii) các vacxin như các vacxin dùng trong liệu pháp gen, ví dụ, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, và VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; các chất ức chế enzym topoisomera 1 như LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) các chất chống tạo mạch như bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); và các muối, các axit và dẫn xuất được dùng của hợp chất bất kỳ nêu trên.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa của “chất dùng trong hóa trị liệu” là các kháng thể điều trị như alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (PERJETA™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), trastuzumab emtansin (KADCYLA®, Genentech Inc.), và tositumomab (BEXXAR, Corixa).

“Chất chuyển hóa” là sản phẩm được tạo ra thông qua cơ chế chuyển hóa trong cơ thể của một hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng. Các chất chuyển hóa của một hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và hoạt tính của chúng được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm như các thử nghiệm được mô tả ở đây. Các sản phẩm này có thể thu được ví dụ từ quá trình oxy hóa, khử, thủy phân, amit hóa, loại nhóm amit, este hóa, khử este hoặc phân cắt bằng enzym, của hợp chất được dùng. Do đó, sáng chế bao gồm các chất chuyển hóa của các hợp chất theo sáng chế, kể cả các hợp chất được tạo ra bằng quy trình bao gồm việc cho hợp chất có công thức I theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong một khoảng thời gian đủ để thu được sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Thuật ngữ “tờ hướng dẫn sử dụng” được dùng để thể hiện các chỉ dẫn thường được bao gồm trong gói sản phẩm dùng để điều trị lưu thông trên thị trường, chứa các thông tin về các chỉ định dùng, việc dùng, liều dùng, cách dùng, các chống chỉ định và/hoặc các cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm dùng để điều trị này.

Thuật ngữ “không trùng vật ảnh” dùng cho các phân tử có tính chất không chồng khít hoàn toàn giữa nó và ảnh của nó qua gương, trong khi đó thuật ngữ “trùng vật ảnh” chỉ các phân tử có ảnh qua gương của nó chồng khít với nó.

Thuật ngữ “các chất đồng phân lập thể” chỉ các hợp chất có cấu tạo hóa học giống nhau nhưng khác nhau về trật tự sắp xếp của nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

“Chất đồng phân không đối quang” chỉ một đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm có tính bất đối và phân tử của chúng không phải là ảnh qua gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất vật lý khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, tính chất quang phổ và tính phản ứng khác nhau. Các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tách được bằng cách quy trình phân tích có độ phân giải cao như điện di và sắc ký.

“Các chất đồng phân đối ảnh” chỉ hai chất đồng phân lập thể của một hợp chất mà chúng không phải là ảnh qua gương chồng khít của nhau.

Các định nghĩa và quy ước về hóa học lập thể được sử dụng ở đây thường tuân theo tài liệu: S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm không đối xứng hoặc tâm có vật ảnh không trùng nhau, và do đó, tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể khác nhau. Được dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân atrop, cũng như các hỗn hợp của chúng như các hỗn hợp racemic, tạo ra một phần của sáng chế. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở các dạng có tính quang hoạt, nghĩa là, chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng bị phân cực bởi mặt phẳng. Khi mô tả một hợp chất có tính quang hoạt, các tiếp đầu ngữ D và L, hoặc R và S, được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử xung quanh (các) tâm bất đối của nó. Các tiếp đầu ngữ d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ ký hiệu quay của ánh sáng bị phân cực bởi mặt phẳng của hợp chất, với (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất này quay trái. Hợp chất có tiếp đầu ngữ là (+) hoặc d là hợp chất quay phải. Đối với một cấu trúc hóa học nhất định, các chất đồng phân lập thể sẽ giống nhau ngoại trừ

chúng là ảnh qua gương của nhau. Một chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp của các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, các hỗn hợp này có thể xuất hiện khi không có tính chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể xuất hiện trong phản ứng hoặc quá trình hóa học. Các thuật ngữ “hỗn hợp raxemic” và “raxemat” chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có tính quang hoạt. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra khỏi hỗn hợp raxemic bằng phương pháp tách bất đối xứng như sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography - SFC). Việc gán cấu hình ở các tâm bất đối xứng trong các chất đồng phân đối ảnh sau khi tách có thể là tạm thời, và được minh họa, trong các cấu trúc nêu trong Bảng 1 cho mục đích minh họa trong khi đó hóa học lập thể sẽ được xác định chính xác, như từ số liệu tinh thể học tia X.

Thuật ngữ “chất hổ biến” hoặc “dạng chất hổ biến” chỉ các đồng phân cấu trúc có năng lượng khác nhau mà có thể chuyển hóa lẫn nhau thông qua một hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ, các chất hổ biến proton (cũng được biết là các chất hổ biến nguyên dương) bao gồm các quá trình chuyển hóa lẫn nhau thông qua sự di chuyển proton, như các dạng đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Các chất hổ biến hóa trị bao gồm các dạng chuyển hóa lẫn nhau thông qua việc sắp xếp lại một số điện tử liên kết.

Thuật ngữ “các muối được dụng” chỉ các muối không có hoạt tính sinh học hoặc theo cách khác là hoạt tính không mong muốn. Các muối được dụng bao gồm cả muối cộng axit lẫn muối cộng bazơ. Cụm từ “được dụng” dùng để chỉ hợp chất hoặc chế phẩm phải tương thích về mặt hóa học và/hoặc độc tính với các thành phần khác có mặt trong chế phẩm, và/hoặc động vật có vú được điều trị bằng hợp chất này.

Thuật ngữ “muối cộng axit được dụng” nêu ở đây chỉ các muối được dụng được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit cacbonic, axit phosphoric, và các axit hữu cơ được chọn từ axit béo, axit vòng béo, axit thơm, axit aryl-béo, axit dị vòng, axit carboxylic, và các nhóm sulfonic của các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylaxetic, axit metansulfonic “mesylat”, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixylic.

Thuật ngữ “muối cộng bazơ được dùng” chỉ các muối được dùng được tạo thành từ bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Ví dụ về bazơ vô cơ chấp nhận được bao gồm các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và nhôm. Các muối thu được từ bazơ hữu cơ không độc được dùng bao gồm các muối của amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể kể cả amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion có tính bazơ, như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-diethylaminoetanol, trimetamin, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, methylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, N-etylpiiperidin, và các nhựa polyamin.

“Solvat” chỉ dạng kết hợp hoặc phức chất của một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các dung môi mà tạo ra các solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etylaxetat (EtOAc), axit axetic (AcOH), và etanolamin.

Thuật ngữ “EC₅₀” là nồng độ cho hiệu quả bằng ½ hiệu quả tối đa và chỉ nồng độ của một hợp chất cụ thể trong huyết tương cần để thu được 50% mức hiệu quả tối đa cụ thể *in vivo*.

Thuật ngữ “K_i” là hằng số ức chế và chỉ ái lực liên kết tuyệt đối của một chất ức chế cụ thể với một thụ thể. Hằng số này được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm liên kết cạnh tranh và nó bằng nồng độ tại đó một chất ức chế cụ thể sẽ chiếm chỗ 50% thụ thể nếu không có mặt phối tử cạnh tranh (ví dụ, phối tử phóng xạ). Các giá trị K_i được chuyển đổi logarit thành các giá trị pK_i (-log K_i), trong đó các giá trị cao hơn thể hiện hiệu lực cao hơn tính theo số mũ.

Thuật ngữ “IC₅₀” như được nêu là nồng độ đạt đến mức độ ức chế bằng ½ mức độ ức chế tối đa và chỉ nồng độ của một hợp chất cụ thể cần để thu được mức độ ức chế 50% một quá trình sinh học *in vitro*. Các giá trị IC₅₀ được chuyển đổi logarit thành các giá trị pIC₅₀ (-log IC₅₀), trong đó các giá trị cao hơn thể hiện hiệu lực cao hơn tính theo số mũ. Giá trị IC₅₀ không phải là giá trị tuyệt đối nhưng nó phụ thuộc vào các điều kiện thử nghiệm, ví dụ nồng độ được sử dụng và có thể được chuyển đổi sang hằng số ức chế

tuyệt đối (Ki) sử dụng phương trình Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Các thông số % ức chế khác, như IC₇₀ và IC₉₀ có thể được tính toán.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” và “các hợp chất theo sáng chế” và “các hợp chất có công thức I” bao gồm các hợp chất có công thức I và các chất đồng phân lập thể, các đồng phân hình học, các chất đồng phân, các solvat, các chất chuyển hóa, và các muối được dụng và các tiền dược chất của chúng.

Công thức hoặc cấu trúc bất kỳ được nêu ở đây kể cả hợp chất có công thức I, cũng được dự định thể hiện các hydrat, các solvat, và các dạng đa hình của các hợp chất này, và các hỗn hợp của chúng.

Công thức hoặc cấu trúc bất kỳ được nêu ở đây kể cả các hợp chất có công thức I, cũng được dự định thể hiện 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 các cấu trúc được minh họa bằng các công thức được nêu ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối đã chọn. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như, nhưng không giới hạn ở 2H (đơteri, D), 3H (triti), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, và 125I. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ các hợp chất được kết hợp các đồng vị phóng xạ như 3H, 13C, và 14C. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể được sử dụng trong các nghiên cứu chuyển hóa, các nghiên cứu động học của phản ứng hoặc trong các kỹ thuật chụp hình như chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT) kể cả các thử nghiệm phân bố dược chất hoặc cơ chất trong mô, hoặc trong điều trị cho các bệnh nhân bằng liệu pháp phóng xạ. Các hợp chất điều trị theo sáng chế được đánh dấu hoặc được thể bằng đơteri có thể cải thiện đặc tính DMPK (chuyển hóa dược chất và dược động học), liên quan đến quá trình phân bố, chuyển hóa và tiết (distribution, metabolism, và excretion - ADME). Việc thể bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri có thể tạo ra một số ưu điểm nhất định về mặt trị liệu nhờ tính ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ làm tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc làm giảm yêu cầu về liều dùng. Hợp chất được đánh dấu 18F có thể được sử dụng trong các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng có thể

thể thường được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được mô tả trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các ví dụ điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất thử được đánh dấu đồng vị đã có sẵn cho chất thử không được đánh dấu bằng đồng vị. Ngoài ra, việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đoteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra một số ưu điểm nhất định về mặt trị liệu nhờ tính ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ làm tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc làm giảm yêu cầu về liều dùng hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Cần hiểu rằng đoteri trong nội dung này được coi là một phần tử thể trong hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ không được chỉ rõ dưới dạng một đồng vị cụ thể có nghĩa là để chỉ đồng vị bất kỳ ổn định của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi vị trí được chỉ rõ là "H" hoặc "hydro" thì vị trí này được hiểu là có hydro ở thành phần đồng vị tự nhiên phổ biến của nó. Do đó, trong các hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ được ký hiệu rõ là đoteri (D) nghĩa là để chỉ đoteri.

THỤ THỂ ESTROGEN

Thụ thể estrogen alpha ($\text{ER-}\alpha$; NR3A1) và thụ thể estrogen beta ($\text{ER-}\beta$; NR3A2) là các thụ thể hormone steroid, là thành viên của siêu họ thụ thể nhân lớn. Các thụ thể nhân có cùng cấu trúc phân tử, tối thiểu là bao gồm miền liên kết ADN (DNA binding domain - DBD) và miền liên kết phối tử (ligand binding domain - LBD). Các thụ thể hormone steroid là các protein nội bào, tan được, tác động như một yếu tố phiên mã được điều hòa bởi phối tử. Các động vật có xương sống có 5 thụ thể hormone steroid có quan hệ mật thiết với nhau (thụ thể estrogen, thụ thể androgen, thụ thể progesteron, thụ thể glucocorticoid, thụ thể corticoid khoáng), chúng điều hòa rất nhiều hoạt động sinh sản, chuyển hóa và phát triển. Các hoạt động của ER được kiểm soát bởi liên kết của các estrogen nội sinh bao gồm 17β -estradiol và các estron.

Gen $\text{ER-}\alpha$ (alpha) nằm trên nhiễm sắc thể 6q25.1 và mã hóa protein 595 AA. Gen $\text{ER-}\beta$ nằm trên nhiễm sắc thể 14q23.3 và tạo ra protein 530 AA. Tuy nhiên, do việc ghép luân phiên và các vị trí bắt đầu dịch mã, mỗi gen này có thể tạo ra nhiều dạng đồng chức năng. Ngoài miền liên kết ADN (được gọi là miền C) và miền liên kết phối tử (miền E), các thụ thể này còn chứa miền tận cùng N (A/B), miền khớp nối (D) mà nối miền C với miền E, và vùng mở rộng tận cùng C (miền F) (Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). Trong khi các miền C và E của $\text{ER-}\alpha$ và

ER- β được bảo toàn với mức khá cao (mức giống nhau về axit amin lần lượt là 95% và 55%), thì mức độ bảo toàn của miền A/B, D và F lại rất thấp (mức giống nhau về axit amin dưới 30%). Cả hai thụ thể này đều liên quan đến quá trình điều hòa và phát triển của đường sinh sản ở nữ giới nhưng cũng đóng rất nhiều vai trò khác nhau trong hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch và trong cơ chế chuyển hóa xương.

Túi liên kết phối tử của các thụ thể hormone steroid bị chôn vùi sâu dưới miền liên kết phối tử. Khi liên kết, các phối tử sẽ trở thành một phần của nhân kỵ nước của miền này. Do đó, phần lớn các thụ thể hormone steroid không ổn định khi không có mặt của hormone và cần sự hỗ trợ từ các phân tử đi kèm là chaperon, như Hsp90, để duy trì khả năng liên kết với hormone. Việc tương tác với Hsp90 cũng điều khiển sự dịch chuyển vị trí nhận của các thụ thể này. Việc liên kết với phối tử sẽ làm ổn định thụ thể và khởi động các thay đổi về cấu dạng sau đó mà dẫn tới sự giải phóng các phân tử đi kèm, làm thay đổi tương tác giữa các miền khác nhau của thụ thể và tổ chức lại bề mặt tương tác protein để cho phép các thụ thể này dịch chuyển vào nhân, liên kết với ADN và tham gia vào các tương tác với các phức chất giúp tổ chức lại chất nhiễm sắc và bộ máy phiên mã. Mặc dù ER có thể tương tác với Hsp90 nhưng tương tác này không cần thiết để liên kết với hormone và, phụ thuộc vào môi trường tế bào, apo-ER có thể là bào tương lẫn nhân. Các nghiên cứu sinh lý đã chỉ ra rằng chính liên kết với ADN chứ không phải liên kết với phối tử mới góp phần tạo ra trạng thái ổn định của thụ thể (Greenfield *et al.*, Biochemistry 40: 6646-6652, 2001).

ER có thể tương tác với ADN trực tiếp bằng cách liên kết với motif trình tự ADN đặc hiệu được gọi là yếu tố đáp ứng estrogen (estrogen response element - ERE) (con đường cổ điển), hoặc gián tiếp thông qua các tương tác protein-protein (con đường không cổ điển) (Welboren *et al.*, Endocrine-Related Cancer 16: 1073-1089, 2009). Trong con đường không cổ điển, ER được chỉ ra là tương tác với các yếu tố phiên mã khác bao gồm SP-1, AP-1 và NF- κ B. Các tương tác này dường như đóng các vai trò thiết yếu trong việc tạo ra khả năng điều hòa quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào của ER.

Cả hai loại tương tác với ADN của ER đều có thể dẫn đến việc hoạt hóa gen hoặc ức chế gen, phụ thuộc vào các yếu tố đồng điều hòa quá trình phiên mã mà được thu nhận bởi các phức hợp ER-ERE tương ứng (Klinge, Steroid 65: 227-251, 2000). Việc thu nhận các yếu tố đồng điều hòa này chủ yếu được điều chỉnh bằng hai bề mặt

tương tác protein là AF2 và AF1. AF2 nằm trong miền E của ER và cấu dạng của nó được điều hòa trực tiếp bằng phối tử (Brzozowski *et al.*, (1997) Nature 389: 753-758). Các chất chủ vận hoàn toàn dường như thúc đẩy quá trình thu thập các đồng yếu tố hoạt hóa, trong khi đó các chất chủ vận yếu và các chất đối kháng lại hỗ trợ cho liên kết của các đồng yếu tố ức chế. Việc điều hòa protein bằng AF1 thường ít được hiểu rõ nhưng có thể được kiểm soát bằng cách phosphoryl hóa gốc serin (Ward and Weigel, (2009) Biofactors 35: 528-536). Một trong số các vị trí phosphoryl hóa liên quan (S118) dường như kiểm soát hoạt động phiên mã của ER khi có mặt các chất đối kháng như tamoxifen, mà đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh ung thư vú. Trong khi các chất chủ vận hoàn toàn dường như bắt giữ ER trong một cấu dạng nhất định, thì các chất chủ vận yếu lại có xu hướng giữ ER ở trạng thái cân bằng giữa các cấu dạng khác nhau, cho phép toàn bộ các yếu tố đồng điều hòa phụ thuộc vào tế bào với các mức độ khác nhau để điều biến hoạt tính của ER theo cách phụ thuộc tế bào (Tamrazi *et al.*, Mol. Endocrinol. 17: 2593-2602, 2003). Các tương tác của ER với ADN có tính động và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân cắt ER bằng proteaza (Reid *et al.*, Mol Cell 11: 695-707, 2003). Việc phân rã ER bằng các phối tử tạo ra một chiến lược điều trị có nhiều triển vọng để điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh nhạy với estrogen và/hoặc kháng với các liệu pháp kháng hormone hiện có. Việc tạo tín hiệu ER là cần thiết cho việc phát triển và duy trì các cơ quan sinh sản ở nữ giới bao gồm vú, quá trình rụng trứng và dày lên của màng trong dạ con. Việc tạo tín hiệu ER cũng có vai trò nhất định trong khối lượng xương, chuyển hóa lipid và bệnh ung thư. Khoảng 70% tế bào ung thư vú biểu hiện ER- α (đương tính với ER- α) và phụ thuộc vào estrogen để sinh trưởng và sống sót. Các bệnh ung thư khác cũng được cho là phụ thuộc vào việc tạo tín hiệu ER- α để sinh trưởng và sống sót, như ví dụ trong bệnh ung thư buồng trứng và màng trong dạ con. Chất đối kháng ER- α tamoxifen đã được sử dụng để điều trị cho bệnh ung thư vú dương tính với ER- α ở giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển ở cả phụ nữ tiền mãn kinh lẫn sau mãn kinh. Fulvestrant (FASLODEX[®], AstraZeneca), một chất đối kháng ER dựa trên steroid được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú tiến triển ở nữ giới mặc dù đã điều trị bằng tamoxifen (Howell A. (2006) Endocr Relat Cancer; 13:689–706; US 6774122; US 7456160; US 8329680; US 8466139). Các chất ức chế enzym aromataza thuộc loại steroid và không thuộc loại steroid cũng được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở người. Theo một số phương án,

các chất ức chế enzym aromataza steroid và không steroid phong bế quá trình sản xuất estrogen từ androstendion và testosterone ở phụ nữ sau mãn kinh, theo đó phong bế quá trình phát triển phụ thuộc ER trong bệnh ung thư. Ngoài các chất kháng hormone này, bệnh ung thư vú tiến triển dương tính với ER cũng được điều trị trong một số trường hợp bằng rất nhiều chất hóa trị khác, như ví dụ, các anthracylin, các platin, các taxan. Trong một số trường hợp, bệnh ung thư vú dương tính với ER mà có hiện tượng khuếch đại gen của thụ thể ERB-B/HER2 tyrosin kinaza cũng được điều trị bằng kháng thể đơn dòng, trastuzumab (Herceptin®, Genentech Inc.) hoặc chất ức chế pan-ERB-B phân tử nhỏ, lapatinib (TYKERB®, GlaxoSmith Kline Corp.). Mặc dù đã điều trị bằng liệu pháp kháng hormone, hóa trị và nhắm đích dựa trên kháng thể và phân tử nhỏ nhưng nhiều phụ nữ bị ung thư vú dương tính với ER- α vẫn phát triển bệnh di căn tiến triển và cần liệu pháp điều trị mới. Điều quan trọng là, phần lớn các u dương tính với ER vẫn tiến triển trong khi đang điều trị bằng liệu pháp kháng hormone và các liệu pháp khác, được cho là vẫn phụ thuộc vào ER- α để phát triển và sống sót. Do đó, có nhu cầu các chất nhắm đích ER- α mới mà có hoạt tính trong việc thiết lập bệnh di căn và tính kháng phát triển. Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả các hợp chất là các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM). Theo các phương án cụ thể, các SERM được mô tả ở đây là các chất làm thoái biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERD). Theo một số phương án, trong các thử nghiệm dựa trên tế bào, các hợp chất theo sáng chế làm giảm các mức ER- α ở trạng thái ổn định (nghĩa là, làm thoái biến ER) và có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh nhạy với estrogen và/hoặc các bệnh hoặc tình trạng bệnh đã phát triển tính kháng với các liệu pháp kháng hormone.

Phần lớn các bệnh nhân ung thư vú được điều trị bằng các chất có tác dụng phong bế quá trình tổng hợp estrogen (ví dụ, các chất ức chế enzym aromataza; các AI) hoặc đối kháng tác động của estradiol thông qua liên kết với ER cạnh tranh (ví dụ, tamoxifen) (Puhalla S, et al Mol Oncol 2012; 6(2):222-236). Mặc dù tính hữu dụng trong điều trị của các chất này đối với nhiều giai đoạn bệnh khác nhau đã được ghi chép rõ nhưng nhiều bệnh nhân ung thư vú dương tính với ER (ER+) vẫn tái phát và các bệnh nhân cuối cùng tử vong. Gần đây, việc đọc trình tự toàn bộ hệ gen và nhắm đích thế hệ mới đã xác định được đột biến ESR1 (gen thụ thể estrogen alpha) trong lên tới 20% u từ các bệnh nhân có bệnh ung thư vú tiến triển, những đối tượng này cũng

đã tiến triển khi điều trị bằng liệu pháp nội tiết, phần lớn là bằng các chất ức chế enzym aromataza (Li S, et al. Cell Rep (2013); 4(6): 1116-1130; Merenbakh-Lamin K, et al. Cancer Res (2013); 73(23): 6856-6864; Robinson DR, et al. Nat Genet (2013); 45(12): 1446-1451; Toy W, et al. Nat Genet (2013); 45(12): 1439-1445; Jeselsohn R, et al. Clin Bệnh ung thư Res(2014); 20: 1757-1767). Các đột biến miền liên kết phối tử (LBD) này tạo ra hoạt tính cơ sở cao cho thụ thể apo, làm cho chúng phụ thuộc phối tử và do đó, hoạt động trong việc thiết lập mức estradiol thấp. Có nhu cầu về các liệu pháp nhắm đích vào việc tạo tín hiệu ER với hoạt tính mạnh trong việc thiết lập nên bệnh tiến triển sau khi điều trị bằng AI hoặc tamoxifen bao gồm cả nhóm nhỏ bệnh nhân có u mang đột biến ESR1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I được mô tả ở đây được sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen kháng hormone (ER) ở bệnh nhân đặc trưng ở chỗ có đột biến trong gen *ESR1*, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh điều trị của hợp chất có công thức I. Theo một số phương án, đột biến trong gen *ESR1* dẫn đến polypeptit ER có thay thế axit amin ở vị trí được chọn từ các vị trí axit amin trong số 6, 118, 269, 311, 341, 350, 380, 392, 394, 433, 463, 503, 534, 535, 536, 537, 538 và 555 của SEQ ID NO:2. Theo một số phương án, đột biến trong gen *ESR1* dẫn đến polypeptit ER có thay thế axit amin ở vị trí được chọn từ H6Y, S118P, R269C, T311M, S341L, A350E, E380Q, V392I, R394H, S433P, S463P, R503W, V534E, P535H, L536R, L536P, L536Q, Y537N, Y537C, Y537S, D538G, và R555C. Theo một số phương án, bệnh nhân có hai hoặc nhiều đột biến trong gen *ESR1*.

Dựa trên vai trò trung tâm của ER- α trong việc phát triển và tiến triển bệnh ung thư vú, các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư vú, một mình hoặc kết hợp với các chất khác có thể điều biến các con đường thiết yếu khác trong bệnh ung thư vú, bao gồm nhưng không giới hạn ở các con đường nhắm đích IGF1R, EGFR, CDK 4/6, erB-B2 và 3, trục PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP hoặc histon deacetylaza.

Dựa trên vai trò trung tâm của ER- α trong việc phát triển và tiến triển bệnh ung thư vú, các hợp chất có công thức I được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư vú, một mình hoặc kết hợp với các chất khác được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú, bao gồm nhưng không giới hạn ở các chất ức chế enzym aromataza, các

anthracyclin, các platin, các chất alkyl hóa nitơ mù tạt, các taxan. Chất minh họa được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế PI3K như taselisib (GDC-0032, Genentech Inc.), paclitaxel, anastrozol, exemestan, xyclophosphamid, epirubixin, fulvestrant, letrozol (FEMARA®, Novartis, Corp.), gemcitabin, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifen, docetaxel, toremifen, vinorelbin, capecitabin (XELODA®, Roche), ixabepilone, cũng như các chất khác được mô tả ở đây.

Các bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến ER bao gồm rối loạn chức năng ER- α gắn với bệnh ung thư (ung thư xương, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư ruột-trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng và ung thư tử cung), các khiếm khuyết của hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) (nghiện rượu, đau nửa đầu), các khiếm khuyết của hệ tim mạch (phình động mạch chủ, dễ bị nhồi máu cơ tim, hẹp van động mạch chủ, bệnh tim mạch, bệnh mạch vành, tăng huyết áp), các khiếm khuyết trong hệ tạo máu (huyết khối tĩnh mạch sâu), các bệnh miễn dịch và viêm (bệnh Graves, viêm khớp, đa xơ cứng, chai gan), dễ nhiễm bệnh (viêm gan B, bệnh gan mạn tính), các khiếm khuyết chuyển hóa (mật độ xương, chứng ứ mật trong thai kỳ, lỗ đái lệch thấp, béo phì, hư xương khớp, thiếu xương, loãng xương), các khiếm khuyết thần kinh (bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đau nửa đầu, chứng chóng mặt), các khiếm khuyết tâm thần (chán ăn tâm thần, rối loạn tăng động giảm chú ý (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD), sa sút trí tuệ, rối loạn trầm cảm chính, rối loạn tâm thần) và các khiếm khuyết sinh sản (bất đầu hành kinh, lạc nội mạc tử cung, vô sinh).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh phụ thuộc thụ thể estrogen hoặc qua trung gian thụ thể estrogen ở động vật có vú.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư màng trong dạ con, ung thư tiền liệt tuyến, hoặc ung thư tử cung. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư màng trong dạ con, ung thư tiền liệt tuyến, hoặc ung thư tử cung. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phụ thuộc hormone.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phụ thuộc thụ thể estrogen. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư nhạy với estrogen. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư kháng liệu pháp điều trị kháng hocmon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư nhạy với estrogen hoặc bệnh ung thư phụ thuộc thụ thể estrogen mà kháng liệu pháp điều trị kháng hocmon. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư nhạy hocmon hoặc bệnh ung thư phụ thuộc thụ thể hocmon mà kháng liệu pháp điều trị kháng hocmon. Theo một số phương án, điều trị kháng hocmon bao gồm điều trị bằng ít nhất một chất được chọn từ tamoxifen, fulvestrant, các chất ức chế enzym aromataza thuộc loại steroid, và các chất ức chế enzym aromataza không thuộc loại steroid.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú di căn dương tính với thụ thể hocmon ở phụ nữ sau mãn kinh có bệnh tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp kháng estrogen.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh lành tính hoặc ác tính của vú hoặc đường sinh sản phụ thuộc hocmon ở động vật có vú. Theo một số phương án, bệnh lành tính hoặc ác tính là bệnh ung thư vú.

Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng trong phương pháp bất kỳ được mô tả ở đây là chất làm biến chất thụ thể estrogen; là chất đối kháng thụ thể estrogen; có hoạt tính chủ vận thụ thể estrogen rất nhỏ hoặc không đáng kể; hoặc kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bao gồm chế độ điều trị bao gồm việc dùng thêm liệu pháp xạ trị cho động vật có vú.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bao gồm việc dùng hợp chất này trước hoặc sau khi mổ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một chất chống ung thư bổ sung.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, trong đó động vật có vú chưa điều trị bằng hóa chất.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, trong đó động vật có vú được điều trị bệnh ung thư bằng ít nhất một chất chống ung thư. Theo một phương án, bệnh ung thư là ung thư kháng hocmon.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc tình trạng bệnh của tử cung ở động vật có vú. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh của tử cung là u xơ cơ tử cung, u xơ tử cung, tăng sản màng trong dạ con, hoặc lạc nội mạc tử cung. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh của tử cung là bệnh hoặc tình trạng bệnh ung thư của tử cung. Theo một số phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh của tử cung là bệnh hoặc tình trạng bệnh không phải ung thư của tử cung.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị lạc nội mạc tử cung ở động vật có vú.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị u xơ cơ của tử cung ở động vật có vú. Theo một số phương án, u xơ cơ tử cung là u xơ cơ của tử cung, u xơ cơ của thực quản, u xơ cơ của da, hoặc u xơ cơ của ruột non. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị u xơ ở động vật có vú. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong điều trị u xơ tử cung ở động vật có vú.

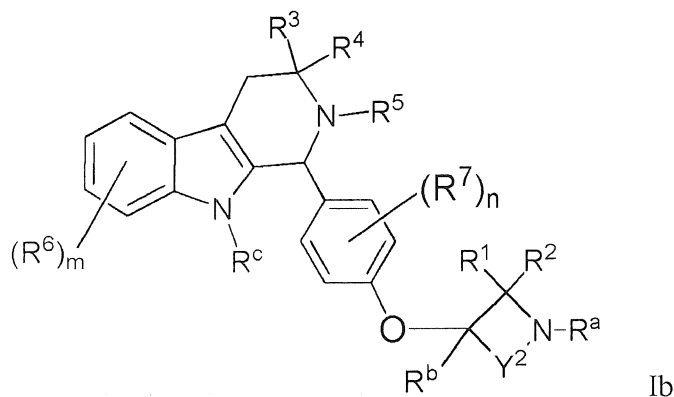
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng là hợp chất có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến ER.

CÁC HỢP CHẤT TETRAHYDRO-PYRIDO[3,4-b]INDOL-1-YL

Sáng chế đề cập đến các hợp chất tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl có công thức Ib, Ie và Ih, và được phẩm chứa chúng, có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh, tình trạng bệnh và/hoặc các rối loạn được điều biến bằng thụ thể estrogen alpha (ERa).

Các hợp chất có công thức Ib có cấu trúc:



hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất hỗn biến, hoặc các muối được dùng của chúng, trong đó:

Y^2 là $-(CH)_2-$;

R^a được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, propargyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và C_3 - C_6 heteroxycyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^b độc lập được chọn từ H, $-O(C_1$ - C_3 alkyl), C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, propargyl, $-(C_1$ - C_6 alkylidyl)-(C_3 - C_6 xycloalkyl), C_3 - C_6 xycloalkyl, và C_3 - C_6 heteroxycyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^c được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, alyl, propargyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, -

CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R⁵ được chọn từ H, C₁-C₉ alkyl, C₃-C₉ xycloalkyl, dị vòng C₃-C₉, C₆-C₉ aryl, C₆-C₉ heteroaryl, -(C₁-C₆ alkylidyl)-(C₃-C₉ xycloalkyl), -(C₁-C₆ alkylidyl)-(dị vòng C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a, và SO₂NR^a, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, CN, OR^a, N(R^a)₂, C₁-C₉ alkyl, C₃-C₉ xycloalkyl, dị vòng C₃-C₉, C₆-C₉ aryl, C₆-C₉ heteroaryl, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a, và SO₂NR^a;

R⁶ được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -CH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

m được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

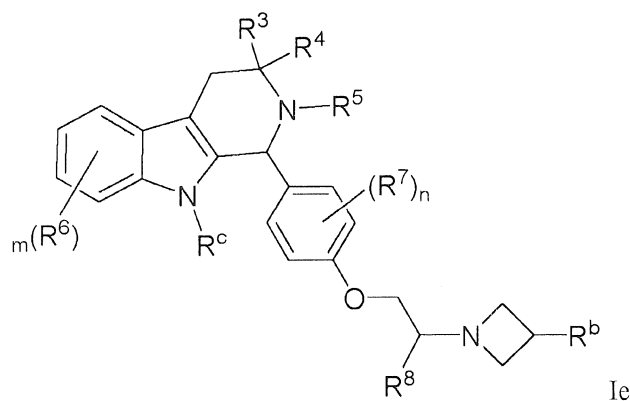
R⁷ là F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -

CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino; và

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

trong đó alkylidiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino.

Hợp chất Ie có cấu trúc:



hoặc các chất đồng phân lập thể, các chất hỗn biến, hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó:

R^b độc lập được chọn từ H, $-O(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkenyl}$, propargyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylidyl})-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, và $C_3-C_6 \text{ heteroxyclyl}$, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^c được chọn từ H, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, alyl, propargyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NO_2$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_3H$, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R^5 được chọn từ H, C₁-C₉ alkyl, C₃-C₉ xycloalkyl, dị vòng C₃-C₉, C₆-C₉ aryl, C₆-C₉ heteroaryl, -(C₁-C₆ alkylidyl)-(C₃-C₉ xycloalkyl), -(C₁-C₆ alkylidyl)-(dị vòng C₃-C₉), C(O) R^b , C(O)NR^a, SO₂R^a, và SO₂NR^a, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, CN, OR^a, N(R^a)₂, C₁-C₉ alkyl, C₃-C₉ xycloalkyl, dị vòng C₃-C₉, C₆-C₉ aryl, C₆-C₉ heteroaryl, C(O) R^b , C(O)NR^a, SO₂R^a, và SO₂NR^a;

R^6 được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

m được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

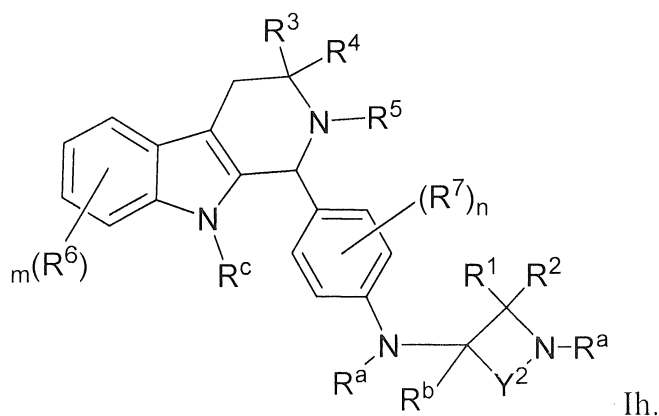
R^7 là F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

R^8 là H hoặc $-\text{CH}_3$;

trong đó alkylidyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino.

Hợp chất có công thức Ih có cấu trúc:



hoặc chất đồng phân lập thể, các chất hỗn biến, hoặc các muối được dụng của nó, trong đó:

Y^2 là $-(\text{CH}_2)-$;

R^a được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, propargyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và C_3 - C_6 heteroxycyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^b độc lập được chọn từ H, $-O(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkenyl}$, propargyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylidyl})-(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $C_3-C_6 \text{ xycloalkyl}$, và $C_3-C_6 \text{ heteroxyclyl}$, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^c được chọn từ H, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, allyl, propargyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NO_2$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OP(O)(OH)_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_3H$, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R^5 được chọn từ H, $C_1-C_9 \text{ alkyl}$, $C_3-C_9 \text{ xycloalkyl}$, dị vòng C_3-C_9 , $C_6-C_9 \text{ aryl}$, $C_6-C_9 \text{ heteroaryl}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylidyl})-(C_3-C_9 \text{ xycloalkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylidyl})-(\text{dị vòng } C_3-C_9)$, $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a , và SO_2NR^a , tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, CN, OR^a , $N(R^a)_2$, $C_1-C_9 \text{ alkyl}$, $C_3-C_9 \text{ xycloalkyl}$, dị vòng C_3-C_9 , $C_6-C_9 \text{ aryl}$, $C_6-C_9 \text{ heteroaryl}$, $C(O)R^b$, $C(O)NR^a$, SO_2R^a , và SO_2NR^a ;

R^6 được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-$

CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R⁷ là F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrolidin-1-yl, pyrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

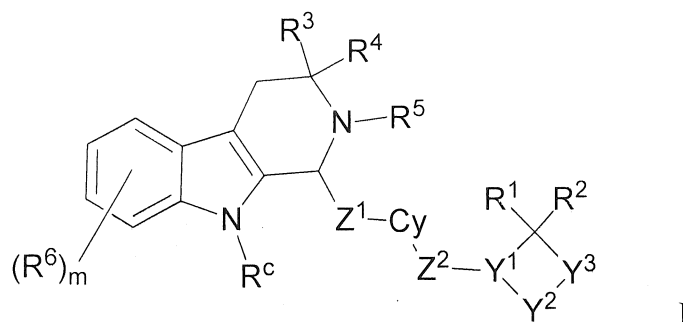
m được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

trong đó alkylidiyl, arylidiyl, carboxyclyldiyl, heteroxyclyldiyl, và heteroaryldiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -

$\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $\text{-N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, -NO_2 , =O , -OH , -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{-OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, -SCH_3 , $\text{-S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{-S}(\text{O})_3\text{H}$, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó hợp chất này có cấu trúc:



và các chất đồng phân lập thể, các chất hỗn biến, hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó:

Y^1 là CR^b hoặc N ;

Y^2 là $\text{-(CH}_2\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{)-}$, hoặc NR^a ;

Y^3 là NR^a hoặc $\text{C}(\text{R}^b)_2$;

trong đó một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là N hoặc NR^a ;

R^a được chọn từ H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, propargyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, và $\text{C}_3\text{-C}_6$ heteroxycyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F , Cl , Br , I , CN , OH , OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^b độc lập được chọn từ H , $\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, propargyl, $\text{-(C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylidyl)-}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl})$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, và $\text{C}_3\text{-C}_6$ heteroxycyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F , Cl , Br , I , CN , $\text{-CH}_2\text{F}$, -CHF_2 , -CF_3 , $\text{-CH}_2\text{CF}_3$, $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, OH , OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^c được chọn từ H, C_1-C_6 alkyl, alyl, propargyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

Z^1 được chọn từ CR^aR^b , C(O), và liên kết;

Cy được chọn từ C_6-C_{20} aryldiyl, C_3-C_{12} carboxycyldiyl, C_2-C_{20} heterocyldiyl, và C_1-C_{20} heteroaryldiyl;

Z^2 được chọn từ O, S, NR^a , C_1-C_6 alkylidiyl, C_1-C_6 floalkylidiyl, O-(C_1-C_6 alkylidiyl), O-(C_1-C_6 floalkylidiyl), C(O), và liên kết;

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R^5 được chọn từ H, C_1-C_9 alkyl, C_3-C_9 xycloalkyl, dị vòng C_3-C_9 , C_6-C_9 aryl, C_6-C_9 heteroaryl, -(C_1-C_6 alkylidiyl)-(C_3-C_9 xycloalkyl), -(C_1-C_6 alkylidiyl)-(dị vòng C_3-C_9), C(O) R^b , C(O) NR^a , SO_2R^a , và SO_2NR^a , tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, CN, OR^a , $N(R^a)_2$, C_1-C_9 alkyl, C_3-C_9 xycloalkyl, dị vòng C_3-C_9 , C_6-C_9 aryl, C_6-C_9 heteroaryl, C(O) R^b , C(O) NR^a , SO_2R^a , và SO_2NR^a ;

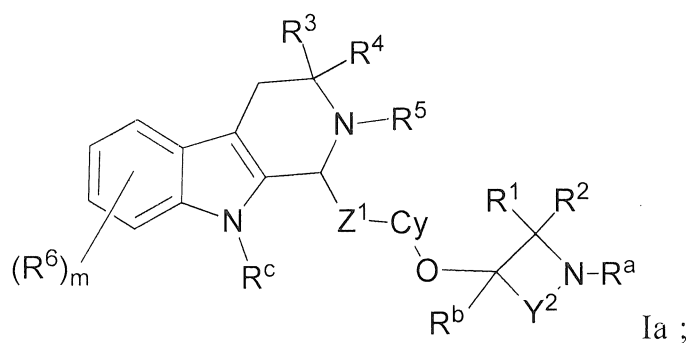
R^6 được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F,

$-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy,
 N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon,
 piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino; và

m được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

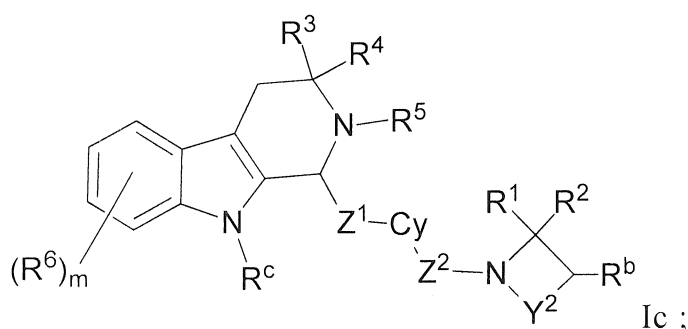
trong đó alkylidiyl, floalkylidiyl, arylidiyl, carboxyclyldiyl, heteroxyclyldiyl, và heteroaryldiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino.

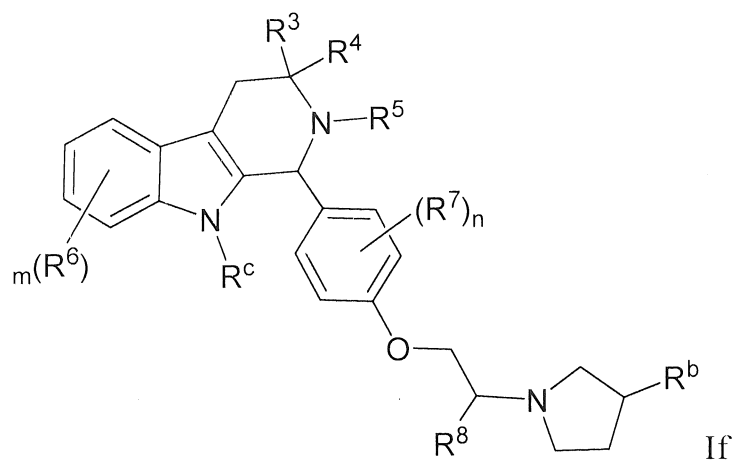
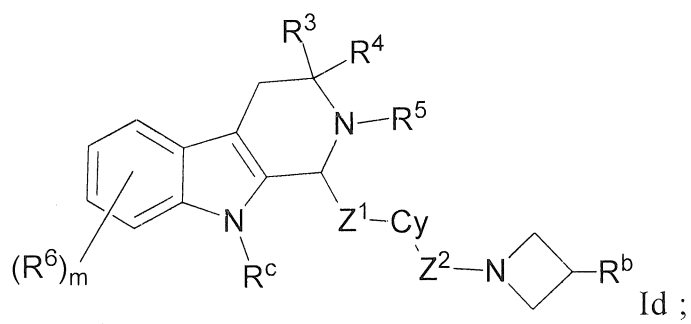
Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức Ia, c, d, f, g, i, j và k, các hợp chất này có các cấu trúc:



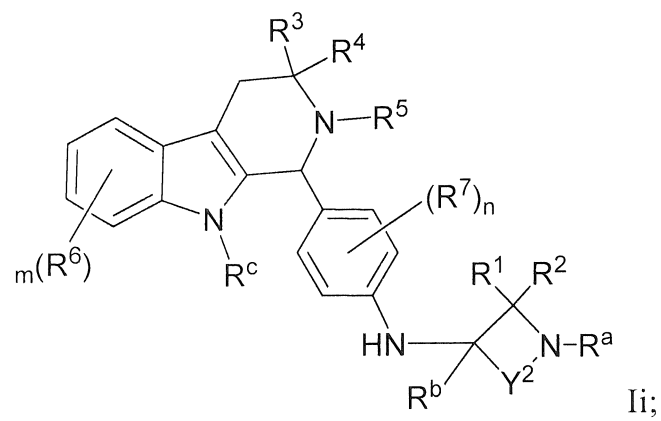
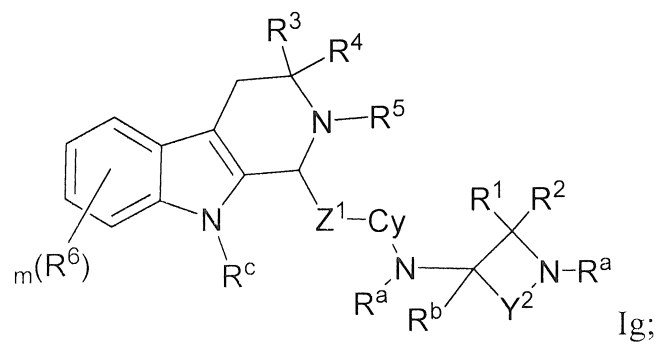
trong đó R^7 là F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, xyclopropyl, xyclopropylamit, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino; và

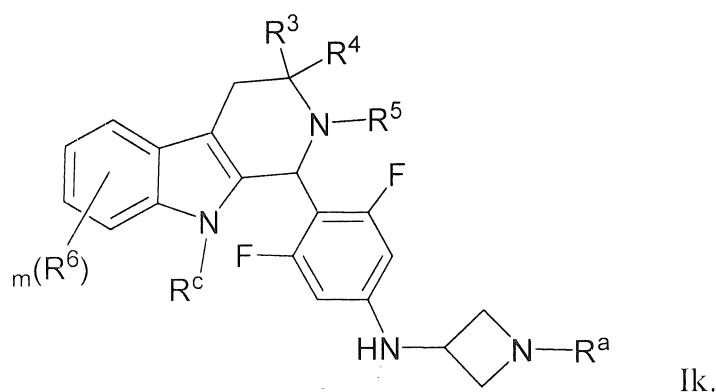
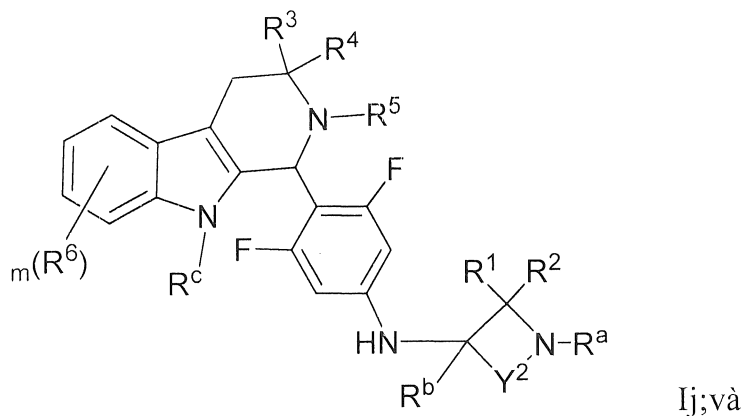
n được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;





trong đó R^8 là H hoặc $-CH_3$;





Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, trong đó Y^1 là CR^b và Y^3 là NR^a .

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, trong đó Y^1 là N và Y^3 là $C(R^b)_2$.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, trong đó Y^2 là $-(CH_2)-$.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, trong đó Y^2 là $-(CH_2CH_2)-$.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức Ih, trong đó R^c là H.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, trong đó Cy là C_6-C_{20} aryldiyl, C_6-C_{20} aryldiyl là phenyldiyl, và phenyldiyl được thế bằng một hoặc nhiều F.

Các phương án ví dụ của các hợp chất có công thức Ih, trong đó R^1 và R^2 là H.

Các phương án ví dụ của các hợp chất có công thức Ih, trong đó R^3 là H, và R^4 là $-CH_3$.

Các phương án ví dụ của các hợp chất có công thức Ih, trong đó R^5 là C_1-C_6 floalkyl.

Các phương án ví dụ của các hợp chất có công thức Ih, trong đó m là 0.

Cũng được đề xuất là hợp chất có công thức I, trong đó R^c là H.

Cũng được đề xuất là hợp chất có công thức I, trong đó R^1 và R^2 là H.

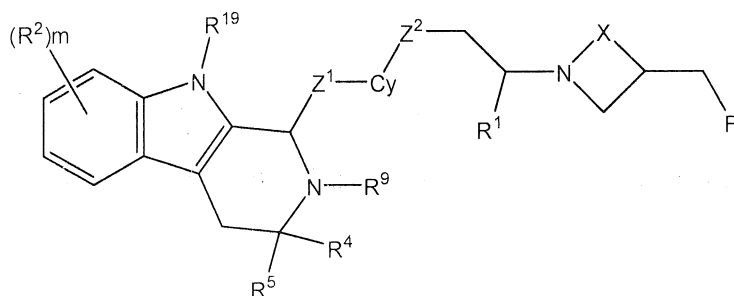
Cũng được đề xuất là hợp chất có công thức I, trong đó R^3 là H, và R^4 là $-CH_3$.

Cũng được đề xuất là hợp chất có công thức I, trong đó R^5 là C_1 - C_6 floalkyl.

Cũng được đề xuất là hợp chất có công thức I, trong đó m bằng 0.

Cũng được đề xuất là các hợp chất tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl có công thức XI, bao gồm Công thức XIa, và dược phẩm chứa chúng, có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh, tình trạng bệnh và/hoặc các rối loạn được điều biến bằng thụ thể estrogen alpha (ERa).

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có cấu trúc (XI) sau đây:



Công thức (XI);

trong đó:

Z^1 và Z^2 độc lập được chọn từ $-O-$, $-(CH_2)-$, $-C(O)-$, hoặc liên kết;

Cy là C_6 - C_{20} aryl, C_3 - C_{12} carboxycyl, C_2 - C_{20} heteroxycyl, hoặc C_1 - C_{20} heteroaryl;

X là $-(CH_2)-$ hoặc $-(CH_2CH_2)-$;

R^1 được chọn từ H, F, Cl, $-CN$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, và $-C(O)N(CH_3)_2$;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halogen, $-CN$, $-OR^{10}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 carboxycyl, $-C_1$ - C_6 alkyl-OH, C_3 - C_8 carboxycyl-OH, $-OC_2$ - C_6 alkyl-OH, C_1 - C_6 floalkyl, C_3 - C_8 floalkyl, $-C(=O)OR^{12}$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-C(=O)NHR^{12}$, $-SO_2R^{11}$, $-NH-SO_2R^{11}$, và $-SO_2NHR^{12}$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 carboxycyl, $-C_1$ - C_6 alkyl-OH, C_3 - C_8 carboxycyl-OH, C_1 - C_6 floalkyl, C_3 - C_8 floalkyl, $-C(=O)OR^{12}$;

R^9 độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 carboxycyl, $-C_1$ - C_6 alkyl-OH, C_3 - C_8 carboxycyl-OH, C_1 - C_6 floalkyl, C_3 - C_8 flocarboxycyl, C_2 - C_9 heteroxycyl, C_6 - C_{10} aryl, và C_1 - C_{10} heteroaryl;

R^{19} độc lập được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 carboxycyl, $-C_1$ - C_6 alkyl-OH, C_3 - C_8 carboxycyl-OH, C_1 - C_6 floalkyl, C_3 - C_8 flocarboxycyl, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)NHR^{12}$, $-SO_2R^{11}$, $-NHSO_2R^{11}$, $-SO_2NHR^{12}$, C_6 - C_{10} aryl, và C_1 - C_{10} heteroaryl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 floalkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl;

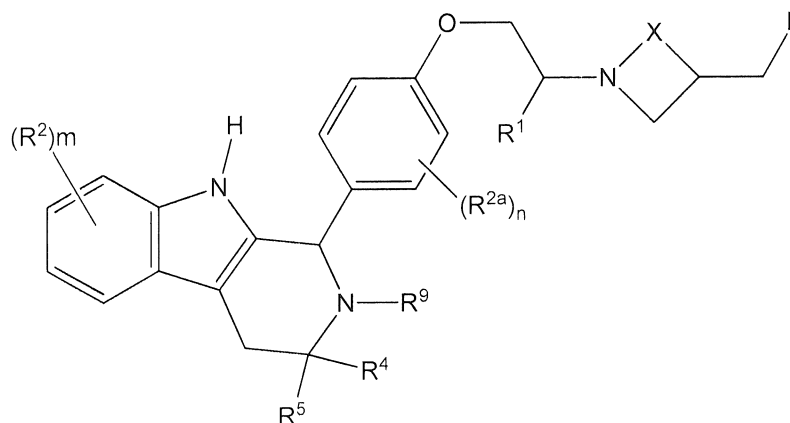
mỗi R^{12} độc lập được chọn từ H, C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 floalkyl;

mỗi R^{13} và mỗi R^{14} độc lập được chọn từ H và C_1 - C_4 alkyl; và

m là 0, 1, 2 hoặc 3;

muối được dụng, solvat hoặc tiền được chất của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XI) có cấu trúc (XIa):



Công thức (XIa);

trong đó R^{2a} độc lập H hoặc F, n bằng 0, 1 hoặc 2, và R^4 và R^5 độc lập H hoặc methyl.

Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là liên kết. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là $-O-$. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là $-(CH_2)-$. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là $-C(O)-$. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^2 là liên kết. Sáng chế đề xuất hợp chất

theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^2 là -O-. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^2 là $-(CH_2)-$. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^2 là $-C(O)-$. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là C_6-C_{20} aryl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là phenyl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là C_3-C_{12} carboxycycl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là xyclohexyl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là C_2-C_{20} heteroxycycl. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là pyrazinyl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là piperidinyl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là C_1-C_{20} heteroaryl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là thiazolyl. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là oxazolyl. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Cy là pyridyl. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó R^1 là H. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó R^1 là $-CH_3$. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó X là $-(CH_2)-$. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó X là $-(CH_2)-$ và R^1 là H. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó X là $-(CH_2CH_2)-$. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó X là $-(CH_2CH_2)-$ và R^1 là H. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó X là $-(CH_2CH_2)-$ và R^1 là $-CH_3$.

Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là liên kết, Z^2 là -O-, Cy là phenyl, X là $-(CH_2)-$, và R^1 là H. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là liên kết, Z^2 là -O-, Cy là phenyl, X là $-(CH_2CH_2)-$, và R^1 là H. Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (XI), trong đó Z^1 là liên kết, Z^2 là -O-, Cy là phenyl, X là $-(CH_2CH_2)-$, và R^1 là $-CH_3$.

ĐÁNH GIÁ SINH HỌC

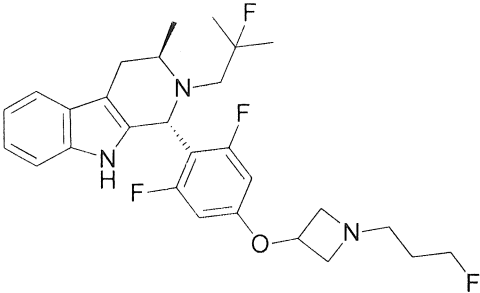
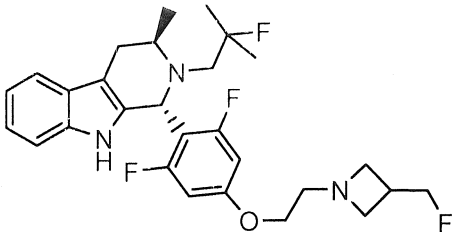
Hiệu lực tương đối của các hợp chất có công thức I dưới dạng các chất ức chế hoạt tính của một enzym (hoặc hoạt tính sinh học khác) có thể tính toán bằng cách xác định nồng độ tại đó mỗi hợp chất ức chế hoạt tính này tới một mức độ định trước và sau đó, so sánh các kết quả. Thông thường, thông số được ưu tiên xác định là nồng độ ức chế 50% hoạt tính trong thử nghiệm hóa sinh, nghĩa là, nồng độ ức chế 50% hoặc giá trị “IC₅₀”. Việc xác định giá trị IC₅₀ có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Nói chung, giá trị IC₅₀ có thể được xác định bằng cách đo hoạt tính của một enzym nhất định khi có mặt một chất ức chế nghiên cứu với nồng độ nằm trong một khoảng nhất định. Giá trị thể hiện hoạt tính của enzym thu được từ thử nghiệm sau đó sẽ được dùng để xây dựng nên đồ thị điểm theo nồng độ của chất ức chế được sử dụng. Nồng độ của chất ức chế tại đó enzym thể hiện 50% hoạt tính (khi so với hoạt tính khi không có mặt chất ức chế bất kỳ) được lấy là giá trị IC₅₀. Tương tự, các giá trị nồng độ ức chế khác có thể được xác định thông qua việc xác định hoạt tính thích hợp. Ví dụ, trong một số thiết lập, có thể mong muốn thiết lập nồng độ ức chế 90%, nghĩa là giá trị IC₉₀.

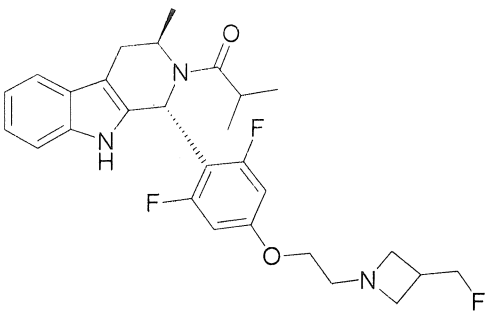
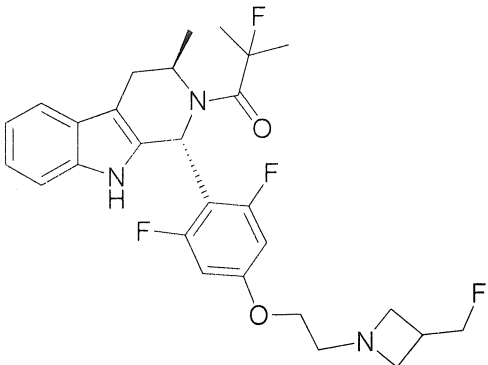
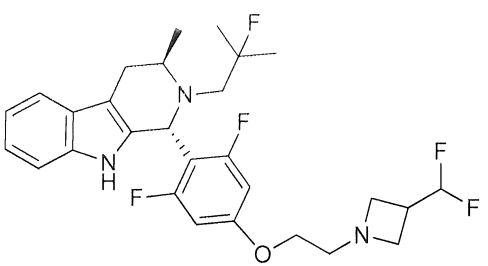
Mức độ tăng sinh tế bào, tính gây độc tế bào và khả năng sống sót của tế bào khi có mặt các hợp chất có công thức I có thể có thể đo được bằng thử nghiệm xác định khả năng sống sót tế bào CellTiter-Glo® (Promega Corp.). Thử nghiệm xác định khả năng sống sót tế bào CellTiter-Glo® này là một phương pháp đồng nhất để xác định số lượng tế bào sống sót trong môi trường nuôi cấy dựa trên việc định lượng sự có mặt của ATP, một dấu hiệu cho thấy các tế bào có hoạt động chuyển hóa. Thử nghiệm CellTiter-Glo® này được thiết kế để sử dụng với các dạng đĩa nhiều lỗ, khiến cho nó là công cụ lý tưởng cho các thử nghiệm sàng lọc tế bào tự động với số lượng tế bào sàng lọc rất lớn (high-throughput screening - HTS), thử nghiệm tăng sinh tế bào và thử nghiệm về tính gây độc tế bào. Quy trình thử nghiệm đồng nhất này liên quan đến việc bổ sung một chất thử (chất thử CellTiter-Glo®) trực tiếp vào tế bào được nuôi cấy trong môi trường bổ sung huyết thanh. Bước rửa tế bào, loại bỏ môi trường nuôi cấy và bước hút nhiều lần bằng pipet là không cần thiết. Hệ thống này sẽ phát hiện ít nhất 15 tế bào/lỗ trong dạng đĩa 384 lỗ trong 10 phút sau khi bổ sung chất thử và trộn.

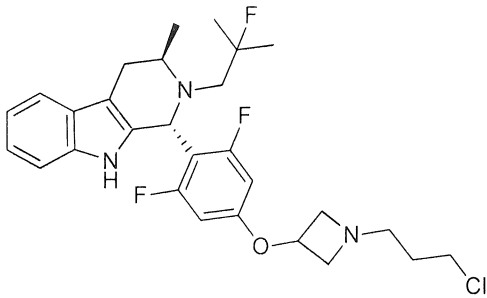
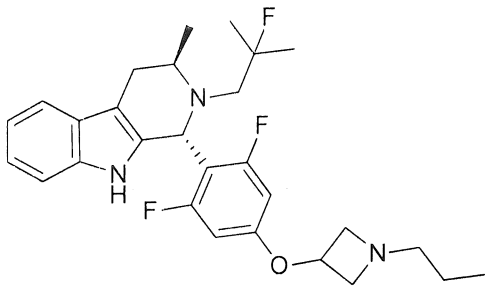
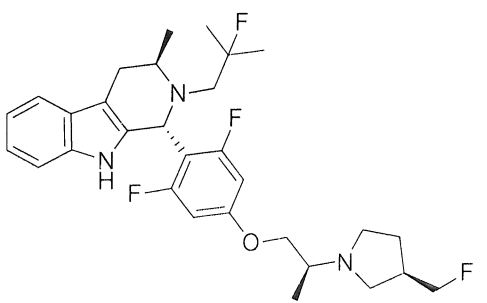
Tất cả các hợp chất có công thức I được lấy làm ví dụ trong Bảng 1 và 2 đều được điều chế và phân tích tính chất bằng LCMS [M+H]⁺ (phổ khối ghép sắc ký lỏng) với việc phát hiện ra ion gốc. Tất cả các hợp chất có công thức I được lấy làm ví dụ

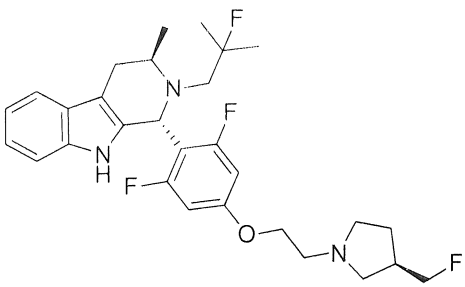
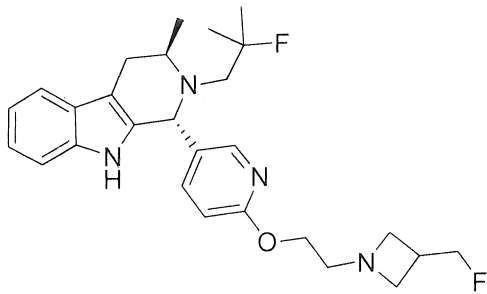
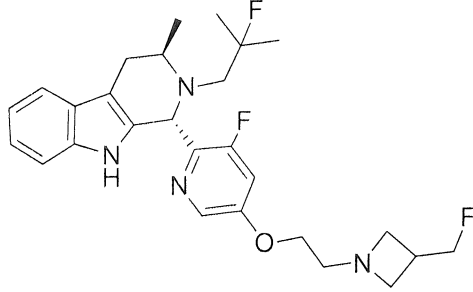
trong Bảng 1 và 2 đều được thử khả năng liên kết với ER α (thụ thể estrogen alpha) và hoạt tính sinh học theo các thử nghiệm, quy trình và trình tự nêu trong các ví dụ 901-907. Giá trị ER-alpha MCF7 HCS S_{inf} (%) trong Bảng 1 được xác định bằng thử nghiệm phân hủy nồng độ Era cao bằng cách chụp huỳnh quang tế bào ung thư vú trong Ví dụ 901. Giá trị ER-alpha MCF7 HCS EC_{50} (μ M) trong Bảng 1 và 2 được đo bằng thử nghiệm tăng sinh tế bào *in vitro* được mô tả trong Các ví dụ 902 và 903. Thử nghiệm xác định trọng lượng ước của đường niệu ở chuột đồng trong Các ví dụ 906 và 907 cho phép xác định nhanh hoạt tính đối kháng của hợp chất trong mô đáp ứng ER (tử cung chuột đồng chưa trưởng thành) trong khi đó cạnh tranh với phối tử tự nhiên của ER là estradiol, nghĩa là chế độ đối kháng (Ashby, J.; et al (1997) *Regulatory toxicology and pharmacology*: RTP, 25 (3):226-31). Các hợp chất có công thức I được lấy làm ví dụ trong Bảng 1 và 2 có các cấu trúc, tên tương ứng (ChemBioDraw, Version 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA), và hoạt tính sinh học như sau. Khi nhiều hơn một tên được đưa ra cho một hợp chất có công thức I hoặc sản phẩm trung gian thì cấu trúc hóa học sẽ là cơ sở để xác định hợp chất.

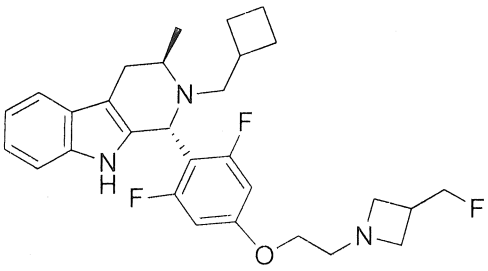
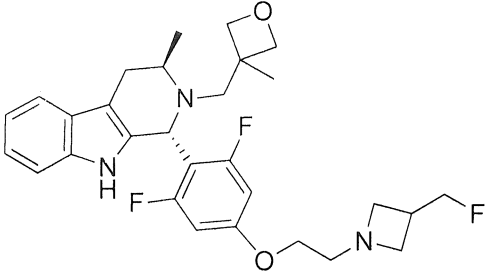
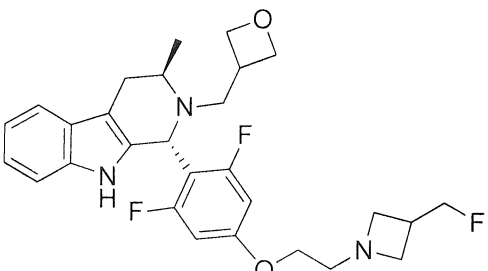
BẢNG 1

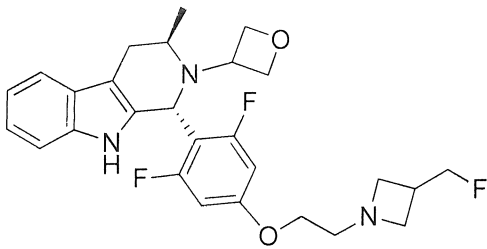
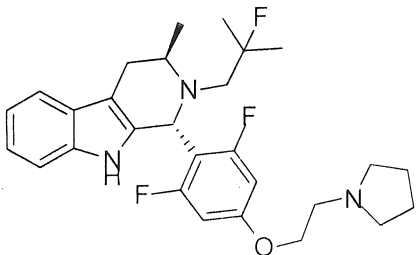
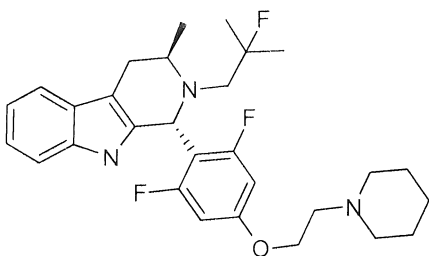
Số	Cấu trúc	Tên	ER-alpha MCF7 HCS EC ₅₀ (μM)	ER-alpha MCF7 HCS S _{inf} (%)
101		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000049	-100
102		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000014	-98,9%

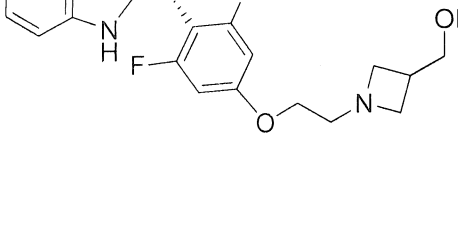
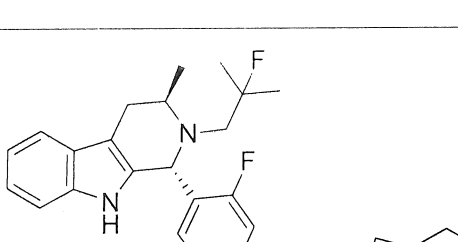
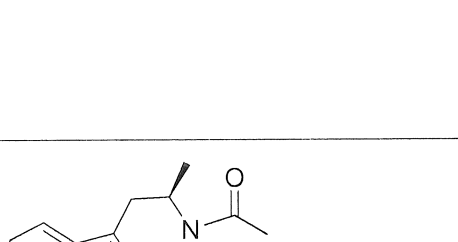
103		1-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-metylpropan-1-on	0,00011	-91,8%
104		1-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-on	0,000043	-95,4%
105		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(diflometyl)azetidin-1-yl)etoxy)-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000027	-94%

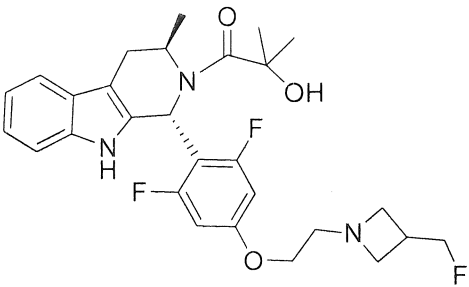
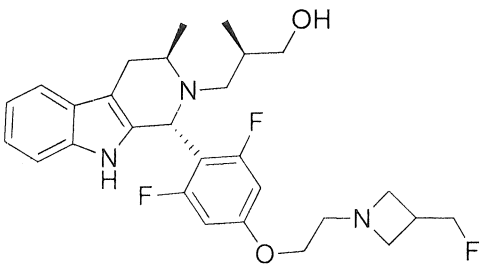
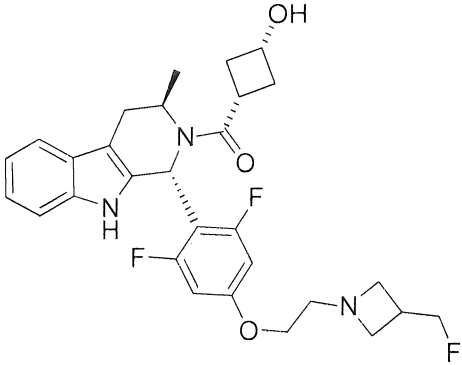
106		(1R,3R)-1-(4-(((1-(3-chloropropyl)azetidin-3-yl)oxy)-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000142	-90,4%
107		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(((1-propylazetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000024	-97,6%
108		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(((S)-2-((R)-3-(flometyl)pyrolidin-1-yl)propoxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00011	-79,3%

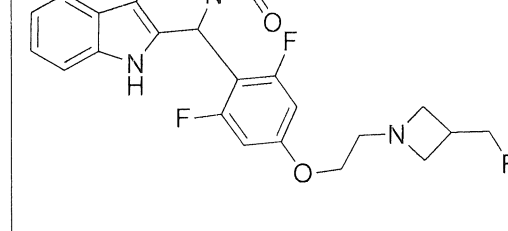
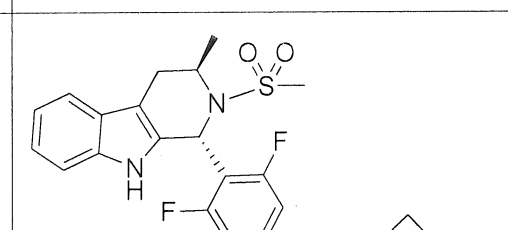
109		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-((R)-3-(flometyl)pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000050	-86,5%
110				
111		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(6-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)pyridin-3-yl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000898	-96,8
112		(1S,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(3-fluoro-5-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)pyridin-2-yl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000092	-93,9

113		(1R,3R)-2-(cyclobutylmethyl)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00618	-94,8
114		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000715	-97,8
115		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2-(oxetan-3-ylmethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0231	-95,5

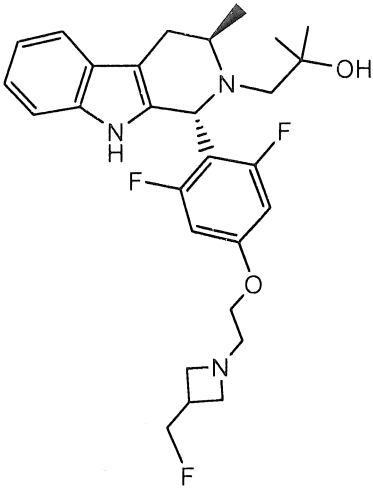
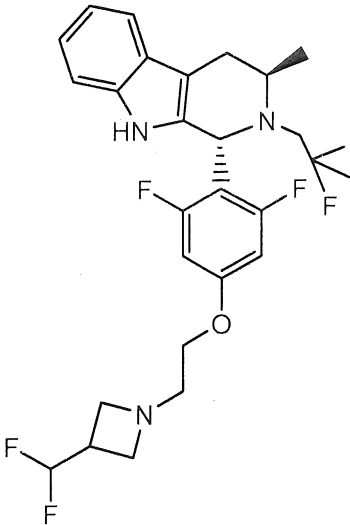
116		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0414	-85
117		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(pyrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000171	-71,7
118		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000488	-72,2

119		(1-(2-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenoxy)ethyl)azetidin-3-yl)metanol	0,00198	-71,3
120		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0000562	-96,3
121		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)etanon	0,008	-91

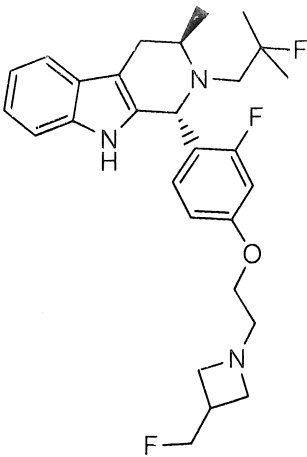
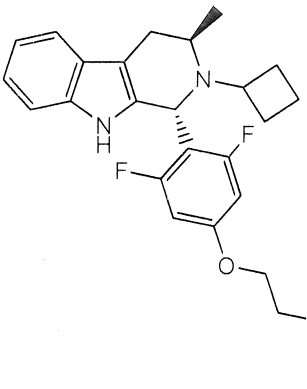
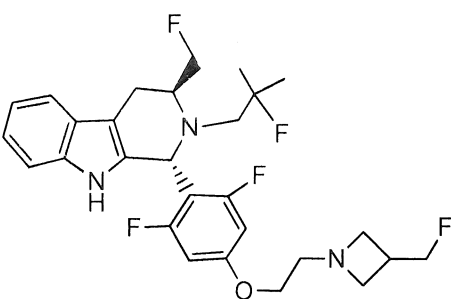
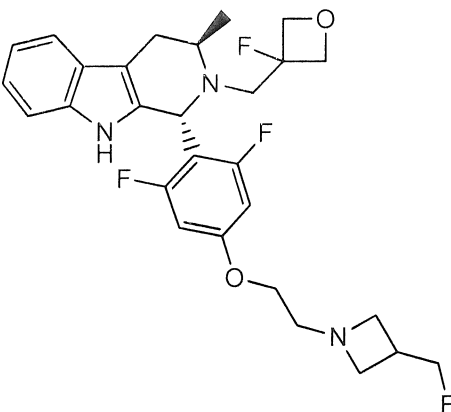
122		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-hydroxy-2-methylpropan-1-on	0,0014	-97,8
123		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,00104	-96,1
124		((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)((1S,3S)-3-hydroxycyclobutyl)metanon	0,135	-75

125		1-(1-(2,6-diflo-4-(2-(3-((flometyl)azetid-in-1- yl)etoxy)phenyl)- 3,3-dimetyl-3,4- dihydro-1H- pyrido[3,4-b]indol- 2(9H)-yl)-2- metylpropan-1-on	0,0744	-90
126		(1R,3R)-1-(2,6- diflo-4-(2-(3- (flometyl)azetid-in-1- yl)etoxy)phenyl)-3- metyl-2- (metylsulfonyl)- 2,3,4,9-tetrahydro- 1H-pyrido[3,4- b]indol	0,000469	-94,4

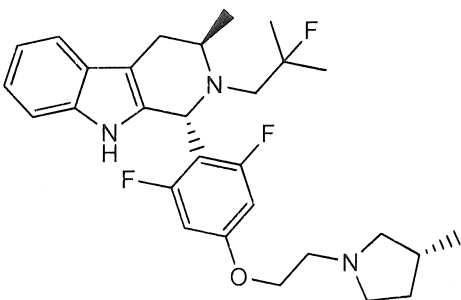
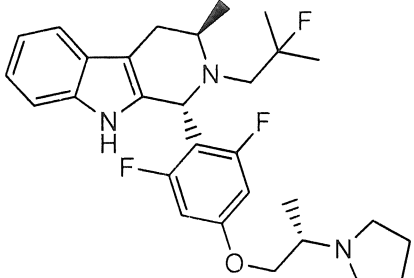
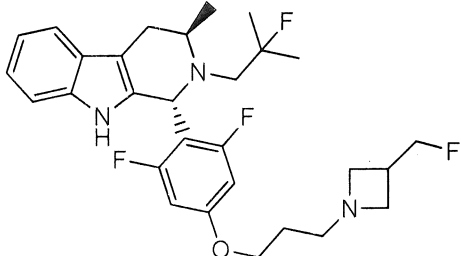
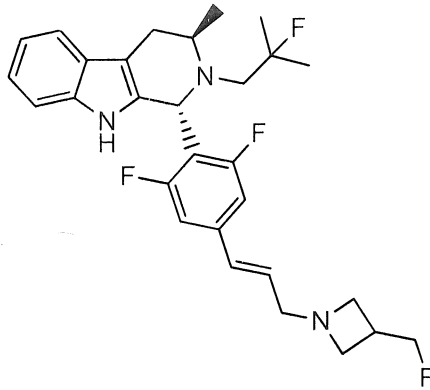
Bảng 2

Số	Cấu trúc	Tên	ER-alpha MCF7 HCS EC ₅₀ (μM)	LCMS [M+H] +
127		1-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-metyl-propan-2-ol	0,000641	502,6
128		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(diflometyl)azetidin-1-yl]etoxy]-2,6-diflophenyl]-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000064	522,3

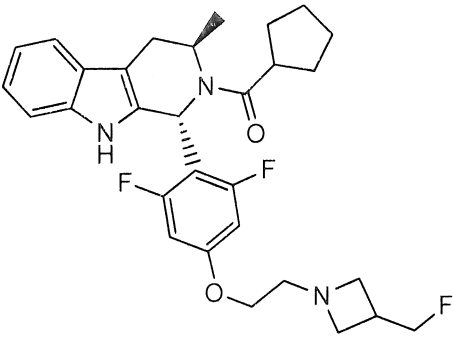
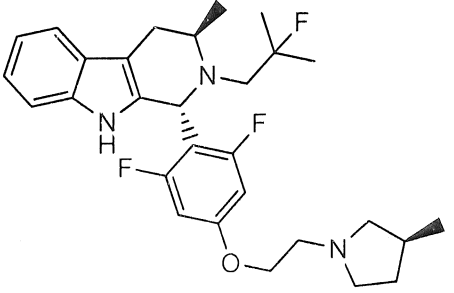
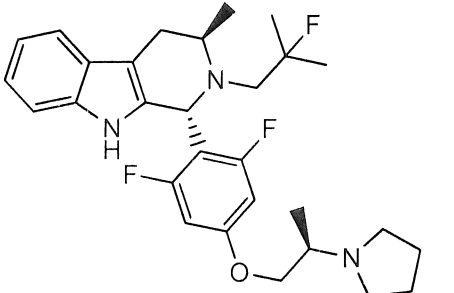
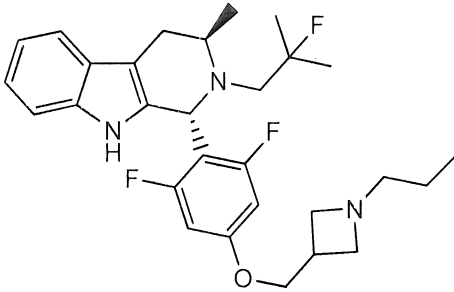
129		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-clopropyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,00017	522,2
130		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-propylazetidin-3-yl)oxyphenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0000504	486,3
131		((1S,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-yl)methanol	0,000146	520,3
132		(1R,3R)-1-[4-(azetidin-3-yl)oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,00031	444,2

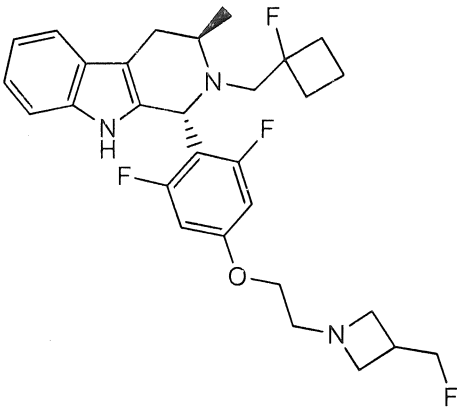
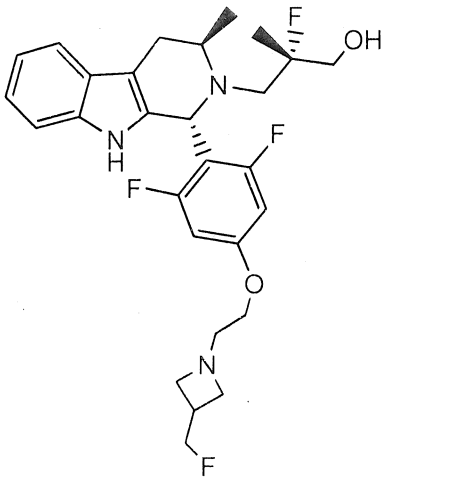
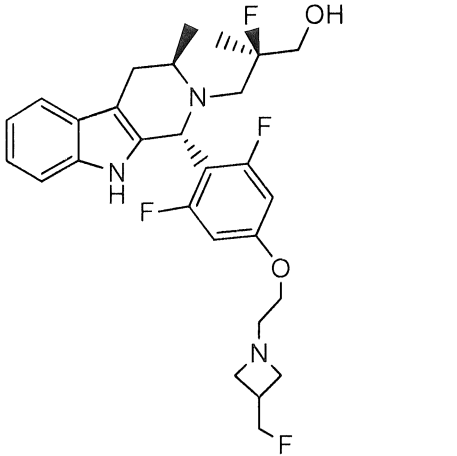
133		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0000562	486,3
134		(1R,3R)-2-cyclobutyl-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000542	484,3
135		(1R,3S)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-(fluoromethyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0000973	522,3
136		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-[(3-fluoroxetan-3-yl)methyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000114	518,3

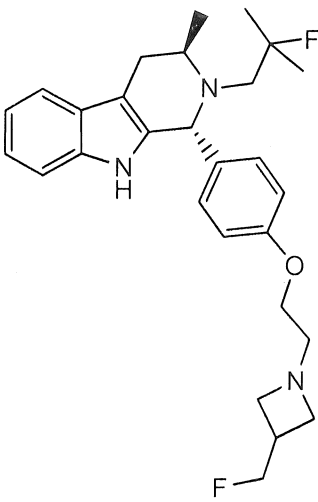
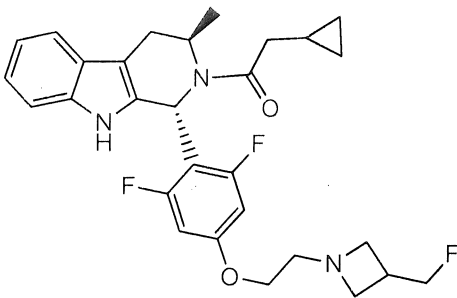
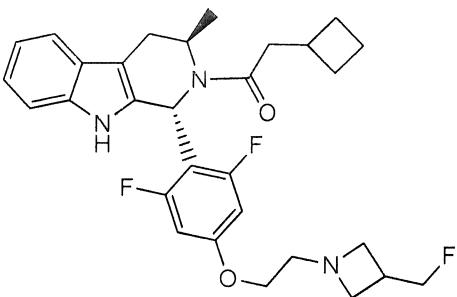
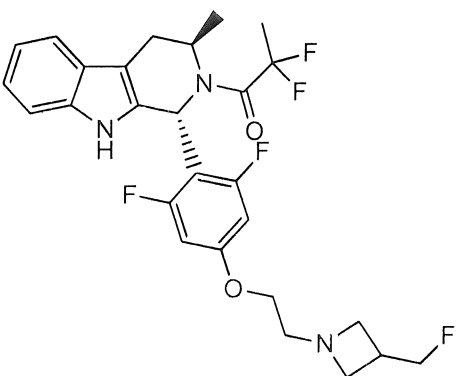
137		xyclohexyl((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)metanon	0,028	540,4
138		1-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-dimethylpropan-1-on	0,000491	514,3
139		xyclopropyl((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)metanon	0,00248	498,2
140		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-(3-metylazetidin-1-yl)ethoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,00013	486,4

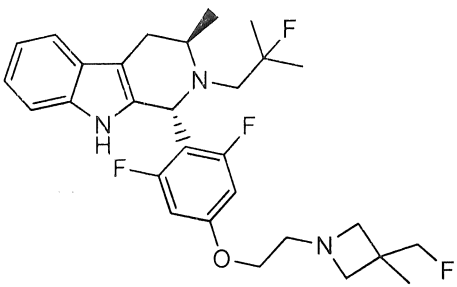
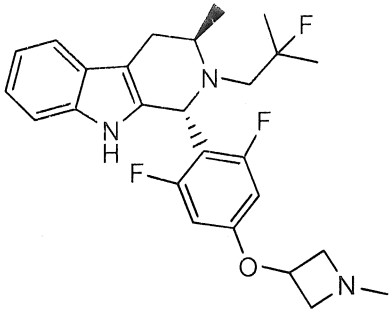
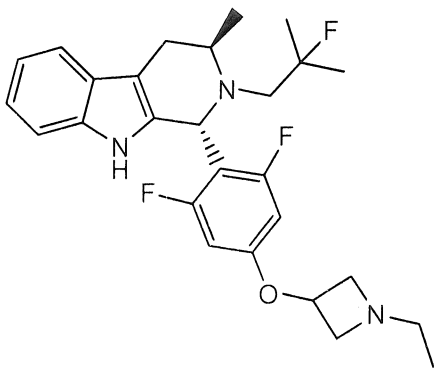
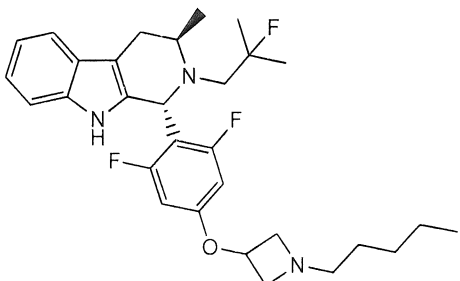
141		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-((R)-3-metylpyrrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000151	500,2
142		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[(2S)-2-pyrrolidin-1-ylpropoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000090	500,3
143		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[3-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]propoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000078	518,4
144		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[(E)-3-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]prop-1-enyl]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000144	500,1

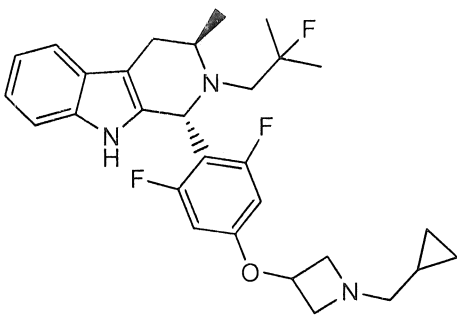
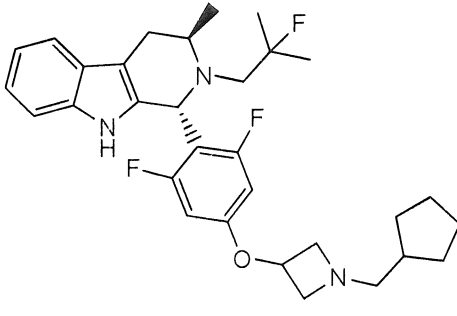
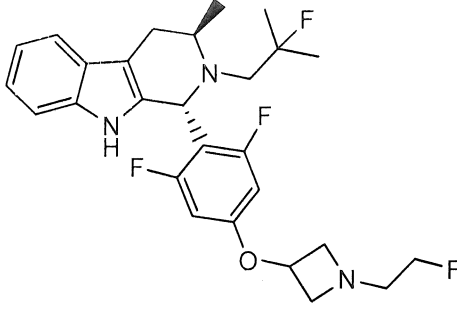
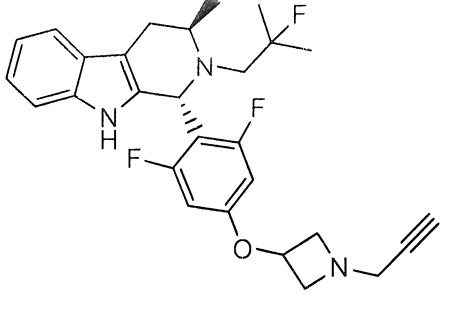
145		N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-amin	0,000096	503,3
146		(1R,3R)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl)methyl]-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,01	534,3
147		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-(2,2-dimethylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000698	500,3
148		cyclobutyl-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]metanon	0,00147	512,3

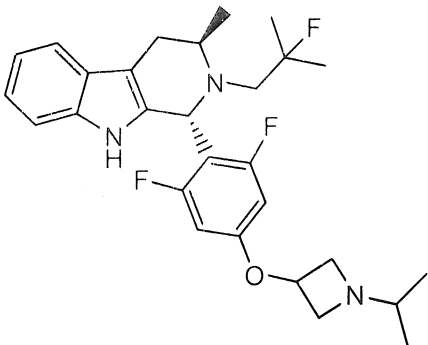
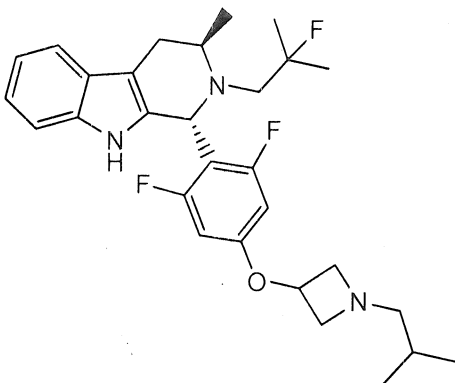
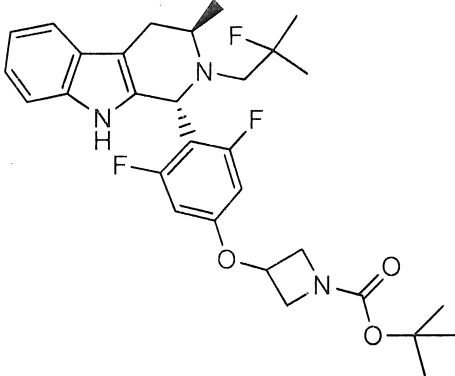
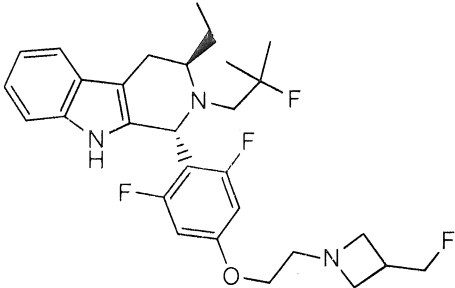
149		xyclopentyl-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]metanon	0,00216	526,4
150		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[(3S)-3-metylpyrolidin-1-yl]etoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000483	500,2
151		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[(2R)-2-pyrolidin-1-ylpropoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000156	500,1
152		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[(1-propylazetidin-3-yl)metoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000362	500,3

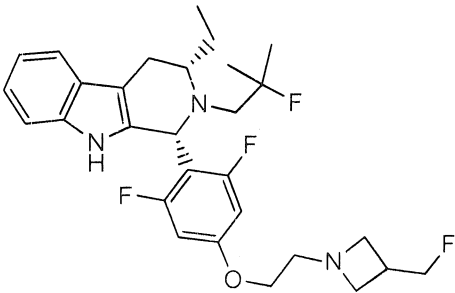
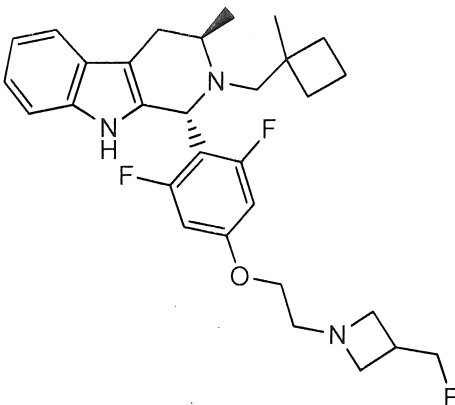
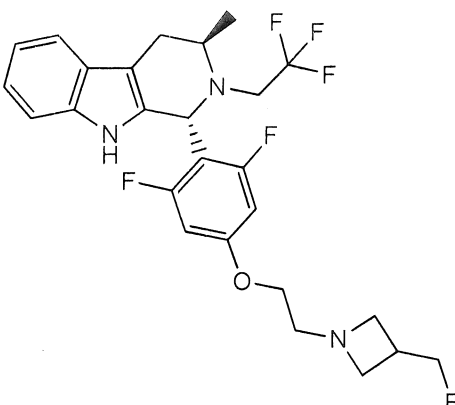
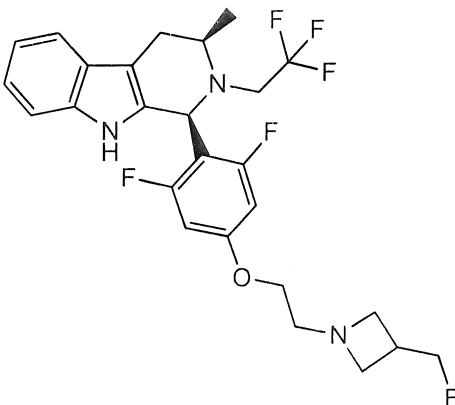
153		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-[(1-floxyclobutyl)methyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000221	516,3
154		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,0000333	520,3
155		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,0000799	520,3

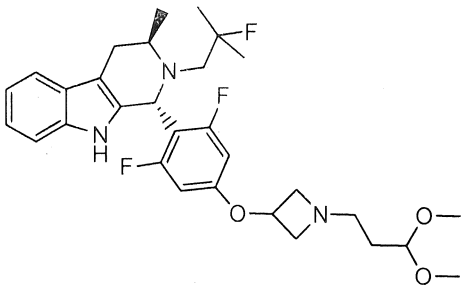
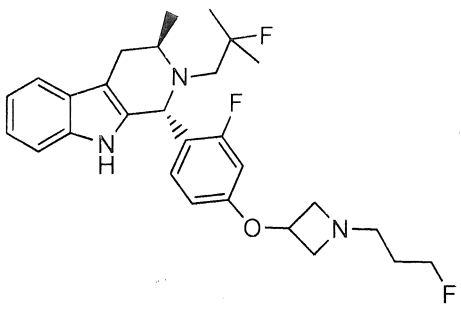
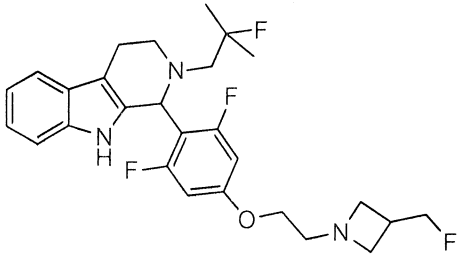
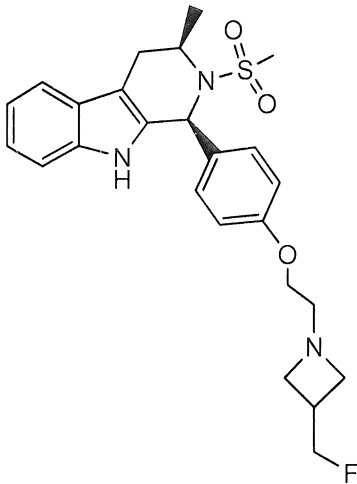
156		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000335	468,3
157		2-cyclopropyl-1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]etanon	0,005	512,4
158		2-cyclobutyl-1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]etanon	0,01	526,4
159		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoropropan-1-on	0,000147	522,3

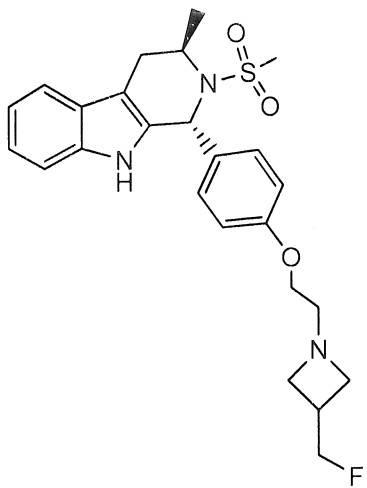
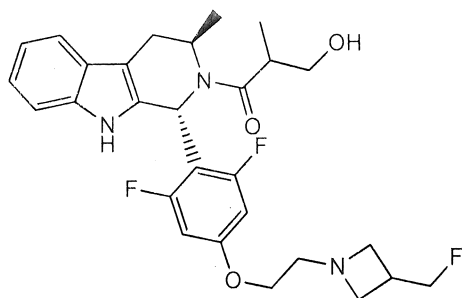
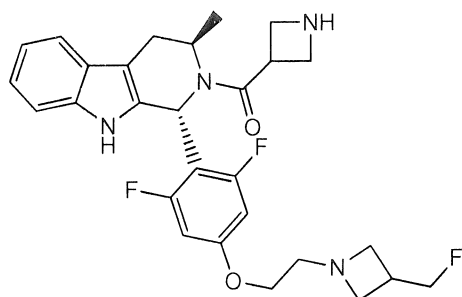
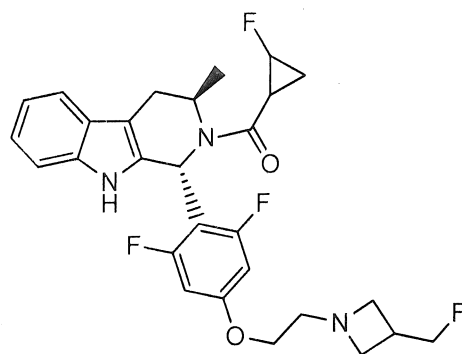
160		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flumetol)-3-methylazetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000285	518,4
161		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-methylazetidin-3-yl)oxyphenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0000413	458,3
162		(1R,3R)-1-[4-(1-ethylazetidin-3-yl)oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0000528	472,2
163		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-pentylazetidin-3-yl)oxyphenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000457	513,9

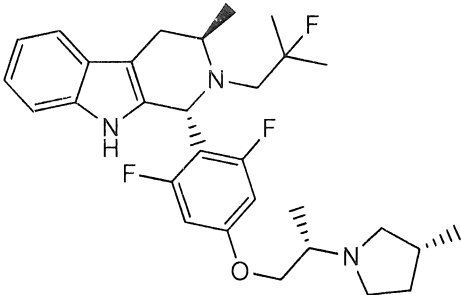
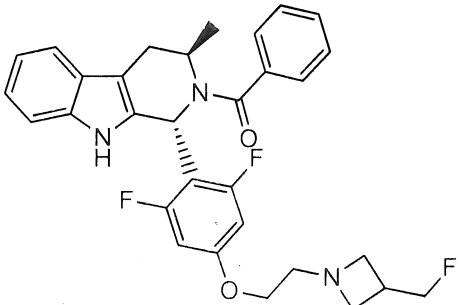
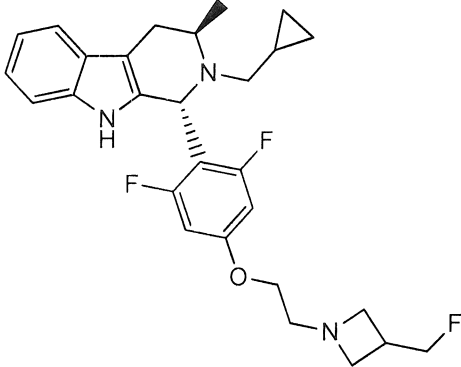
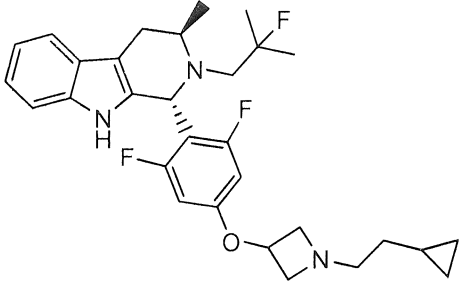
164		(1R,3R)-1-[4-[1-(cyclopropylmethyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000216	498,4
165		(1R,3R)-1-[4-[1-(cyclopentylmethyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	526,5
166		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(2-fluoethyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000175	490,4
167		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-prop-2-ynylazetidin-3-yl)oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000083	482,3

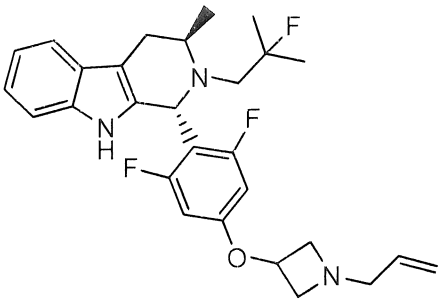
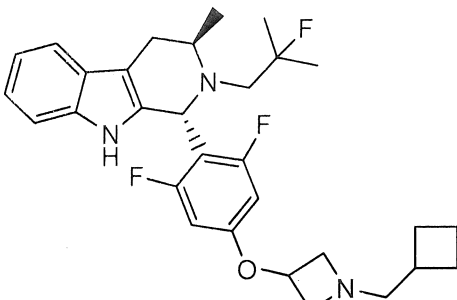
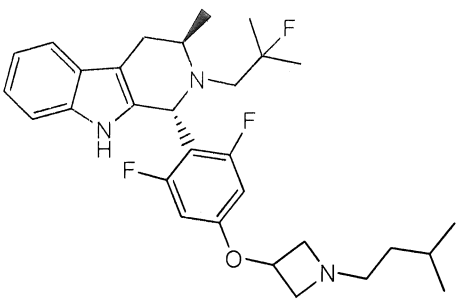
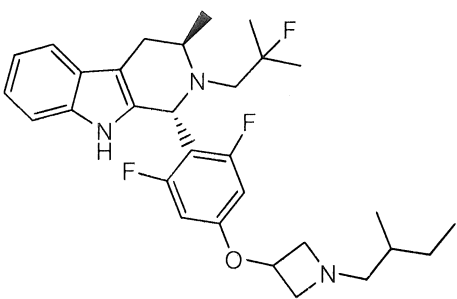
168		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-isopropylazetidin-3-yl)oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000122	486,4
169		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-isobutylazetidin-3-yl)oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000409	400,3
170		tert-butyl 3-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenoxy]azetidin-1-carboxylat	0,001	544,3
171		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-ethyl-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000471	518,3

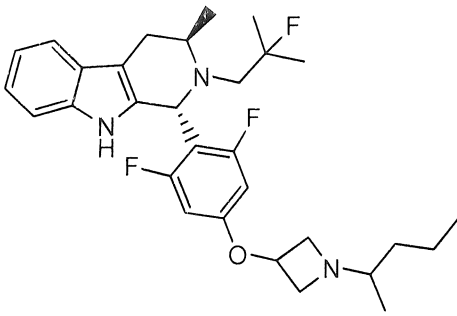
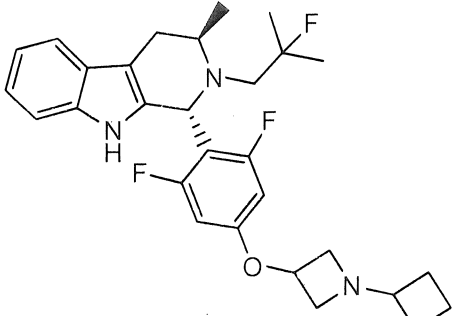
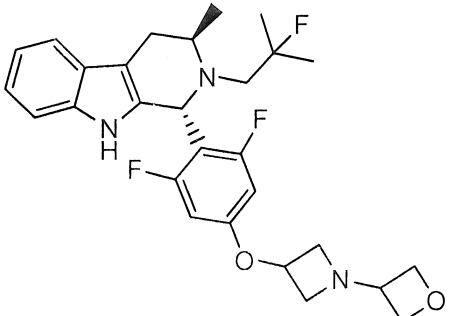
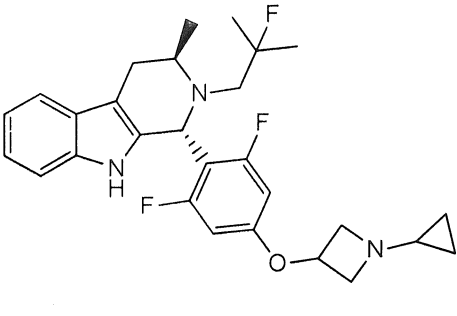
172		(1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-ethyl-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,017	518,3
173		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-[(1-methylcyclobutyl)methyl]-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	512,3
174		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000285	512,2
175		(1S,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,014	512,2

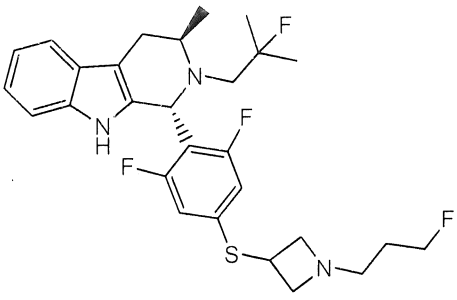
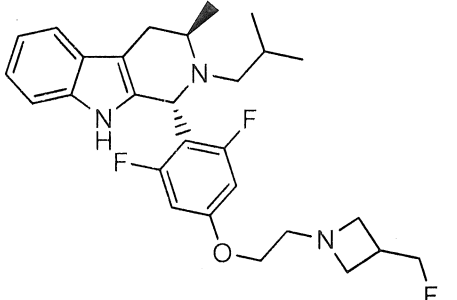
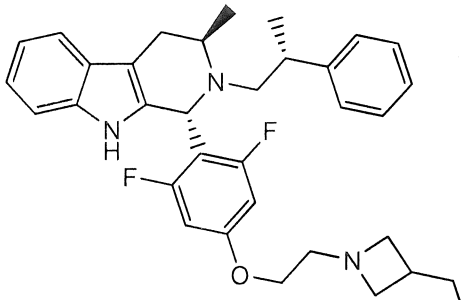
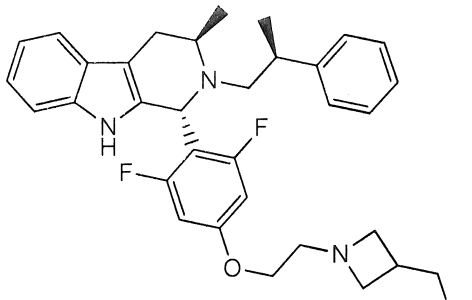
176		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-dimethoxypropyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000031	546,3
177		(1R,3R)-1-[2-fluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000164	486,3
178		1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flumetyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0005	490,2
179		(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(flumetyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,013	472,2

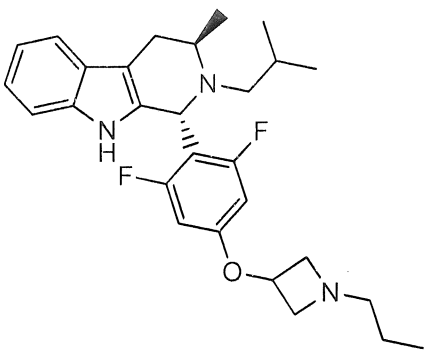
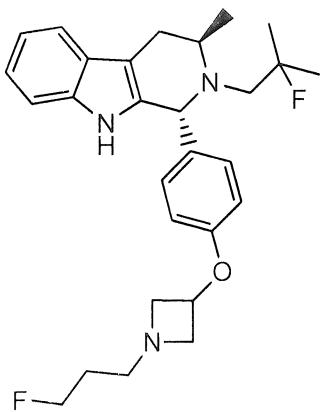
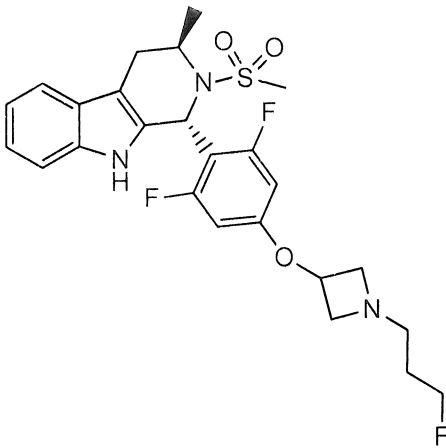
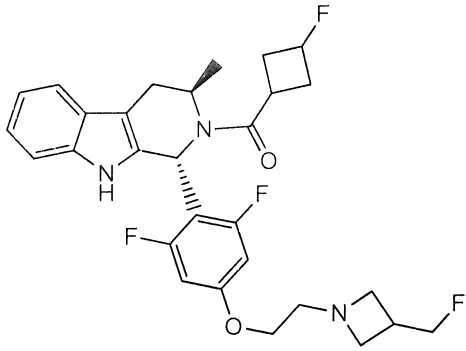
180		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-3-methyl-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl	0,000222	472,2
181		1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-3-hydroxy-2-methylpropan-1-ol	0,004	516,2
182		azetidin-3-yl-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]methanone	>0,1	513,3
183		((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)(2-floxyclopropyl)methanone	0,004	516,3

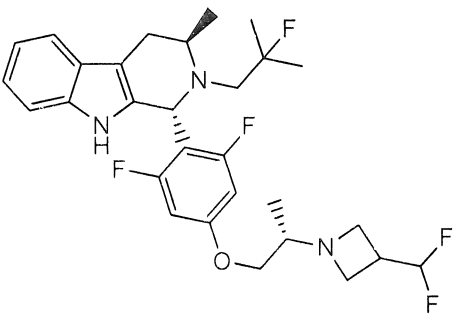
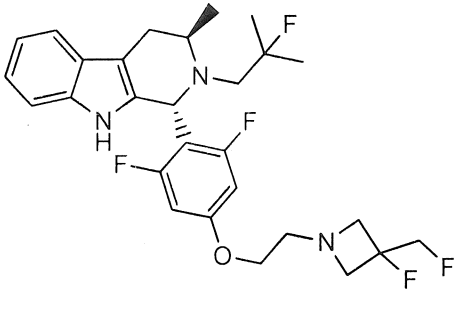
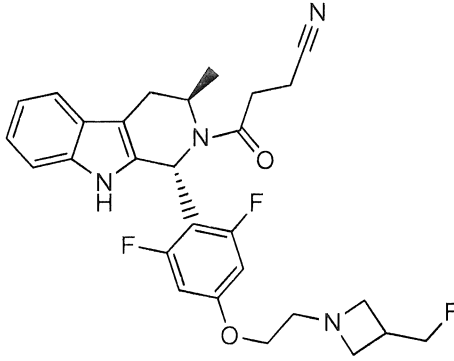
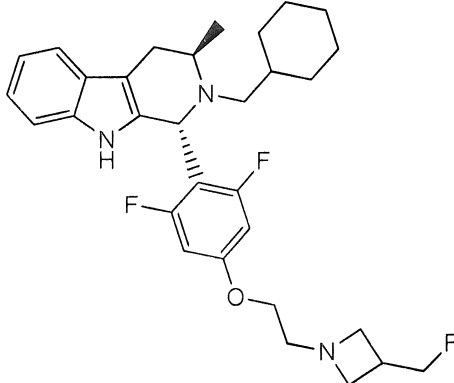
184		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(2S)-2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000494	514,4
185		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-phenyl-methanon	0,014	534,2
186		(1R,3R)-2-(cyclopropylmethyl)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	484,4
187		(1R,3R)-1-[4-[1-(2-cyclopropylethyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	512,4

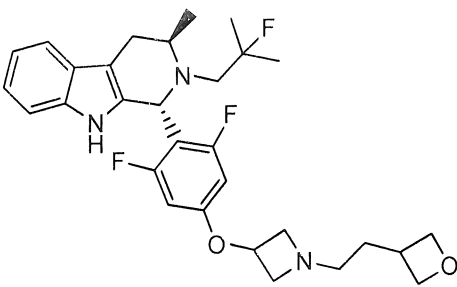
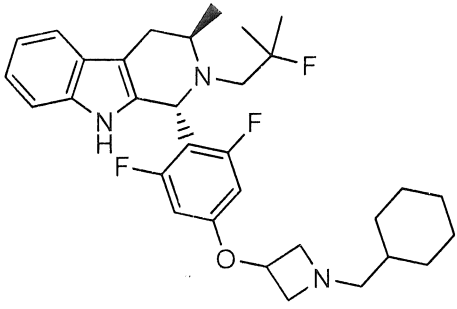
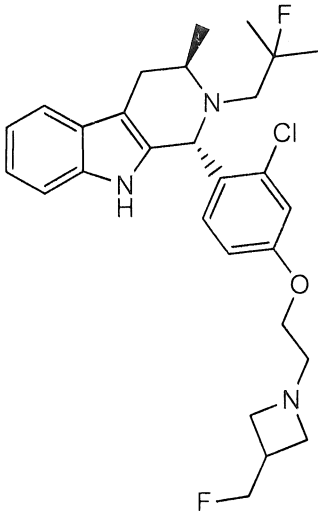
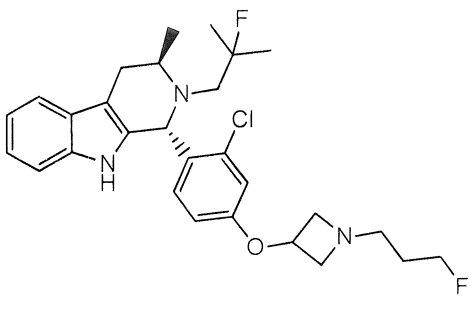
188		(1R,3R)-1-[4-(1-allylazetidin-3-yl)oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000128	484,3
189		(1R,3R)-1-[4-[1-(cyclobutylmethyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	512,3
190		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-isopentylazetidin-3-yl)oxyphenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	514,3
191		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(2-methylbutyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000267	514,3

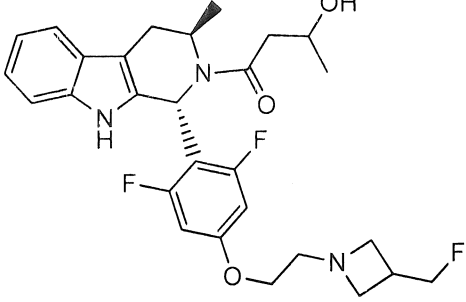
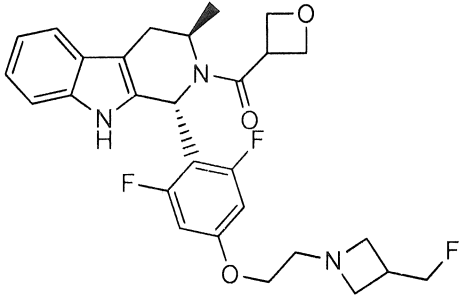
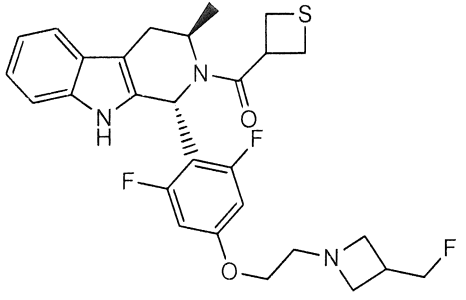
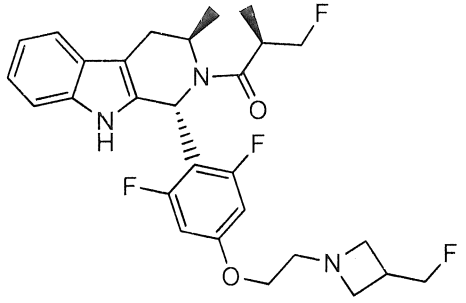
192		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(pentan-2-yl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,001	514,3
193		(1R,3R)-1-[4-(1-cyclobutylazetidin-3-yl)oxy-2,6-difluoro-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000484	498,3
194		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000077	500,2
195		(1R,3R)-1-[4-(1-cyclopropylazetidin-3-yl)oxy-2,6-difluoro-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000165	484,3

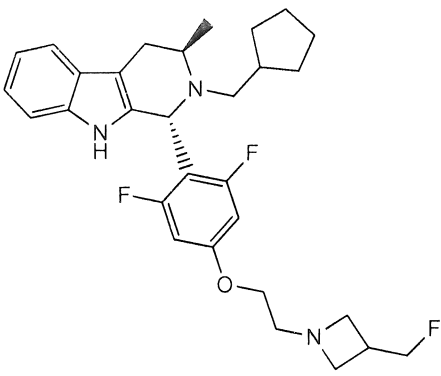
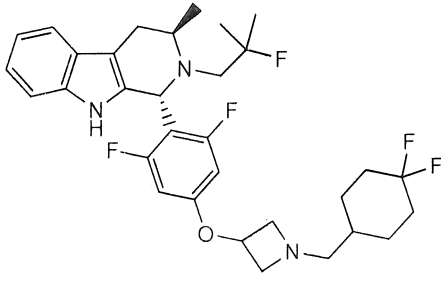
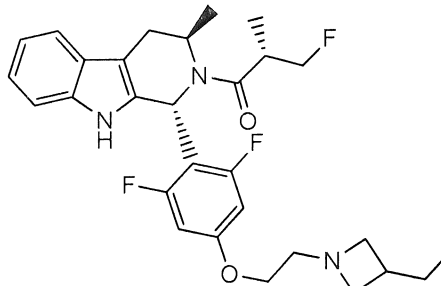
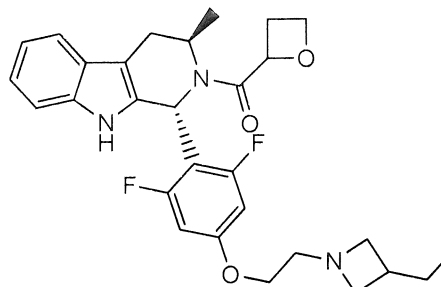
196		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]sulfanyl-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000271	520,3
197		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-2-isobutyl-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	486,2
198		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy)phenyl)-3-metyl-2-((R)-2-phenylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,002	548,1
199		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy)phenyl)-3-metyl-2-((S)-2-phenylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00232	548,3

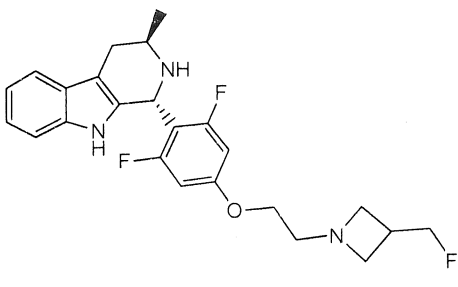
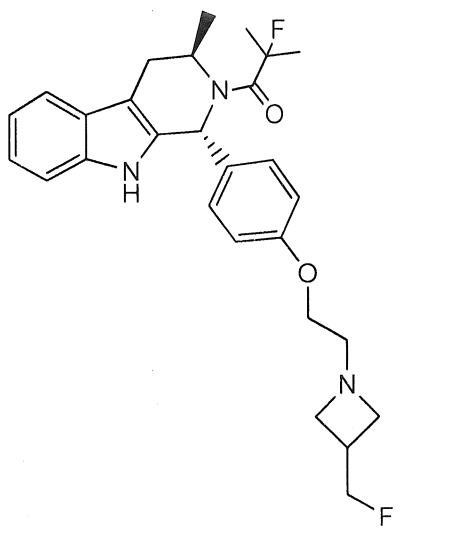
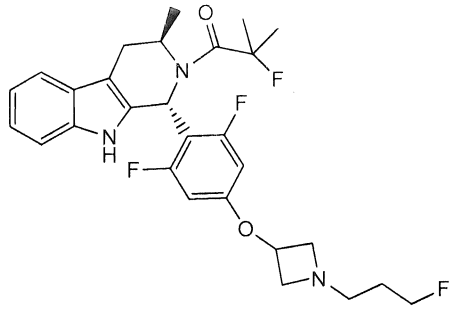
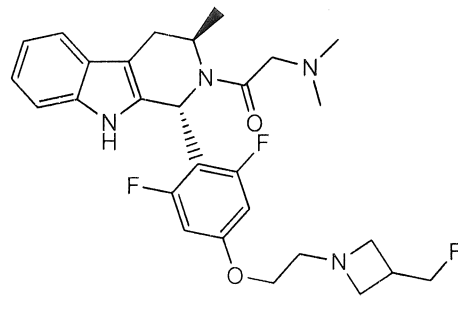
200		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-(1-propylazetidin-3-yl)oxyphenyl]-2-isobutyl-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000408	468,3
201		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-[4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000315	
202		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0001	508,2
203		[1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(floxymethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-(3-floxycyclobutyl)metanon	0,004	530,4

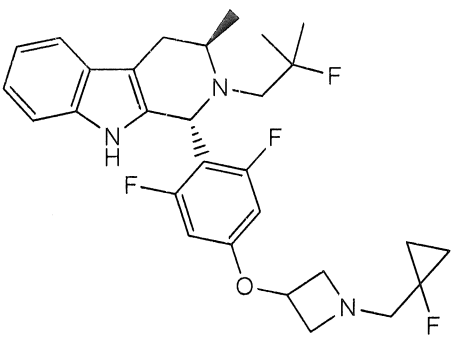
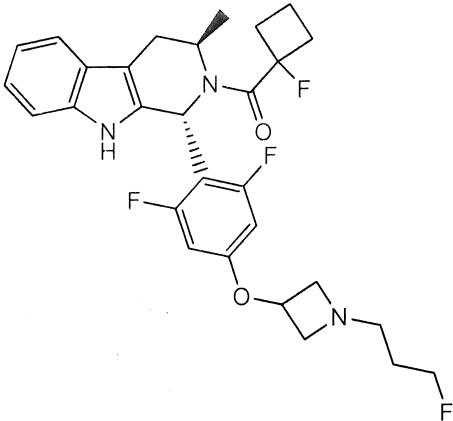
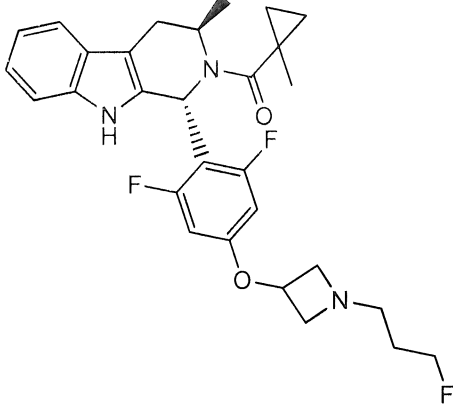
204		(1R,3R)-1-[4-[(2S)-2-[3-(diflometyl)azetidin-1-yl]propoxy]-2,6-diflophenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000371	536,4
205		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-flo-3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000375	522,1
206		4-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-4-oxo-butannitril	0,031	511,3
207		(1R,3R)-2-(xyclohexylmetyl)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,013	526,4

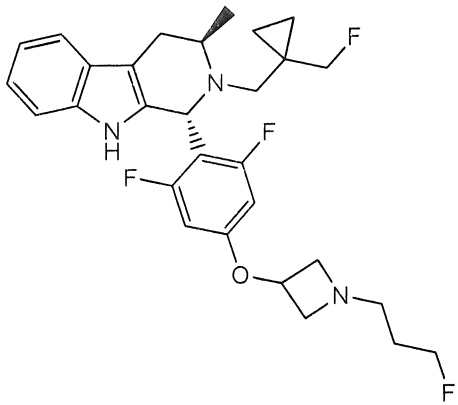
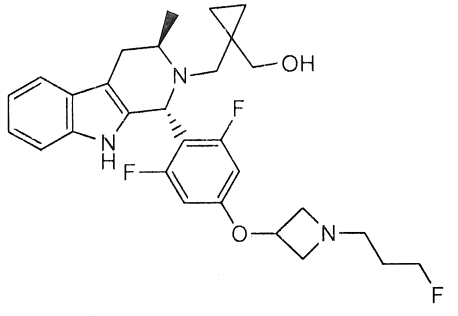
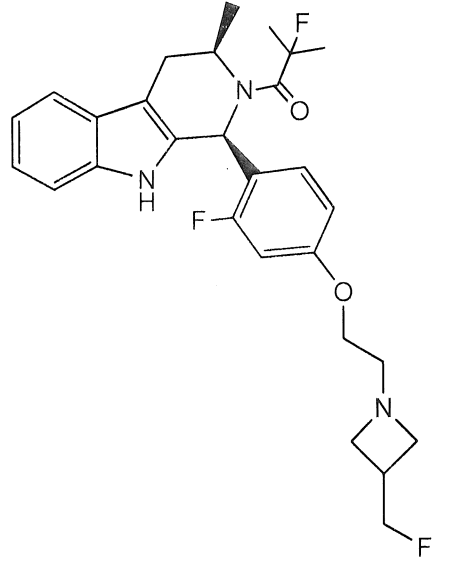
208		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-[2-(oxetan-3-yl)ethyl]azetidin-3-yl]oxyphenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000066	528,3
209		(1R,3R)-1-[4-[1-(cyclohexylmethyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,008	540,3
210		(1R,3R)-1-[2-chloro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0001	503,2
211		(1R,3R)-1-[2-chloro-4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0002	503,2

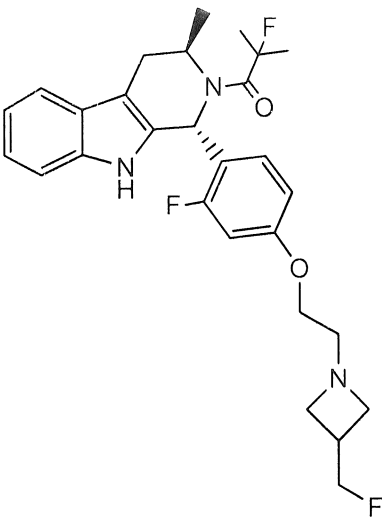
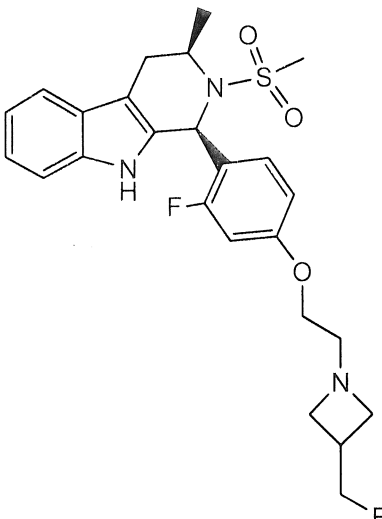
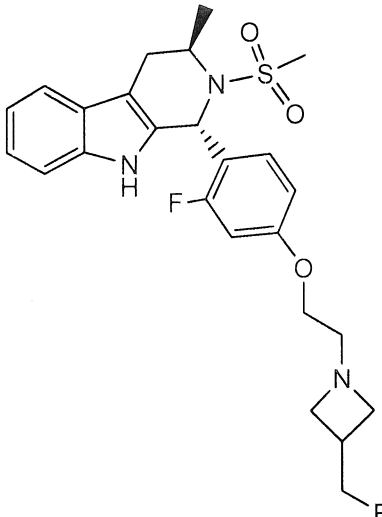
212		1-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-3-hydroxybutan-1-on	0,001	538,2
213		[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-(oxetan-3-yl)metanon	0,004	514,2
214		[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-(thietan-3-yl)metanon	0,004	530,2
215		(R)-1-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-3-flo-2-metylpropan-1-on	0,000335	518,3

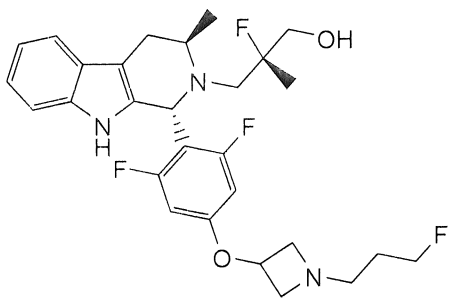
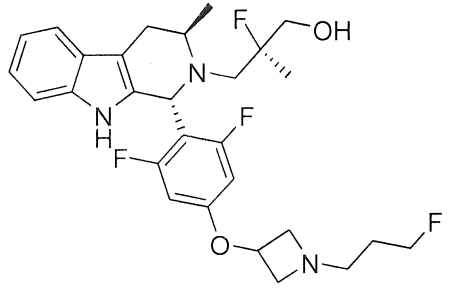
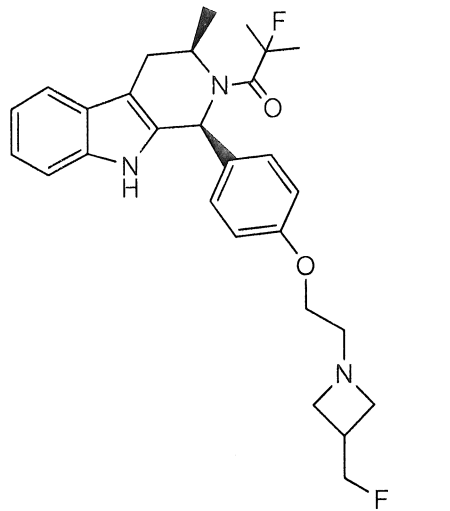
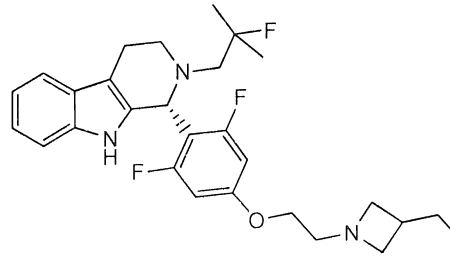
216		(1R,3R)-2-(cyclopentylmethyl)-1-[2,6-difluoro-4-{2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethoxy}phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	512,4
217		(1R,3R)-1-[4-{1-[(4,4-diflorocyclohexyl)methyl]azetidin-3-yl}oxy-2,6-difluorophenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	576,3
218		(S)-1-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-3-fluoro-2-methylpropan-1-one	0,000402	518,3
219		((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)(oxetan-2-yl)methanone	0,035	514,2

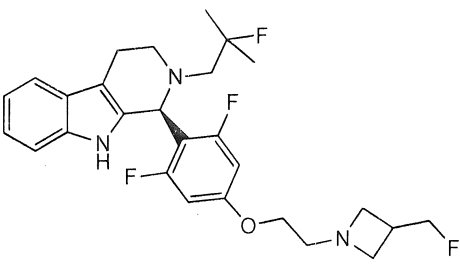
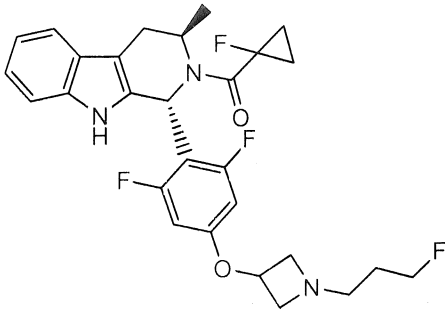
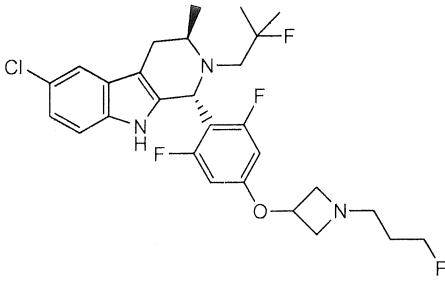
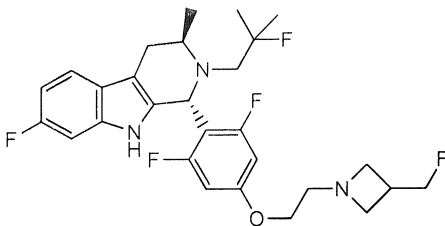
220		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,007	430,2
221		2-fluoro-1-[(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropan-1-ol	0,18	482,3
222		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,0004	518,2
223		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-(dimethylamino)ethanone	0,038	515,2

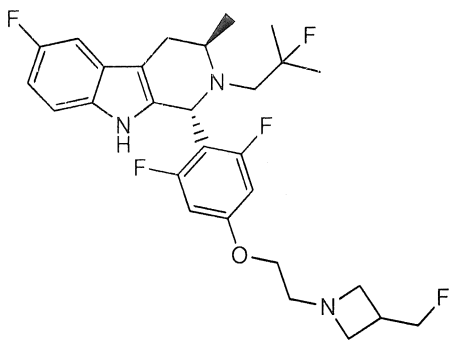
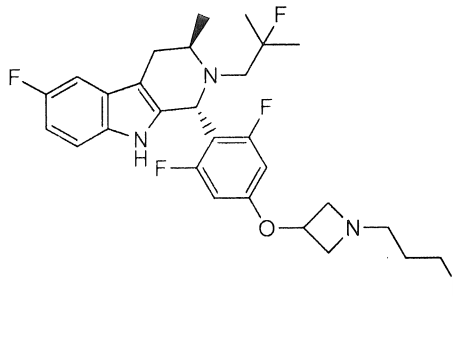
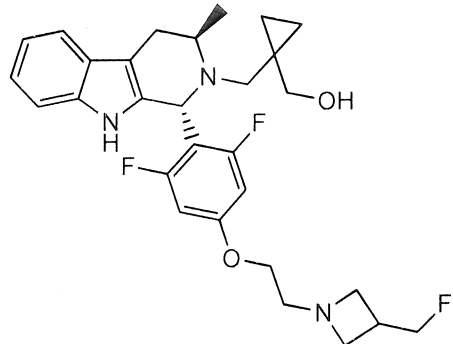
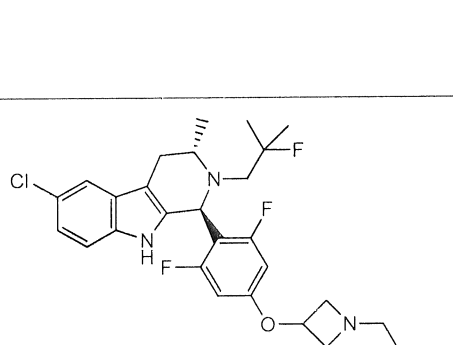
224		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(1-floxypropyl)methyl]azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000316	516,2
225		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-(1-floxybutyl)metanon	0,001	530,1
226		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-(1-methylxyclopropyl)metanon	0,002	512,1

227		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-[[1-(flometyl)xyclopropyl]methyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,00017	516,1
228		[1-[[[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]metyl]xyclopropyl]metanol	0,001	514,2
229		2-flo-1-[(1S,3R)-1-[2-flo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-metylpropan-1-on	0,025	500,2

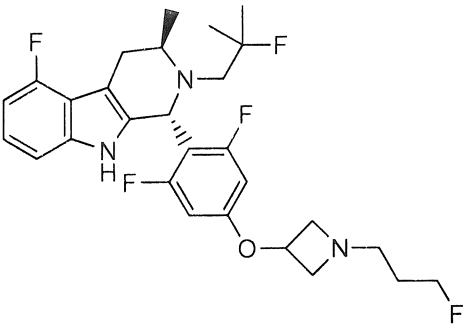
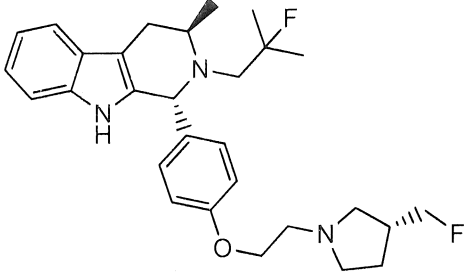
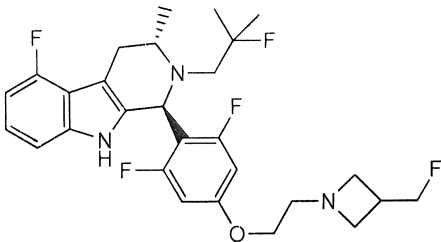
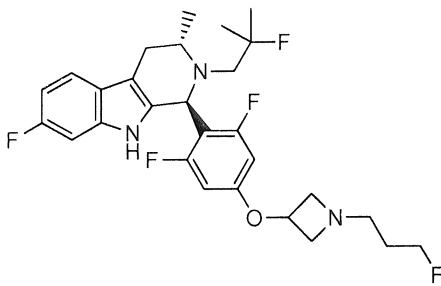
230		2-fluoro-1-[(1R,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(flumetol)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropan-1-ol	0,000068	500,2
231		(1S,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(flumetol)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,024	490,2
232		(1R,3R)-1-[2-fluoro-4-[2-[3-(flumetol)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000192	490,2

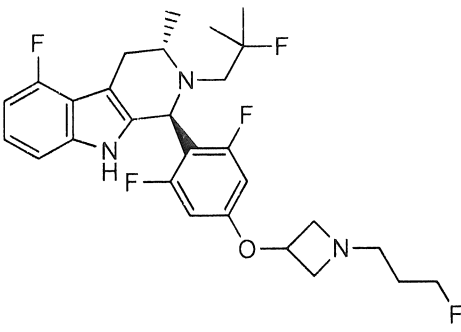
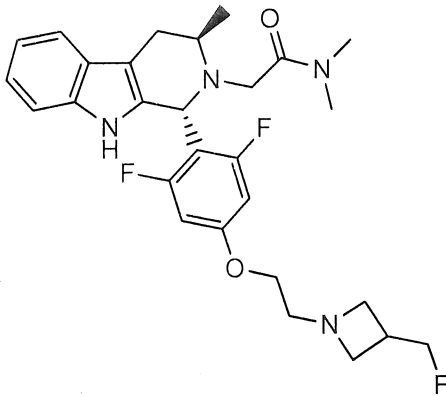
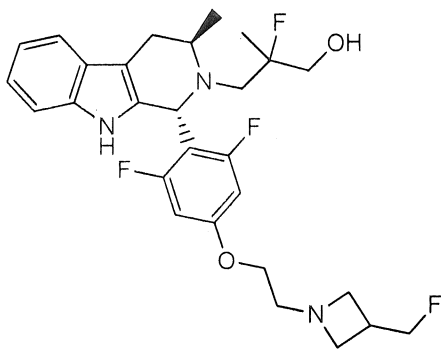
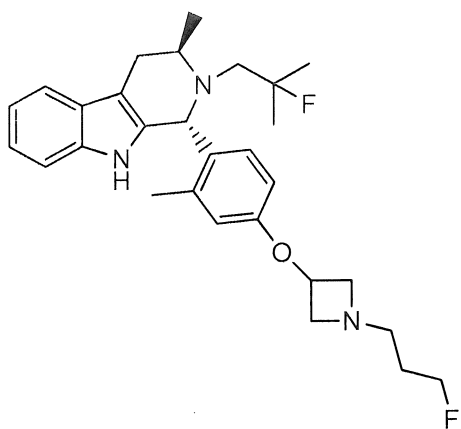
233		3-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000133	520,3
234		3-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,00018	520,3
235		2-fluoro-1-[(1S,3R)-1-[4-[2-[3-(flumetol) azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropan-1-ol	0,024	482,3
236		(1R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flumetol)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000182	490,2

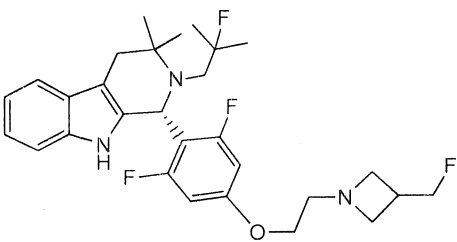
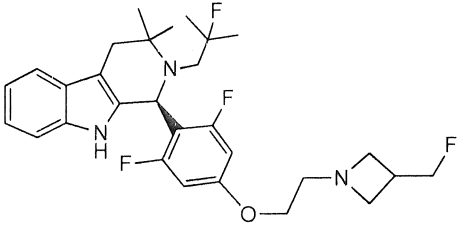
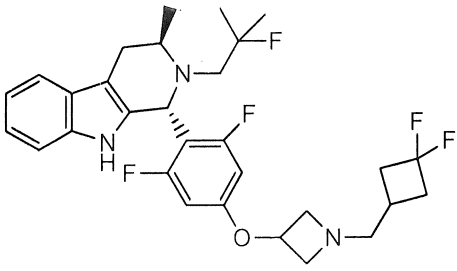
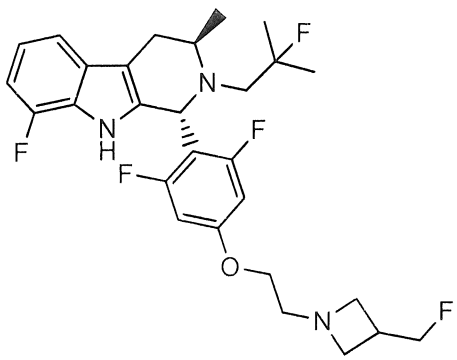
237		(1S)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,046	490,2
238		[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl)-(1-floxypropyl)metanon	0,000244	516,1
239		(1R,3R)-6-chloro-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00156	538,1
240		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000261	522,2

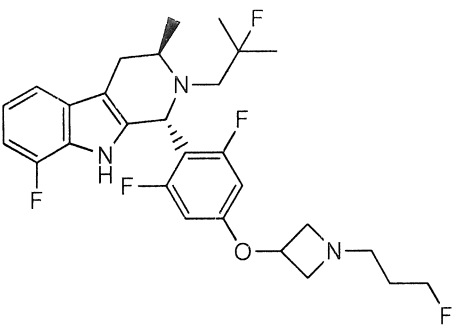
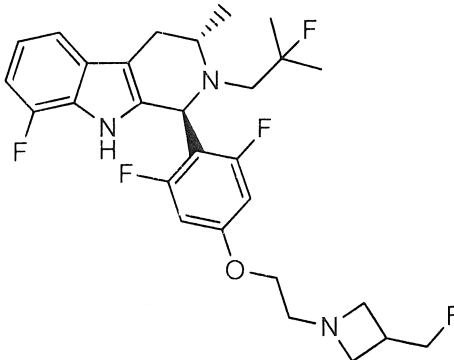
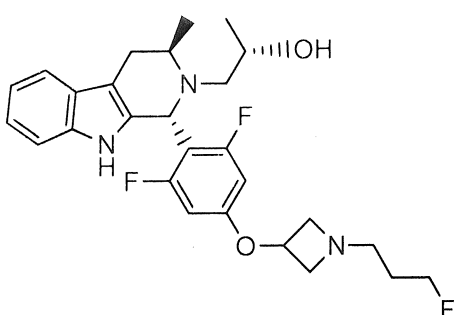
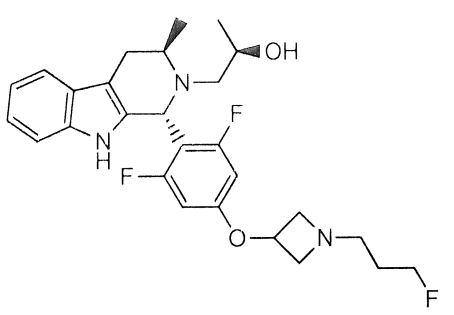
241		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-6-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000381	522,3
242		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00542	522,3
243		1-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)methyl)cyclopropyl)methanol	0,002	514,2
244		(1S,3S)-6-chloro-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,063	538,1

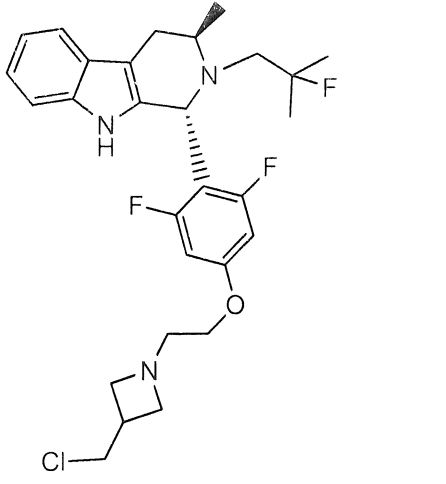
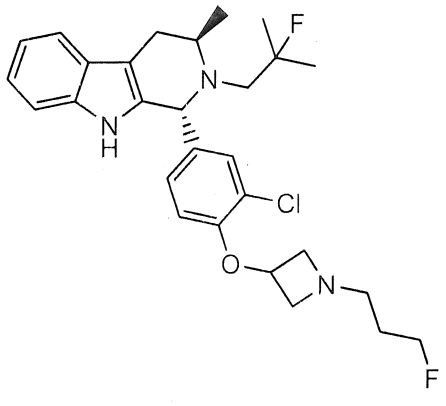
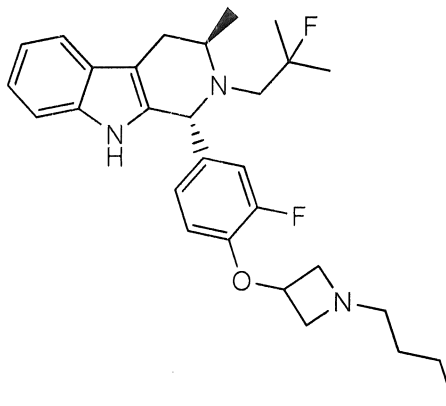
245		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol) azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-6-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole	0,035	522,3
246		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl) azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-2-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indole	0,000358	536,1
247		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol) azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole	0,00434	522,2
248		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole	0,000518	522,2

249		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000511	522,2
250		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-[4-[2-[(3R)-3-(fluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000275	482,2
251		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,021	522,2
252		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,05	522,3

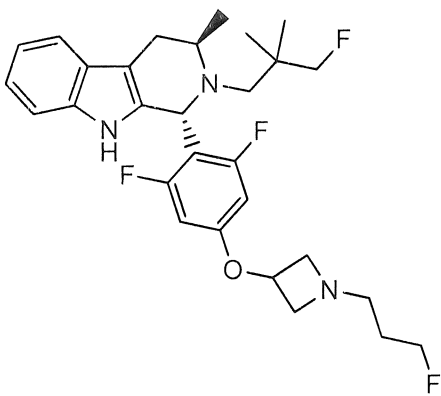
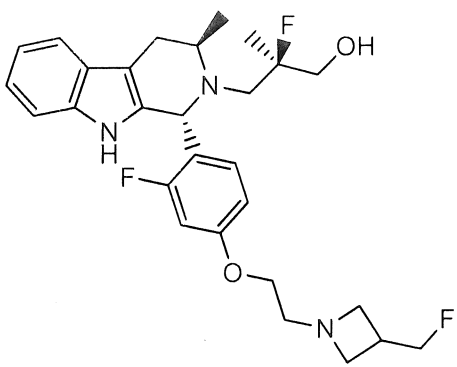
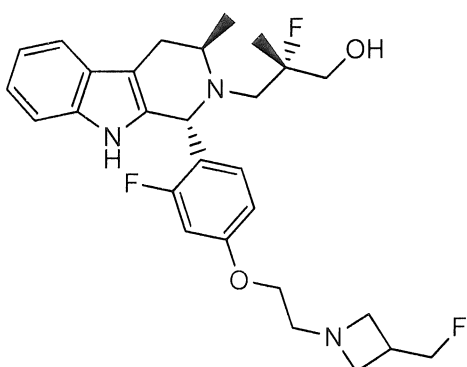
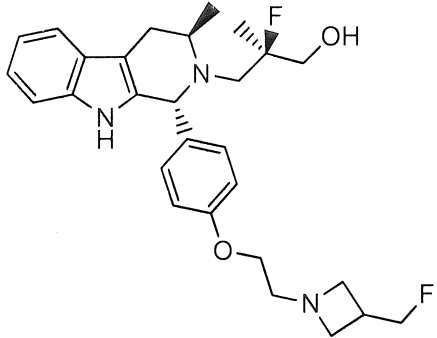
253		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-5-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,035	522,2
254		2-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-N,N-dimethylacetamide	0,04	515,2
255		3-[(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-[3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000010	520,2
256		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-[4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-2-methylphenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,00169	

257		(1R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3,3-dimetyl-4,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00109	518,3
258		(S)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3,3-dimetyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,031	518,3
259		(1R,3R)-1-[4-[1-[(3,3-difloxy-clobutyl)metyl]azetidin-3-yl]oxy-2,6-diflo-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000444	538,3
260		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-8-flo-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000881	522,3

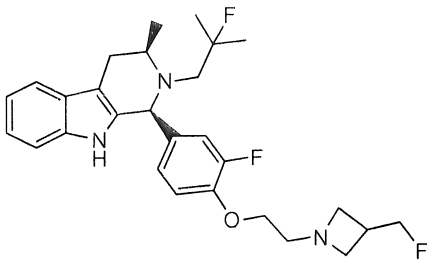
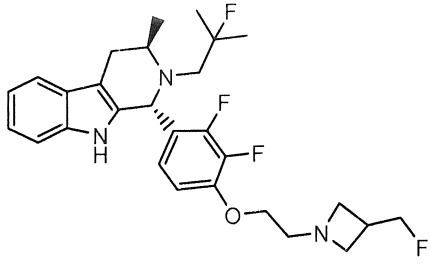
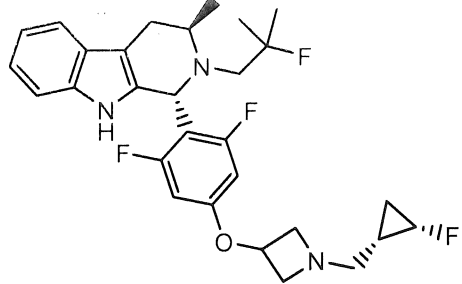
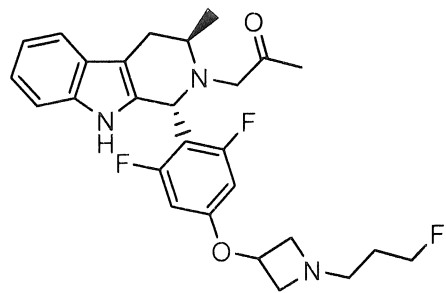
261		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-8-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00028	522,3
262		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-8-fluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,026	522,3
263		(S)-1-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)propan-2-ol	0,000359	488,3
264		(R)-1-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)propan-2-ol	0,000969	488,3

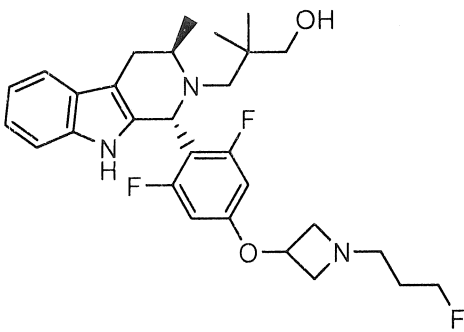
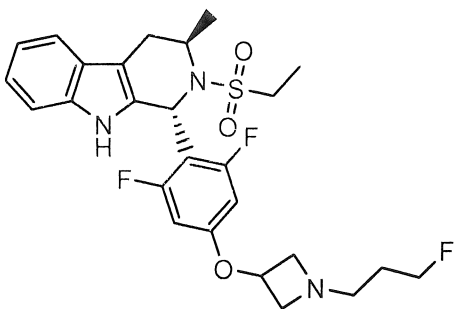
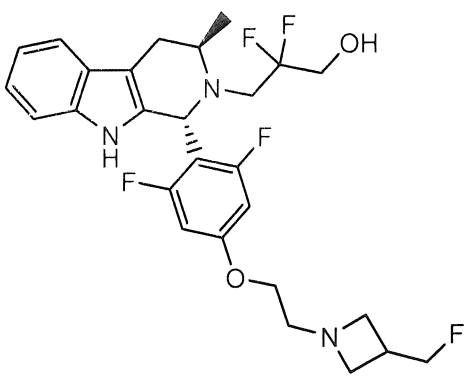
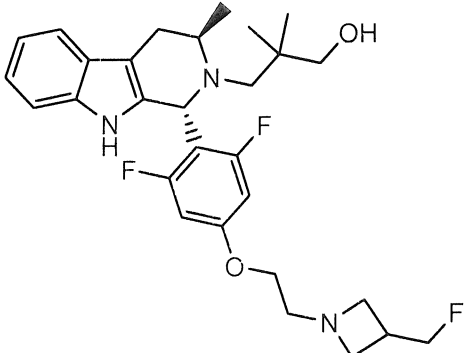
265		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(clometyl)azetidin-1-yl]etoxy]-2,6-diflophenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0017	521,2
266		(1R,3R)-1-[3-clo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,01	503,2
267		(1R,3R)-1-[3-flo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000744	486,3

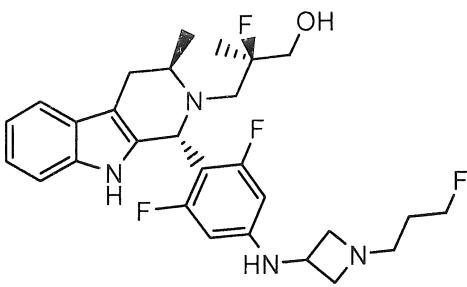
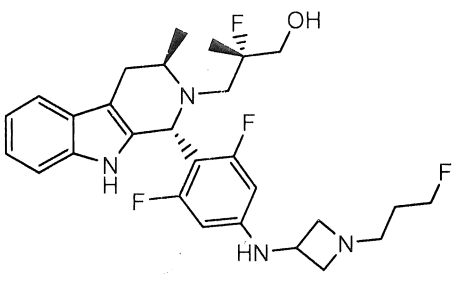
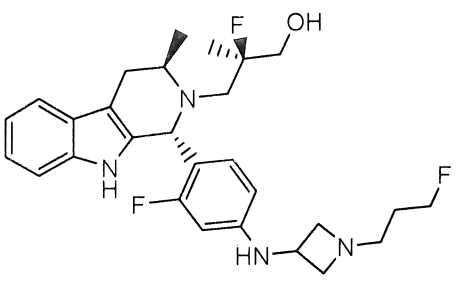
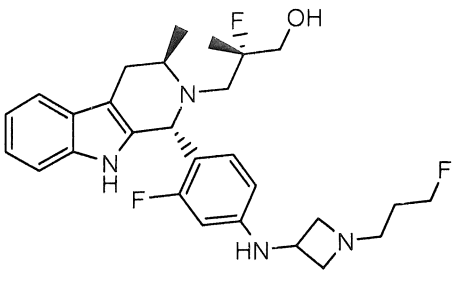
268		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]propan-1,2-diol	0,008	504,2
269		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[1-[[[(1S,2R)-2-floxypropyl]methyl]azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	516,3
270		(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-((S)-3-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000459	504,3
271		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-metylpropan-1,2-diol	0,005	518,3

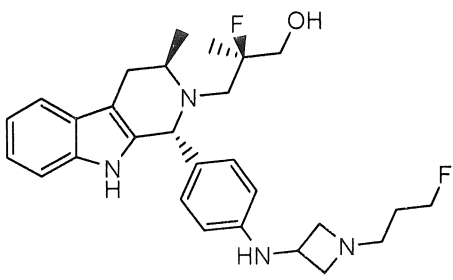
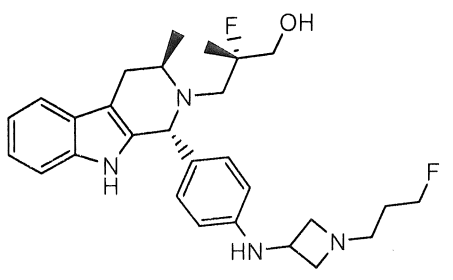
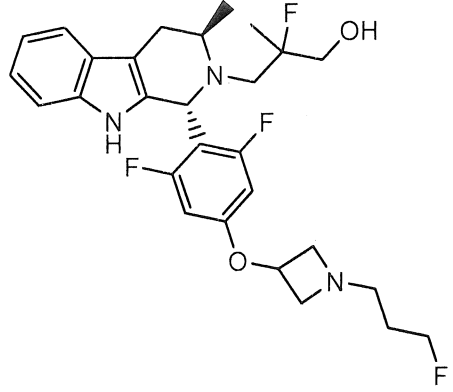
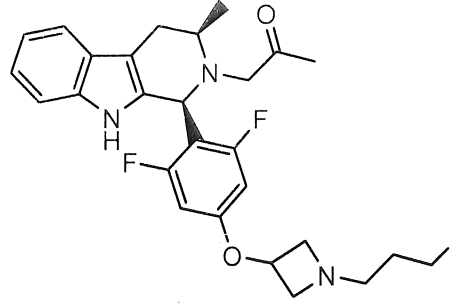
272		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(1R,3R)-1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(3-fluoro-2,2-dimethyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000685	518,3
273		(R)-2-fluoro-3-(((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,00028	502,2
274		(S)-2-fluoro-3-(((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,000253	524,1
275		(R)-2-fluoro-3-(((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,000166	484,2

276		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,000309	484,2
277		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000090	512,2
278		(2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropan-1,2-diol	0,00031	518,3
279		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(3-fluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00016	486,3

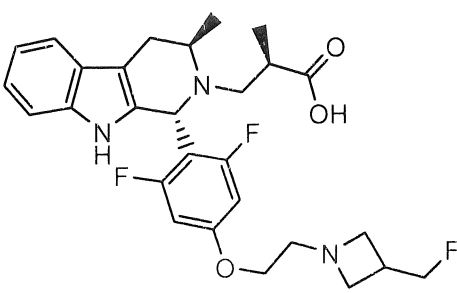
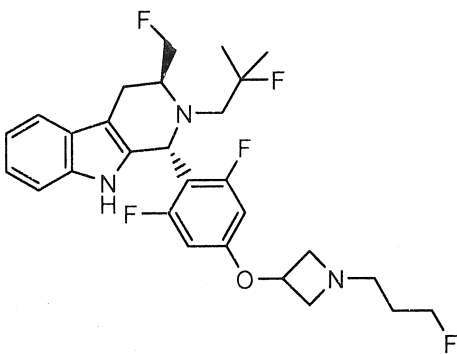
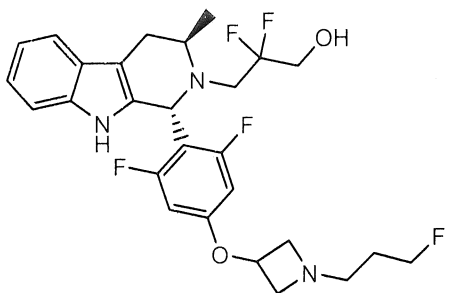
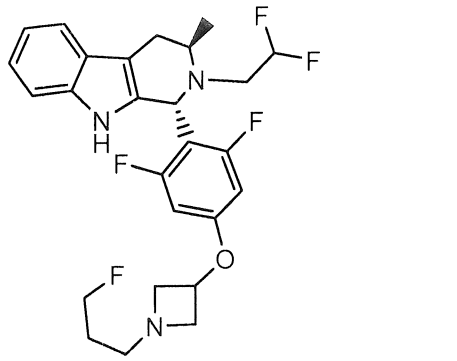
280		(1S,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(3-fluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,006	486,3
281		(1R,3R)-1-(2,3-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000183	504,3
282		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(((1-(((1S,2S)-2-fluorocyclopropyl)methyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,001	516,3
283		1-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]propan-2-one	0,001	486,3

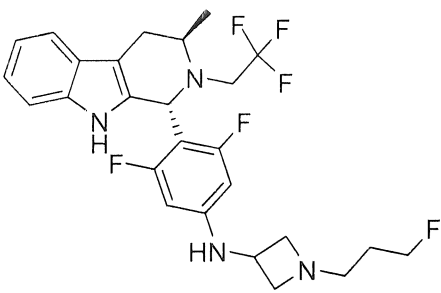
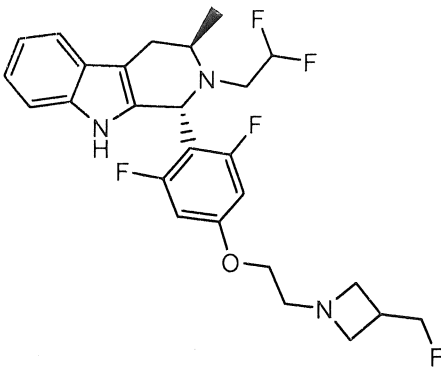
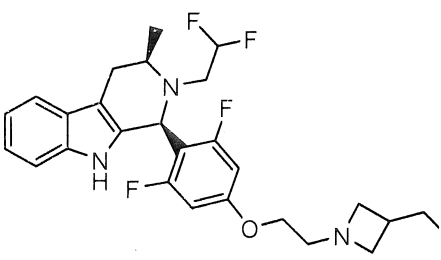
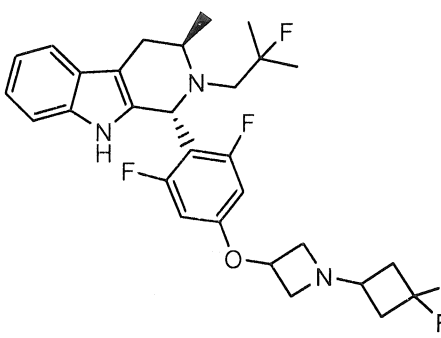
284		3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propan-1-ol	0,000382	516,3
285		(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-etylsulfonyl-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	522,1
286		3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-diflo-propan-1-ol	0,0000978	524,1
287		3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propan-1-ol	0,001	516,3

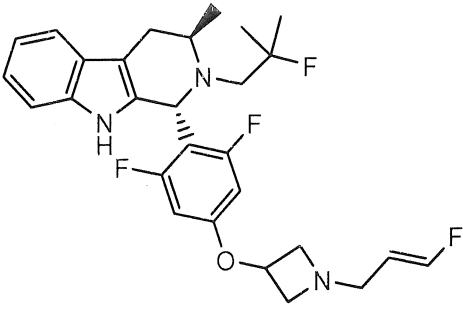
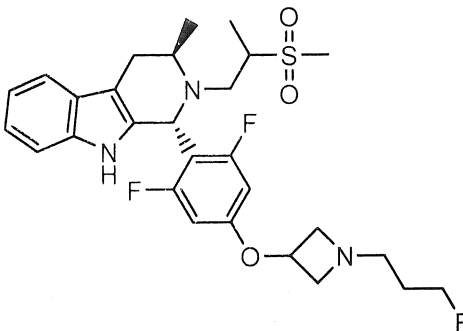
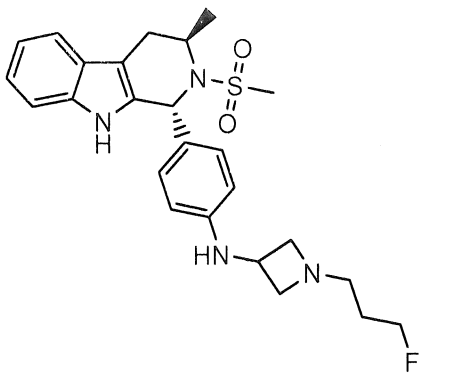
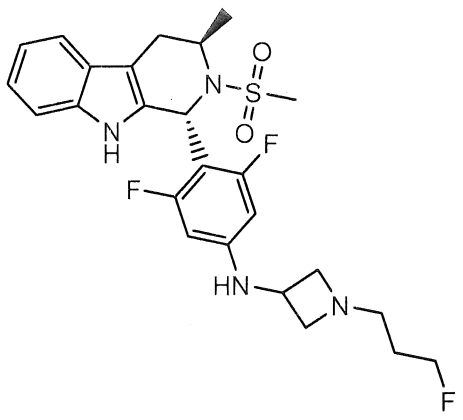
288		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,0000528	519,3
289		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000199	519,3
290		(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,000497	501,3
291		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,00013	501,3

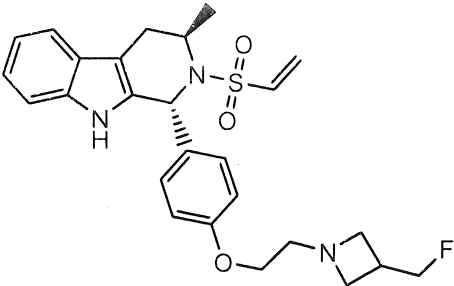
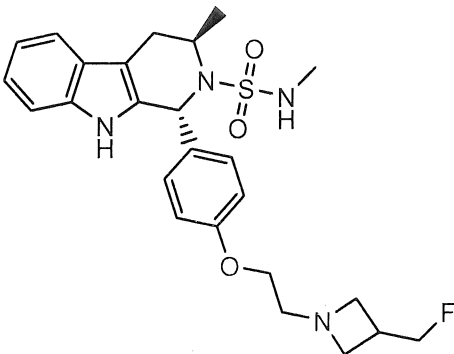
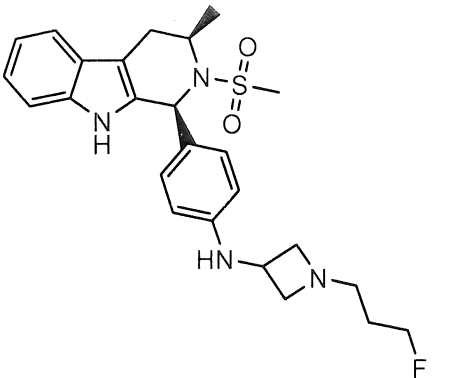
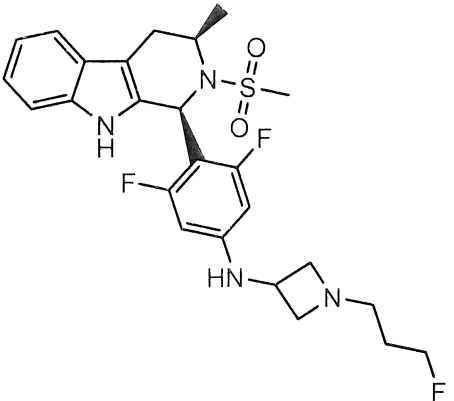
292		(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,002	483,3
293		(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,00015	483,3
294		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol		520,3
295		1-((1S,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)propan-2-one	0,021	486,2

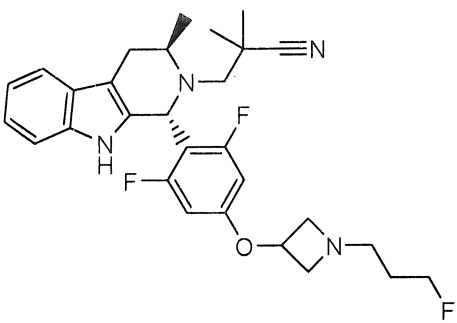
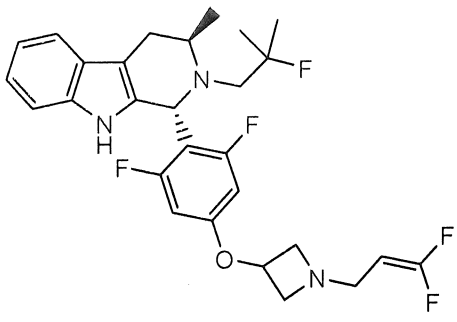
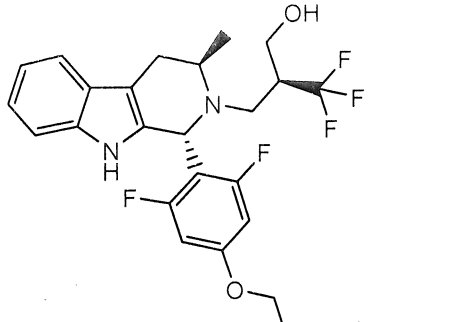
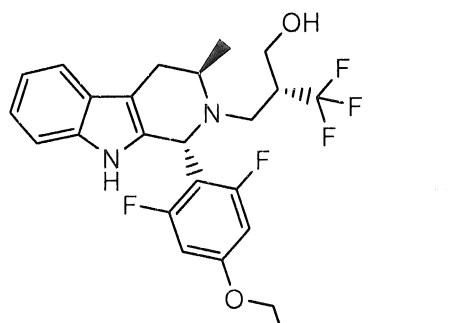
296		3,5-difluoro-N-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethyl)-4-(((1R,3R)-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)anilin	0,0002	511,2
297		(S)-3-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-N,N,2-trimethylpropanamit	0,018	543,3
298		(R)-3-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-N,N,2-trimethylpropanamit	0,005	543,3
299		Axit (S)-3-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropanoic	0,003	516,2

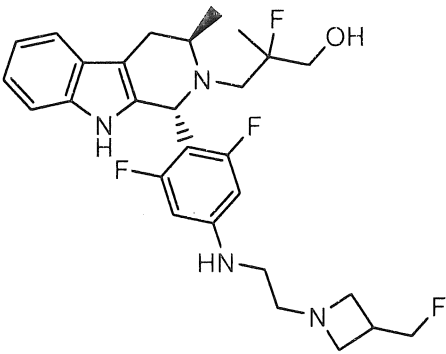
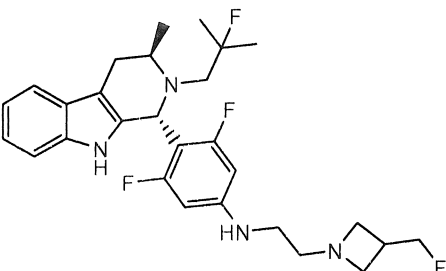
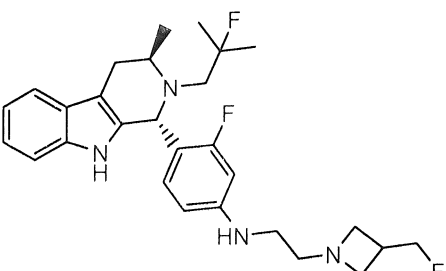
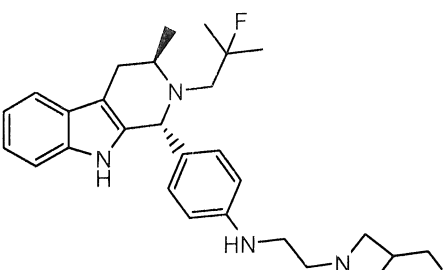
300		Axit (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropanoic	0,001	516,2
301		(1R,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-(flomethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0000881	522,2
302		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,00012	524,1
303		(1R,3R)-2-(2,2-difluoethyl)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,0000482	494,2

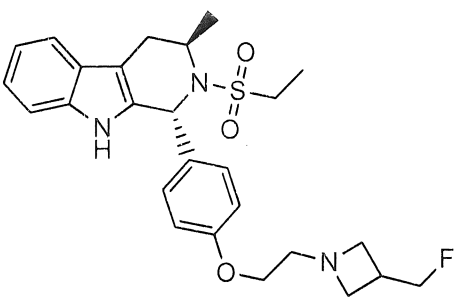
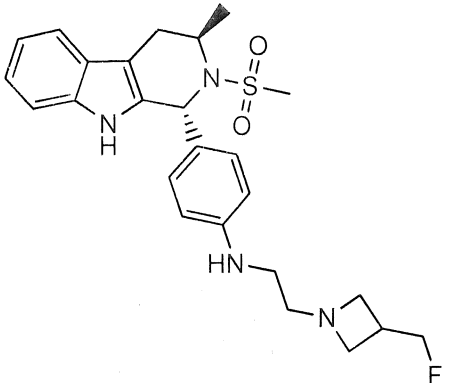
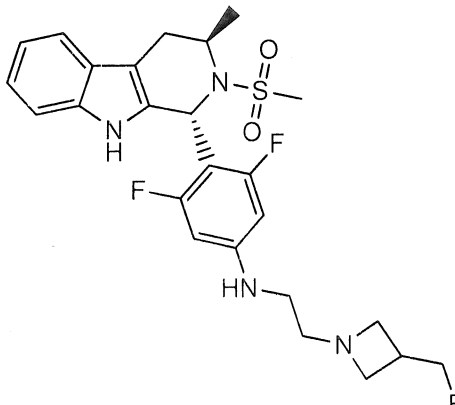
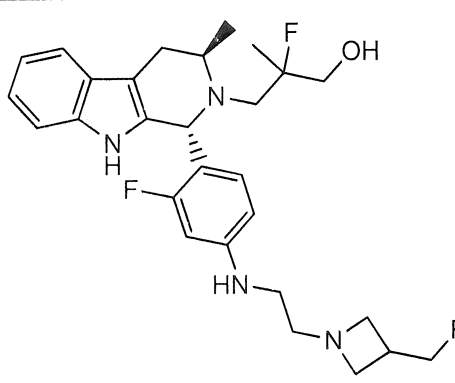
304		N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,000224	511,2
305		(1R,3R)-2-(2,2-difloetyl)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000216	494,2
306		(1S,3R)-2-(2,2-difloetyl)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,003	494,2
307		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-difloxy-clobutyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-diflo-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000193	534,1

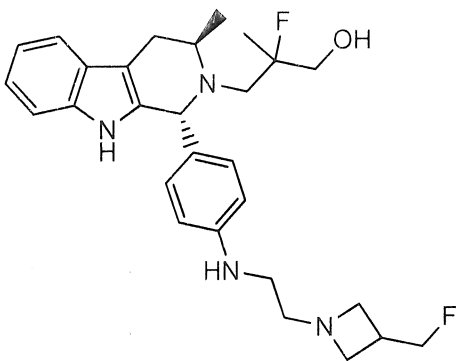
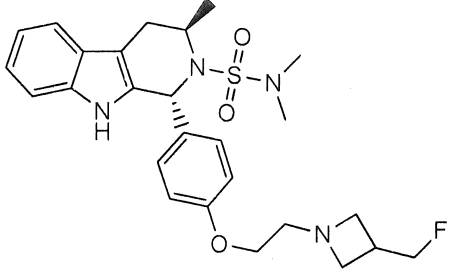
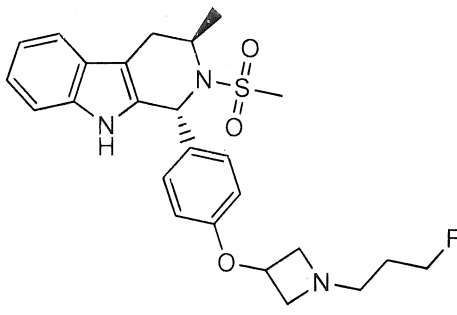
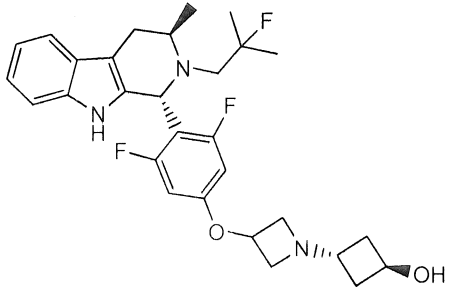
308		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[(E)-3-(2-methylpropyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]-2-(2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl]azetidin-3-amine	0,000127	502,3
309		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-(2-methylsulfonyl)propyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-2-(2-(2-(2-methylsulfonyl)propyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl]azetidin-3-amine	0,006	550,3
310		1-(3-(2-methylsulfonyl)propyl)-N-[4-((1R,3R)-3-methyl-2-(2-(2-methylsulfonyl)propyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl]azetidin-3-amine	0,000708	471,2
311		N-[3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-methyl-2-(2-(2-methylsulfonyl)propyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl]-1-(3-(2-methylsulfonyl)propyl)azetidin-3-amine	0,000248	507,2

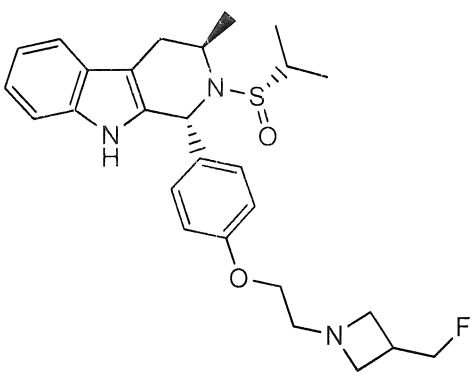
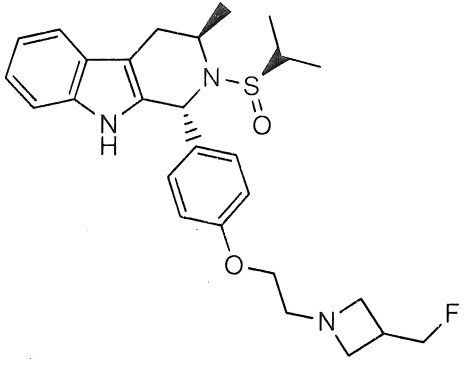
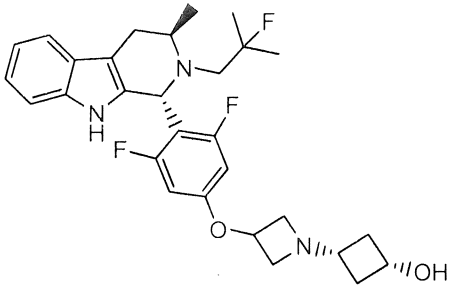
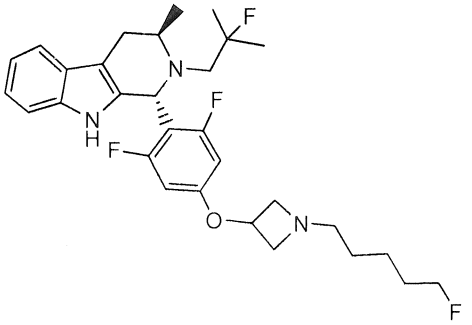
312		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-2-vinylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	484,1
313		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-N,3-dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-sulfonamit	0,001	487,4
314		1-(3-flopropyl)-N-[4-[(1S,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl]azetidin-3-amin	0,009	471,3
315		N-[3,5-diflo-4-[(1S,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl]-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,002	507,1

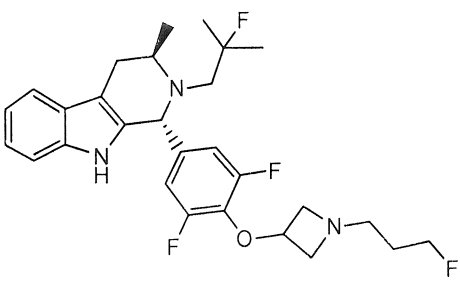
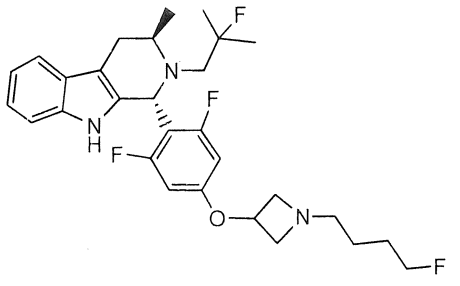
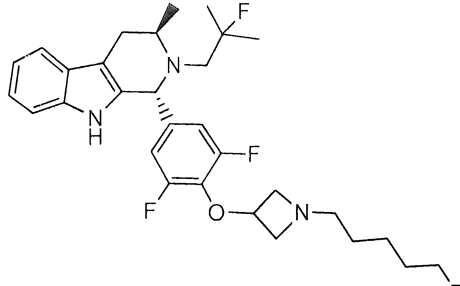
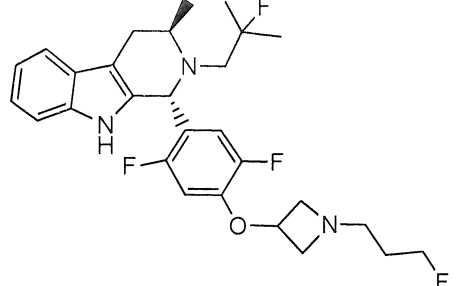
316		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-dimethyl-propionitril	0,0000724	511,2
317		(1R,3R)-1-[4-[1-(3,3-difluoroallyl)azetidin-3-yl]oxy-2,6-difluoro-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000181	520,1
318		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)methyl)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,001	556,2
319		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)methyl)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,00043	556,2

320		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethyl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,00027	519,2
321		3,5-difluoro-N-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethyl]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]anilin	0,000222	503,2
322		3-fluoro-N-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethyl]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]anilin	0,0000253	485,2
323		N-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethyl]-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]anilin	0,000215	467,2

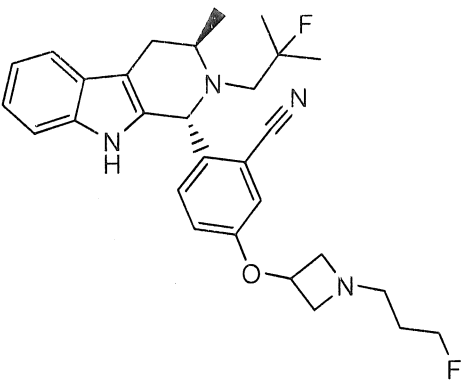
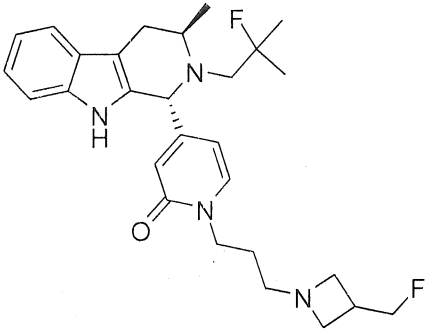
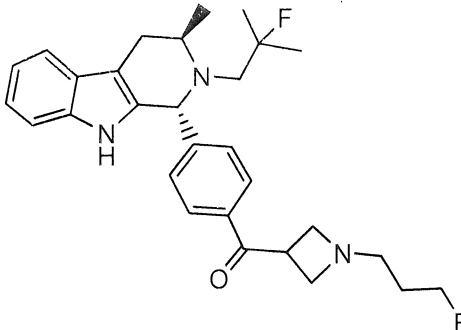
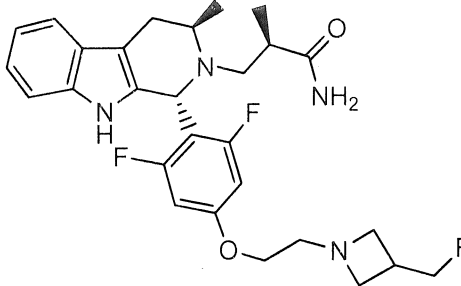
324		(1R,3R)-2-ethylsulfonyl-1-[(4-{2-[3-(1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-3-yl)ethoxy]phenyl}-1-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl)ethyl]azetidin-1-yl]indol-1-yl]aniline	0,000198	486,2
325		N-[2-[3-(1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-3-yl)ethyl]-4-[(1R,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]aniline	0,001	471,1
326		3,5-difluoro-N-[2-[3-(1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-3-yl)ethyl]-4-[(1R,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]aniline	0,000305	507,2
327		2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((2-(3-(1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol)ethyl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl)ethyl]azetidin-1-yl]indol-1-yl]aniline	0,000347	501,2

328		2-flo-3-((1R,3R)-1-(4-((2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethyl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol	0,000167	483,3
329		(1R,3R)-1-[4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-N,N,3-trimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-sulfonamit	0,001	523,1
330		(1R,3R)-1-[4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxyphenyl]-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,002	472,2
331		3-[3-[3,5-diflo-4-[(1R,3R)-2-(2-flo-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenoxy]azetidin-1-yl]xyclobutanol	0,000236	514,2

332		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-((S)-isopropylsulfinyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,008	484,2
333		(1R,3R)-1-(4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-((R)-isopropylsulfinyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,048	484,2
334		(1S,3s)-3-(3-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenoxy)azetidin-1-yl)cyclobutanol	0,00013	514,2
335		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(5-fluoropentyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000442	532,3

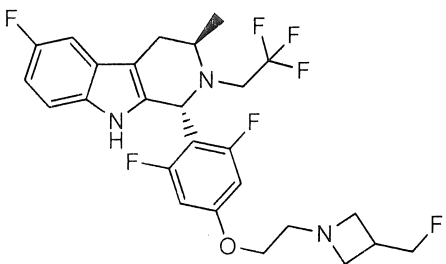
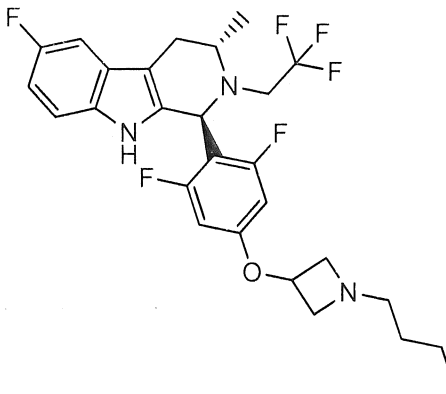
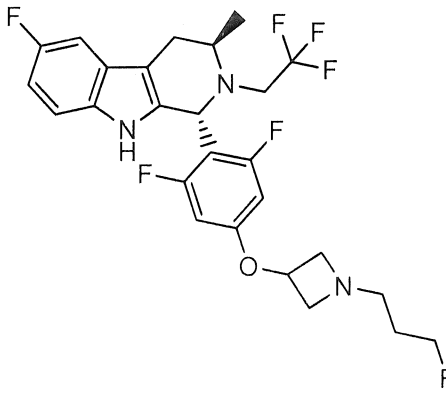
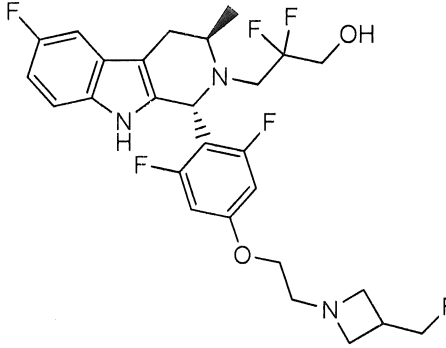
336		(1R,3R)-1-[3,5-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000263	504,3
337		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[1-(4-flobutyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,000387	518,3
338		(1R,3R)-1-[3,5-difluoro-4-[1-(5-flopentyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	532,2
339		(1R,3R)-1-[2,5-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-2-(2-fluoro-2-methyl-propyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,001	504,2

340		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000203	523,2
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flomethyl)azetidin-1-yl]ethylamino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000348	545,2
342		(1S,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(5-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrazin-2-yl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000619	470,3
343		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)-3-methylazetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0002	518,3

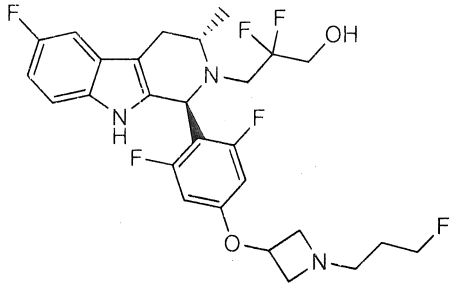
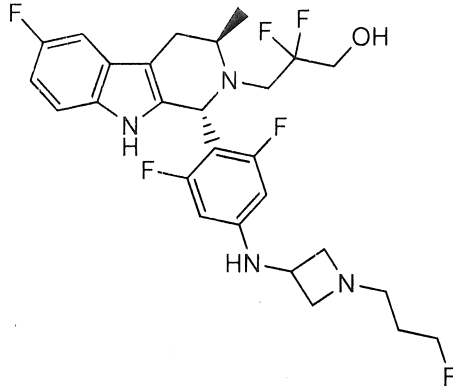
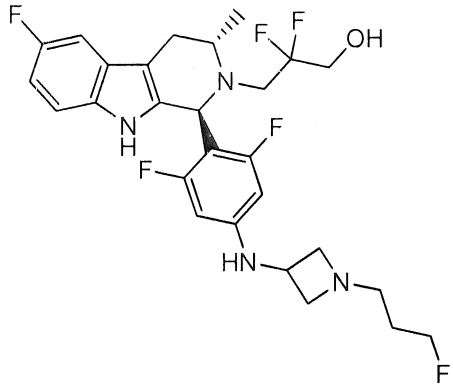
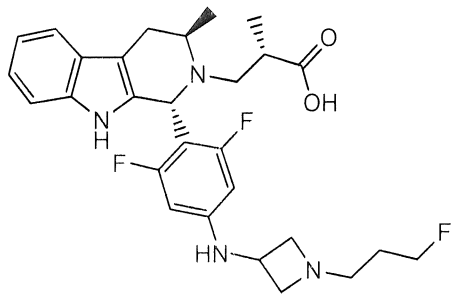
344		2-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]-5-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]oxy-benzonitril	0,000347	493,3
345		4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-1-(3-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)propyl)pyridin-2(1H)-one	0,0123	483,3
346		[4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl]-[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]methanone	0,000399	480,2
347		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropanamide	0,014	515,3

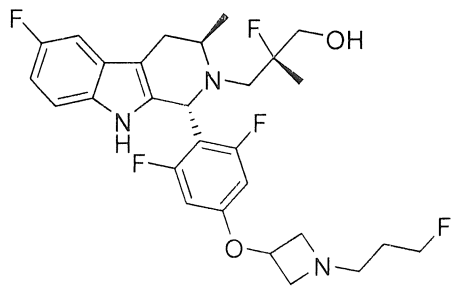
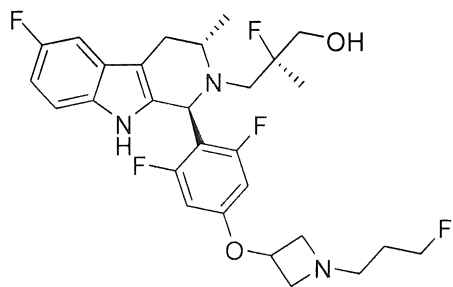
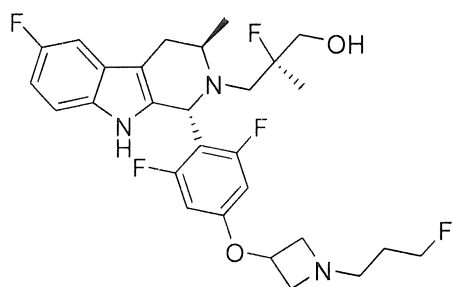
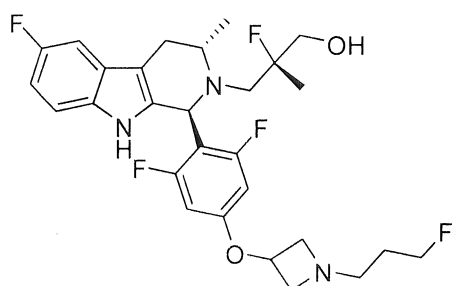
348		Axit (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropanoic	0,001	516,2
349		Axit (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropanoic	0,00203	515,2
350		Axit 3-[1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropanoic	0,014	516,2
351		Axit 3-[1-[2,6-difluoro-4-[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropanoic	0,033	516,2

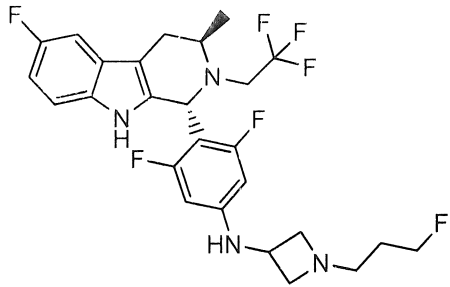
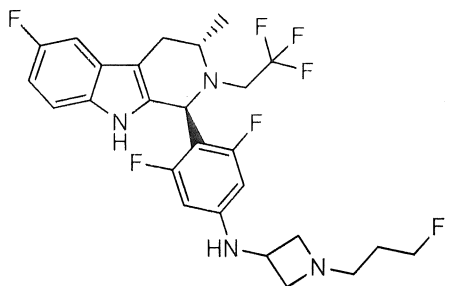
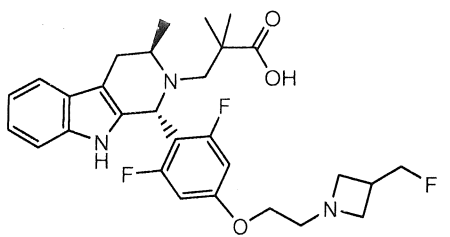
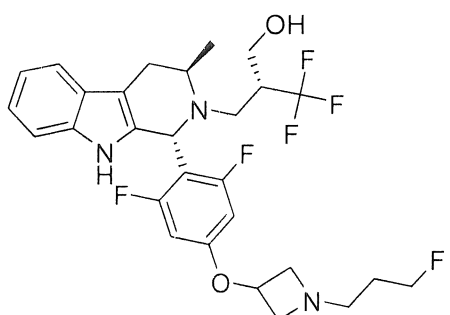
352		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethyl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000685	519,3
353		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethyl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000033	519,3
354		Axit (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropanoic	0,001	514,2
355		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0292	530,2

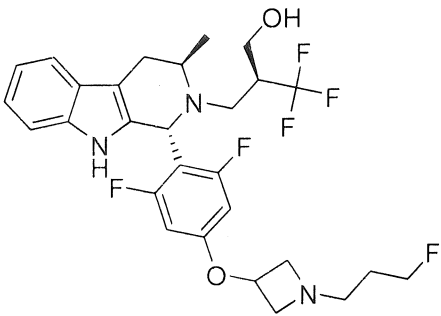
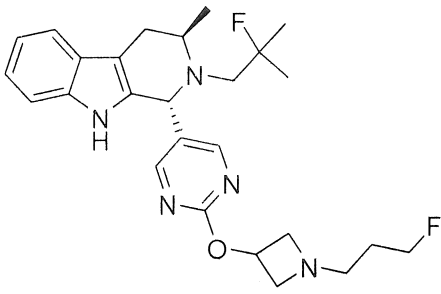
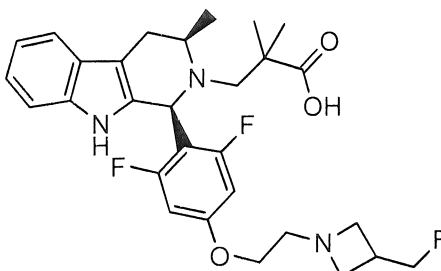
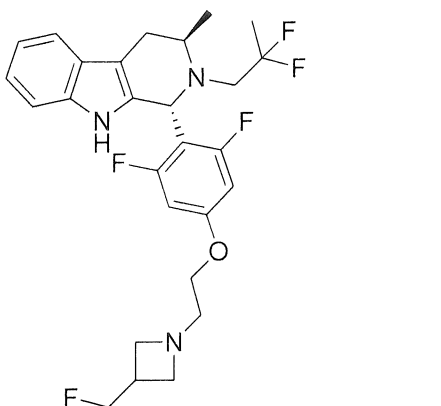
356		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol) azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000509	530,2
357		(1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluopropyl) azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0261	529,5
358		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,000417	529,5
359		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000552	541,5

360		3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,009	541,5
361		(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flumetol)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	0,003	525,5
362		(1S,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flumetol)azetidin-1-yl]ethoxy]phenyl]-3-methyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol	>0,1	526,2
363		3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000166	542,1

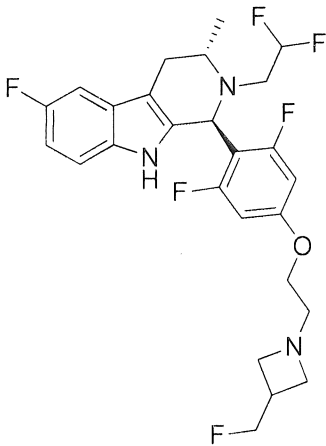
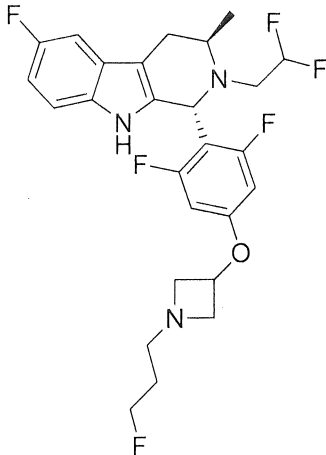
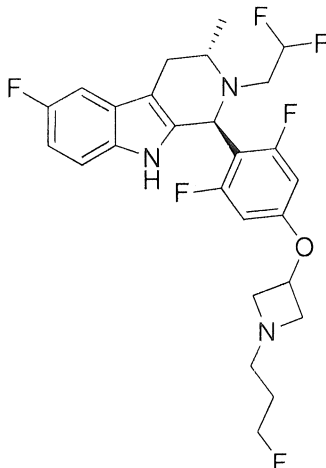
364		3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,009	542,1
365		3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,000233	563,2
366		3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,004	563,2
367		Axit (2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-metylpropanoic	0,008	515,3

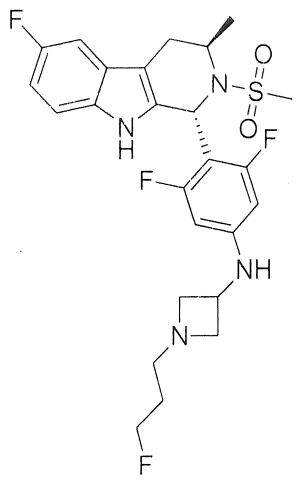
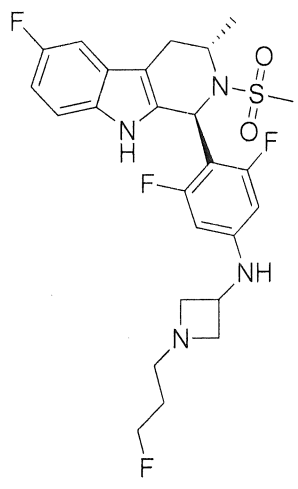
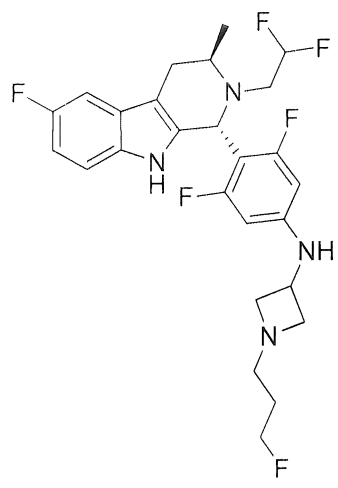
368		3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,000546	538,3
369		3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,024	538,3
370		3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,000203	538,3
371		3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,009	538,3

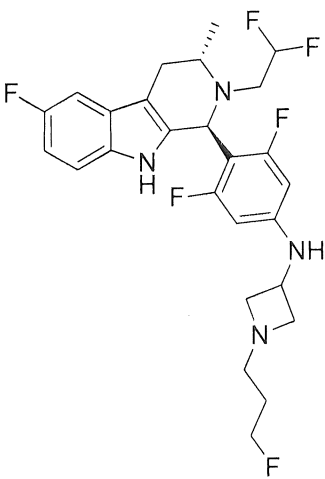
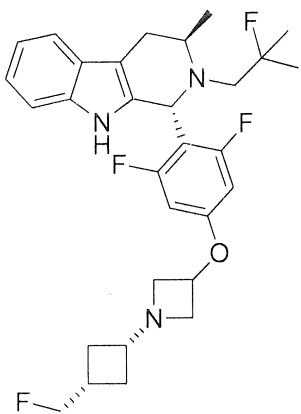
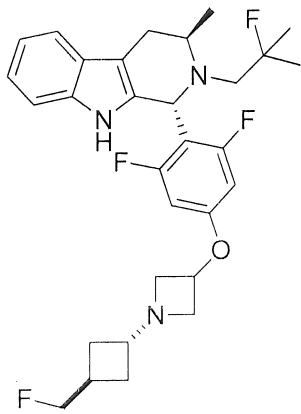
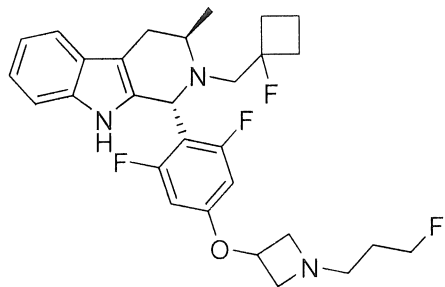
372		N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-6-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,000198	529,2
373		N-(3,5-diflo-4-((1S,3S)-6-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,018	529,2
374		Axit 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-dimetylpropanoic	0,00155	530,3
375		(R)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-ol	0,000764	556,2

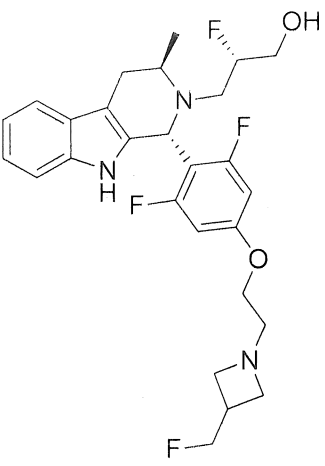
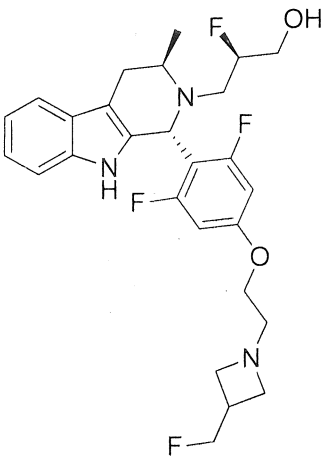
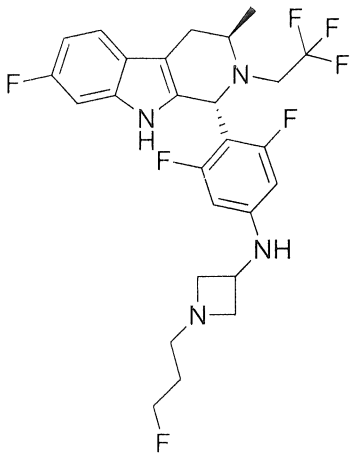
376		(S)-2-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)methyl)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol	0,001	556,2
377		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(2-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-5-yl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0005	470,3
378		Axit 3-[(1S,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-dimethylpropanoic	0,028	530,3
379		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-(2,2-difluoropropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00028	508,2

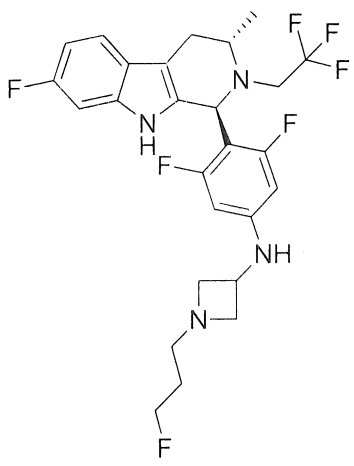
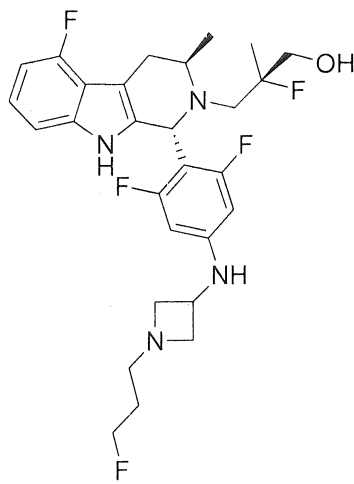
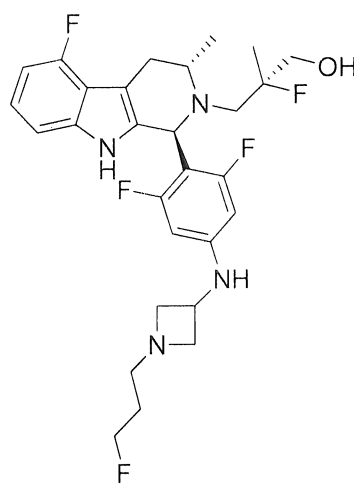
380		(S)-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl(1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)metanol	0,000188	482,3
381		(R)-4-((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl(1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)metanol	0,000605	482,3
382		Axit 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-dimethylpropanoic	0,00101	528,2
383		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2,2-difluoethyl)-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00028	512,2

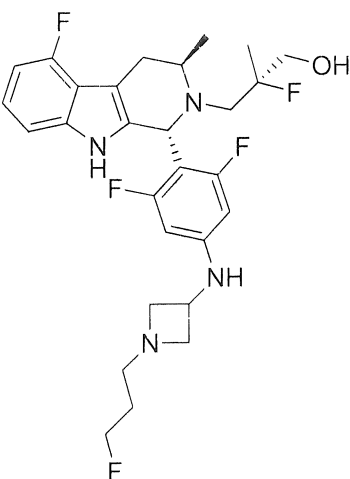
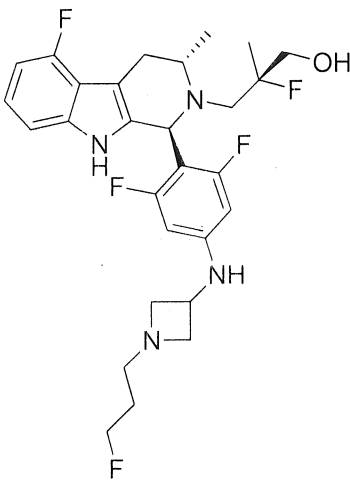
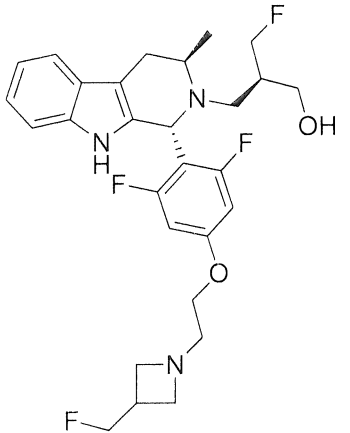
384		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flumetol)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2-(2,2-difluoroethyl)-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,029	512,2
385		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2,2-difluoroethyl)-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,000074	512,2
386		(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2,2-difluoroethyl)-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,023	512,2

387		<i>N</i> -(3,5-diflo-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6-flo-3-metyl-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,000149	525,2
388		<i>N</i> -(3,5-diflo-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6-flo-3-metyl-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,019	525,2
389		<i>N</i> -(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(2,2-difloetyl)-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)-3,5-diflophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,000056	511,2

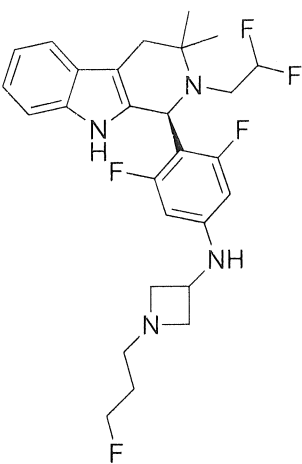
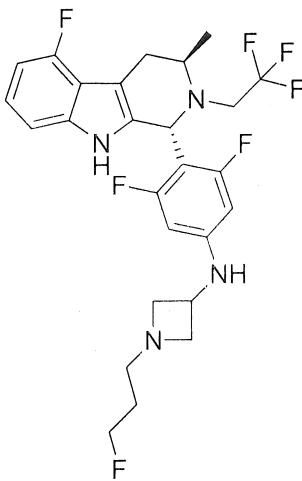
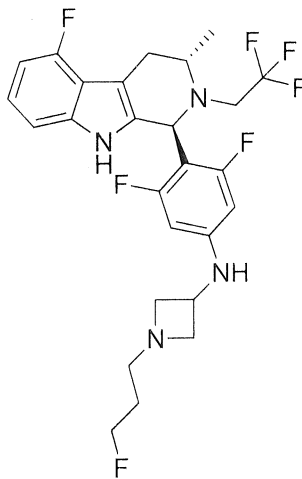
390		<i>N</i> -(4-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-(2,2-difluoroethyl)-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)-3,5-difluorophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,0097	511,2
391		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(((1- <i>cis</i> -(3-(flometyl)xyclobutyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-flo-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,00015	530,3
392		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(((1- <i>trans</i> -(3-(flometyl)xyclobutyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-flo-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,00044	530,3
393		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(((1-floxyclobutyl)methyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,000142	516,3

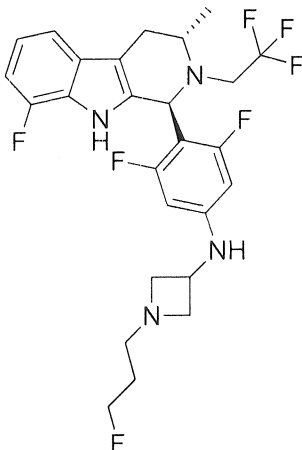
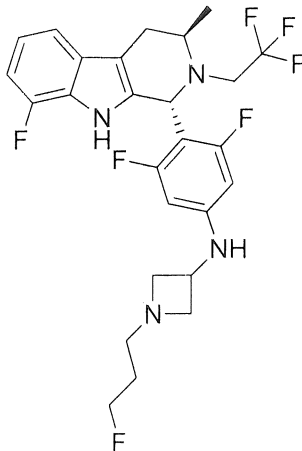
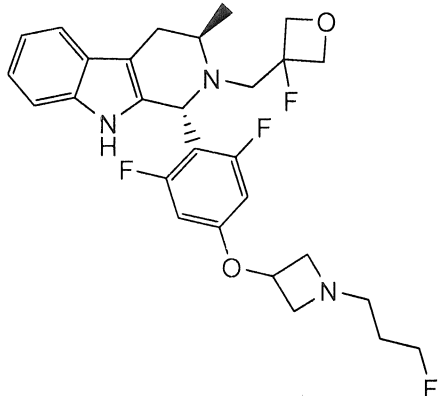
394		(<i>S</i>)-3-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-flopropan-1-ol	0,00023	506,2
395		(<i>R</i>)-3-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flomethyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-flopropan-1-ol	0,000053	506,2
396		<i>N</i> -(3,5-diflo-4-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-flo-3-methyl-2-(2,2,2-trifloethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,00011	529,2

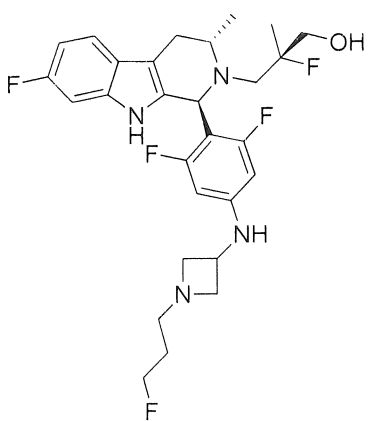
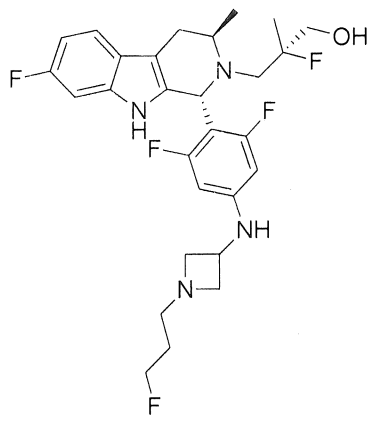
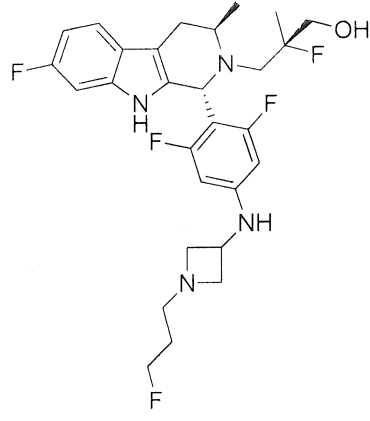
397		<i>N</i> -(3,5-diflo-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-7-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,033	529,2
398		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,00011	537,3
399		(<i>R</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,0011	537,3

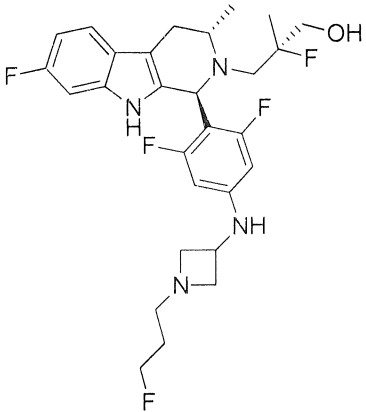
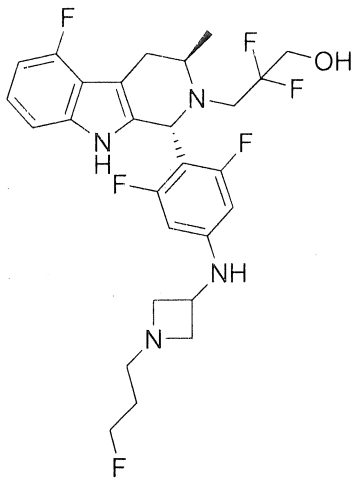
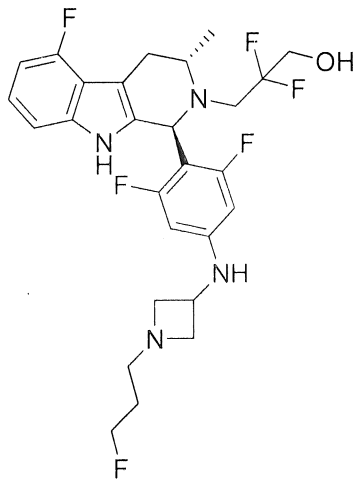
400		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000023	537,3
401		(<i>S</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,0024	537,3
402		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-(flometyl)propan-1-ol	0,000032	520,3

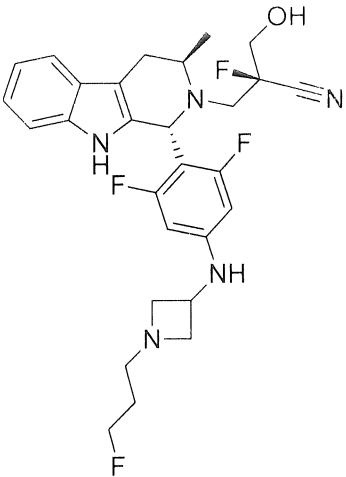
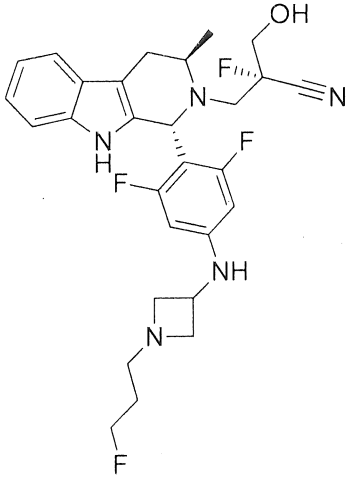
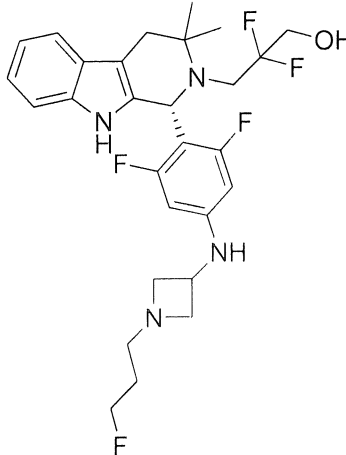
403		(S)-3-(((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-(flometyl)propan-1-ol	0,00013	520,3
404		N-(3,5-difluoro-4-(((1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)-N-methylazetidin-3-amin	0,000745	517,3
405		(R)-N-(4-(2-(2,2-difluoroethyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,00023	517,3

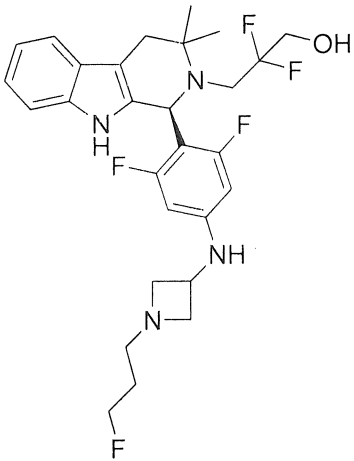
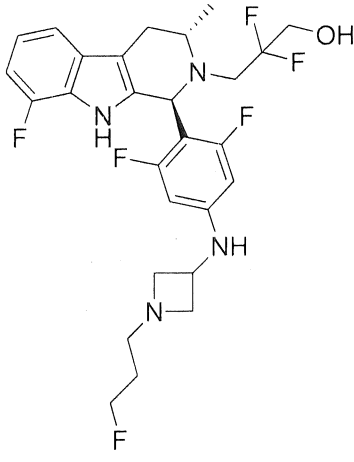
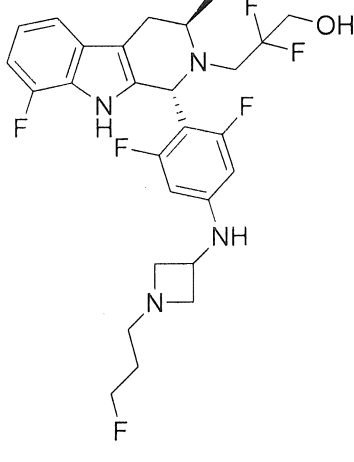
406		(S)-N-(4-(2-(2,2-difluoroethyl)-3,3-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,0018	507,3
407		N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-5-flo-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,00012	529,2
408		N-(3,5-difluoro-4-((1S,3S)-5-flo-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,0063	529,2

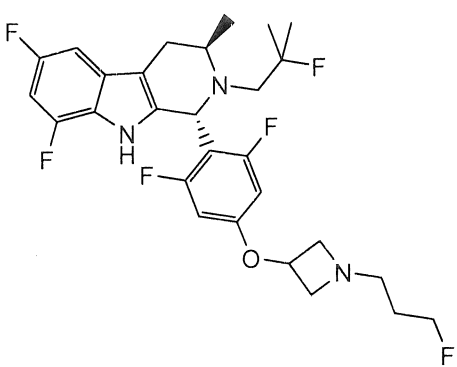
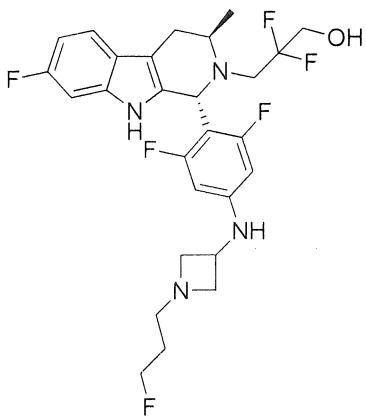
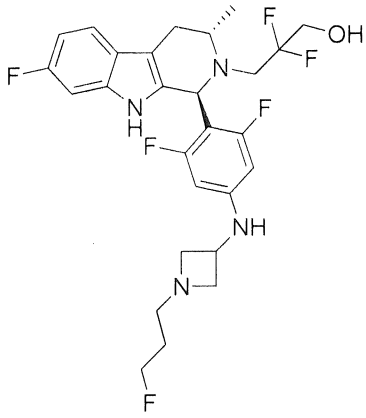
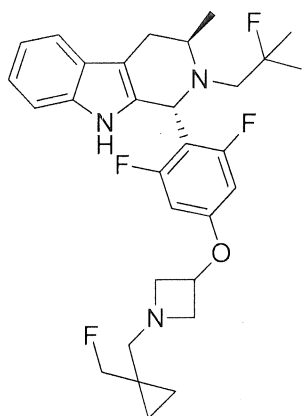
409		<i>N</i> -(3,5-diflo-4-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-8-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,026	529,2
410		<i>N</i> -(3,5-diflo-4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,00012	529,2
411		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-diflo-4-(1-(3-flopropyl)azetidin-3-yloxy)phenyl)-2-((3-flooxetan-3-yl)metyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,00007	518,3

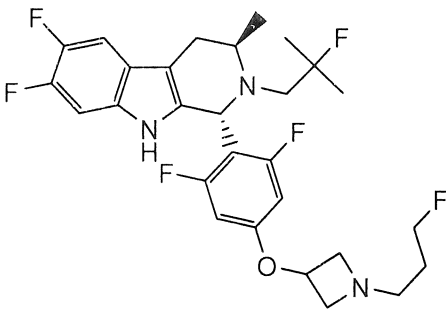
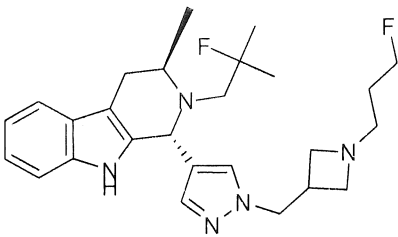
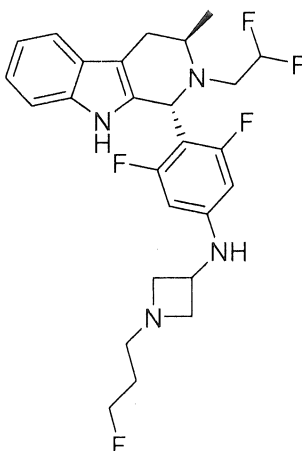
412		(<i>S</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,0013	537,3
413		(<i>R</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,000018	537,3
414		(<i>S</i>)-3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol	0,00012	537,3

415		(<i>R</i>)-3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,0095	537,3
416		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,000024	541,2
417		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,0033	541,2

418		(<i>R</i>)-3-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-(hydroxymethyl)propanenitrile	0,000033	530,3
419		(<i>S</i>)-3-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2-fluoro-2-(hydroxymethyl)propanenitrile	0,000026	530,3
420		(<i>R</i>)-3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000117	537,3

421		(<i>S</i>)-3-(1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,000146	537,3
422		3-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-8-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,0371	541,2
423		3-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-8-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol	0,000089	541,2

424		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6,8-difluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,0005	540,3
425		3-(((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,000021	541,3
426		3-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-fluoro-3-methyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol	0,00638	541,2
427		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(((1-((1-(flomethyl)cyclopropyl)methyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol	0,000278	530,3

428		(1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-(1-(3-flopropyl)azetidin-3-yloxy)phenyl)-6,7-difluoro-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,0007	540,3
429		(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-methylpropyl)-1-(1-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol	0,00099	456,3
430		N-[4-[(1R,3R)-2-(2,2-difluoroethyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]-3,5-difluorophenyl]-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin	0,000065	493,2

SỬ DỤNG CÁC HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong da, trong thương tổn và trong hoạt dịch), qua da, trực tràng, mũi, khu trú (bao gồm dưới lưỡi và trong khoang má), âm đạo, trong màng bụng, trong phổi và trong mũi. Đối với việc điều trị ức chế miễn dịch tại chỗ, các hợp chất có thể được dùng

bằng cách dùng trong thương tổn, bao gồm truyền hoặc theo cách khác là cho mảnh ghép tiếp xúc với chất ức chế trước khi cấy ghép. Cần hiểu rằng đường dùng ưu tiên có thể thay đổi, ví dụ theo tình trạng bệnh của đối tượng nhận. Khi hợp chất được dùng qua đường miệng, nó có thể được bào chế dưới dạng viên thuốc tròn, viên nang hoặc viên nén cùng với chất mang hoặc tá dược được dùng. Khi hợp chất được dùng ngoài đường tiêu hóa, nó có thể được bào chế cùng với chất dẫn thuốc được dùng dùng ngoài đường tiêu hóa và ở dạng liều đơn vị để tiêm như được mô tả chi tiết dưới đây.

Liều để điều trị cho đối tượng là người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg đến khoảng 1000 mg hợp chất có công thức I. Liều thông thường có thể vào khoảng 100 mg đến khoảng 300 mg hợp chất. Liều có thể được dùng một lần một ngày (một ngày một lần - QID), hai lần một ngày (twice per day - BID), hoặc nhiều hơn, phụ thuộc vào tính chất dược động học và dược lực học bao gồm đặc tính hấp thu, phân bố, chuyển hóa và tiết của hợp chất cụ thể. Ngoài ra, yếu tố độc tính có thể ảnh hưởng đến liều và chế độ dùng. Khi được dùng qua đường miệng, các viên thuốc tròn, viên nang hoặc viên nén có thể được dùng hằng ngày hoặc với số lần ít hơn trong một khoảng thời gian cụ thể. Chế độ dùng có thể được lặp lại trong một số chu trình điều trị.

PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BẰNG CÁC HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế được sử dụng để điều trị cho đối tượng là người hoặc động vật mắc bệnh hoặc rối loạn xuất phát từ quá trình tăng sinh tế bào bất thường, chức năng hoặc tập tính không bình thường của tế bào gắn với USP7 như rối loạn miễn dịch, bệnh tim mạch, nhiễm virus, viêm, rối loạn chuyển hóa/nội tiết hoặc rối loạn thần kinh, theo đó có thể điều trị được bằng phương pháp bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế như được định nghĩa ở trên. Đối tượng là người hoặc động vật mắc bệnh ung thư cũng có thể điều trị được bằng phương pháp bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế như được định nghĩa ở trên. Theo đó tình trạng bệnh của bệnh nhân có thể được cải thiện hoặc làm giảm.

Các phương pháp theo sáng chế cũng bao gồm việc điều trị bệnh ung thư được chọn từ vú, buồng trứng, cổ tử cung, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, đường niệu sinh dục, thực quản, thanh quản, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, dạ dày, da, u gai sừng, phổi, caxinom dạng biểu bì, caxinom tế bào lớn, caxinom phổi tế bào

không nhỏ (NSCLC), caxinom tế bào nhỏ, caxinom tuyến phổi, xương, ruột, u tuyến, tuyến tụy, caxinom tuyến, tuyến giáp, caxinom nang, caxinom không biệt hóa, caxinom u nhú, u tinh, u hắc sắc tố, sacom, caxinom bàng quang, caxinom gan và ống mật, caxinom thận, tuyến tụy, rối loạn dạng tủy, u lympho, tế bào lông tóc, khoang má, mũi hầu, họng, môi, lưỡi, miệng, ruột non, ruột – trực tràng, ruột già, trực tràng, não và hệ thần kinh trung ương, bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu, phế quản, tuyến giáp, gan và đường mật trong gan, tế bào gan, dạ dày, u thần kinh đệm/u nguyên bào đệm, màng trong dạ con, thận và bể thận, bong đái, tử cung, u xơ tử cung, đa u tuyến, bệnh bạch cầu sinh tủy cấp tính, bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy, khoang miệng và họng, u lympho không Hodgkin, u hắc sắc tố, và polip ruột dạng ống.

DƯỢC PHẨM

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị động vật có vú kể cả người, các hợp chất theo sáng chế thường được bào chế theo tiêu chuẩn thực hành dược lý dưới dạng dược phẩm. Theo khía cạnh này, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược là đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này và bao gồm các nguyên liệu như các hydrat cacbon, sáp, các polyme tan trong nước và/hoặc có thể trương nở trong nước hoặc các nguyên liệu ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, các dung môi và nước. Các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cụ thể được dùng sẽ phụ thuộc vào phương tiện và mục đích mà theo đó hợp chất theo sáng chế được dùng. Các dung môi thường được chọn dựa trên các dung môi đã được người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này biết là an toàn (GRAS) khi được dùng cho động vật có vú. Nhìn chung, các dung môi an toàn là các dung môi chứa nước không độc như nước và các dung môi không độc khác mà tan hoặc có thể trộn lẫn với nước. Các dung môi chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, propylen glycol, và polyetylen glycol (ví dụ, PEG 400, PEG 300) và các hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm có thể cũng bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, chất làm mờ đục, chất làm trơn, chất trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất

tạo vị và các phụ gia khác đã biết để tạo ra vẻ bề ngoài hấp dẫn cho dược chất (nghĩa là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của chúng) hoặc hỗ trợ quá trình sản xuất sản phẩm dược (nghĩa là, thuốc).

Các chế phẩm có thể được bào chế sử dụng quy trình làm tan và trộn thông thường. Ví dụ, dược chất dạng rời (nghĩa là, hợp chất theo sáng chế hoặc ở dạng dược làm ổn định của hợp chất (ví dụ, tạo phức với dẫn xuất xyclodextrin hoặc chất tạo phức đã biết khác) được hòa tan trong dung môi thích hợp với sự có mặt của một hoặc nhiều của tá dược được mô tả ở đây. Hợp chất theo sáng chế thường được bào chế thành dạng liều dược phẩm để tạo ra liều dễ kiểm soát của dược chất và cho phép bệnh nhân tuân thủ chế độ điều trị đã kê.

Dược phẩm (hoặc chế phẩm) để dùng có thể được đóng gói theo nhiều cách, phụ thuộc vào phương pháp được sử dụng để dùng dược chất. Thông thường, vật phẩm dùng để phân phối bao gồm một vật chứa dùng để chứa dược phẩm bên trong ở dạng thích hợp. Các vật chứa thích hợp đã được biết rõ đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các vật dụng như chai lọ (bằng nhựa và thủy tinh), túi, ống, túi nhựa và xylanh kim loại. Vật chứa có thể cũng bao gồm hệ thống khóa kéo để ngăn cản việc tiếp cận cố ý vào dược phẩm bên trong bao gói. Ngoài ra, vật chứa này có thể chứa nhãn để mô tả thành phần bên trong vật chứa. Nhãn này có thể cũng bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cho nhiều đường dùng và kiểu dùng khác nhau. Ví dụ, hợp chất có công thức I có mức độ tinh khiết mong muốn có thể tùy ý được trộn với các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược hoặc chất làm ổn định dược dụng (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), ở dạng chế phẩm đông khô, bột nghiền hoặc dung dịch nước. Việc bào chế có thể được tiến hành bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp và ở độ tinh khiết mong muốn với các chất mang được chấp nhận về mặt sinh lý, nghĩa là các chất mang không độc với đối tượng nhận ở liều và nồng độ hợp chất được sử dụng. Độ pH của chế phẩm phụ thuộc chủ yếu vào việc dùng cụ thể và nồng độ hợp chất nhưng có thể nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 8. Việc bào chế trong đệm axetat ở độ pH = 5 là một phương án thích hợp.

Hợp chất thường có thể được bảo quản dưới dạng chế phẩm rắn, chế phẩm đông khô hoặc dung dịch nước.

Dược phẩm theo sáng chế sẽ được bào chế, định liều và dùng theo cách, nghĩa là, với lượng, nồng độ, chế độ, thời gian, chất dẫn thuốc và đường dùng, phù hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần đánh giá trong trường hợp này bao gồm rối loạn cụ thể được điều trị, động vật có vú cụ thể được điều trị, tình trạng lâm sàng của cá thể được điều trị, nguyên nhân của rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, chế độ dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với người thực hành thuốc. “Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” của hợp chất được dùng thường sẽ bị kiểm soát bằng cách đánh giá các yếu tố nêu trên, và là lượng tối thiểu cần để làm giảm hoặc điều trị rối loạn siêu tăng sinh.

Như một thông lệ, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh được lý ban đầu của chất ức chế được dùng ngoài đường tiêu hóa trong một liều sẽ nằm trong khoảng 0,01-100 mg/kg, cụ thể là khoảng 0,1 đến 20 mg/kg mỗi ngày tính theo cân nặng của bệnh nhân, với khoảng điển hình ban đầu của hợp chất được sử dụng là từ 0,3 đến 15 mg/kg/ngày.

Các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược hoặc chất làm ổn định chấp nhận được sẽ không gây độc cho đối tượng tiếp nhận ở liều và nồng độ được dùng, và bao gồm các chất đệm như như phosphat, xitrat và các axit hữu cơ khác; các chất oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; các chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl amoni clorua; hexametoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, rượu butylic hoặc benzylic; các alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorxinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit phân tử lượng thấp (nhỏ hơn 10 gốc); protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme kỵ nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; monosacarit, disacarit và các hydrat cacbon bao gồm glucoza, mannoza, hoặc dextrin; các chất chelat hóa như EDTA; các đường như sucroza, mannitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion trái tạo ra muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ, các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG). Các thành phần thuốc hoạt tính cũng có thể được bày trong vi nang được tạo ra, ví dụ, bằng

các kỹ thuật tự giọt hoặc bằng kỹ thuật polyme hóa trên bề mặt chung, ví dụ, vi nang hydroxymethylxenluloza hoặc gelatin và vi nang poly-(methylmetacrylat), tương ứng, trong hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, liposom, vi cầu albumin, vi nhũ tương, hạt nano và nang cỡ nano) hoặc đại nhũ tương. Các kỹ thuật này được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Các chế phẩm giải phóng kéo dài của các hợp chất theo Công thức I có thể bào chế. Các ví dụ thích hợp về các chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm các chất nền bán thấm cấu tạo từ các polyme kỵ nước dạng rắn chứa hợp chất có công thức Ib, Ic và Id, các chất nền này ở dạng vật phẩm được tạo hình, ví dụ màng hoặc vi nang. Ví dụ về các nền có đặc tính giải phóng kéo dài bao gồm polyester, hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyethyl-metacrylat), hoặc poly(rượu vinylic)), các polylactit (US 3773919), các co-polyme của axit L-glutamic và gamma-etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không phân hủy, copolyme axit lactic-axit glycolic phân hủy được như LUPRON DEPOT™ (các vi cầu để tiêm cấu thành từ copolyme axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat) và axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric.

Các chế phẩm bao gồm các chế phẩm thích hợp đối với các đường dùng được mô tả chi tiết ở đây. Các chế phẩm này thuận lợi hơn là được trình bày ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược. Các kỹ thuật và chế phẩm nói chung được nêu trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp này bao gồm bước cho thành phần hoạt tính kết hợp với chất mang tạo nên một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Nói chung, các chế phẩm này được bào chế bằng cách trộn kỹ và đều thành phần hoạt tính với các chất mang dạng lỏng hoặc các chất mang dạng rắn đã nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, thì tạo hình cho sản phẩm.

Các chế phẩm của hợp chất có công thức I thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được điều chế thành các đơn vị riêng biệt như viên tròn, viên nang, viên nhộng hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của hợp chất có công thức I. Các viên nén được dập có thể được bào chế bằng cách dập thành phần hoạt tính trong máy thích hợp ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý trộn với chất liên kết, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất hoạt tính bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén được tạo khuôn có thể được tạo ra bằng cách đúc hỗn hợp của thành

phần hoạt tính dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng trở dạng lỏng trong máy thích hợp. Các viên nén này có thể tùy ý được bọc hoặc rạch và tùy ý được bào chế sao cho để tạo ra đặc tính giải phóng chậm hoặc được kiểm soát cho thành phần hoạt tính nằm trong các viên nén này. Các viên nén, viên ngậm, viên hình thoi, huyền phù nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, ví dụ, viên nang gelatin, sirô hoặc cốm ngọt có thể được điều chế để dùng qua đường miệng. Các chế phẩm của hợp chất có công thức I nhằm dùng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất được phẩm và được phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm chấp nhận được. Các viên nén chứa thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược được dùng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén được chấp nhận. Các tá dược này có thể là, ví dụ, các chất pha loãng trở, như canxi hoặc natri carbonat, lactoza, canxi hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất phân tán, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất liên kết, như tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc đá tan. Các viên nén có thể không được phủ hoặc có thể được phủ bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm việc tạo vi nang để trì hoãn việc phân tán và hấp thụ trong dải dạ dày-ruột non và nhờ đó kéo dài tác dụng trong một khoảng thời gian dài. Ví dụ, có thể sử dụng vật liệu trì hoãn thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng lẻ hoặc kết hợp với sáp.

Để điều trị cho mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ, miệng và da, các chế phẩm tốt hơn là được áp dụng như là thuốc mỡ hoặc kem khu trú chứa (các) thành phần hoạt tính với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,075 đến 20% trọng lượng/trọng lượng. Khi được bào chế trong thuốc mỡ, các thành phần hoạt tính này có thể được sử dụng với mỡ nền trộn lẫn được trong parafin hoặc trong nước. Theo cách khác, các thành phần hoạt tính này có thể được bào chế trong kem bằng kem nền dầu trong nước. Nếu muốn, pha nước của kem nền có thể bao gồm rượu đa chức, tức là, rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG 400) và các hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm khu trú có thể được mong đợi bao gồm hợp chất tăng cường mức độ hấp thụ hoặc thẩm thấu của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Các ví dụ về chất tăng cường thẩm thấu qua da bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương

tự có liên quan. Pha dầu của nhũ tương theo sáng chế có thể được tạo ra từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Trong khi pha này có thể chỉ bao gồm chất nhũ hóa, nó có thể được mong đợi bao gồm hỗn hợp của ít nhất một chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu, hoặc với cả chất béo và dầu. Tốt hơn là, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa chất béo mà hoạt động như là chất làm ổn định. Việc bao gồm cả dầu và chất béo cũng được ưu tiên. Đồng thời, (các) chất nhũ hóa có hoặc không có (các) chất làm ổn định tạo ra cái gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và chất béo tạo ra cái gọi là thuốc mỡ nền nhũ hóa mà tạo ra pha được phân tán trong dầu của chế phẩm kem. Chất nhũ hóa và chất làm ổn định nhũ tương thích hợp để dùng trong chế phẩm theo sáng chế sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearylic, rượu benzylic, rượu myristylic, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sulfat.

Huyền phù nước của hợp chất có công thức I chứa vật liệu hoạt tính kết hợp với tá dược thích hợp để sản xuất huyền phù nước này. Tá dược này bao gồm chất tạo huyền phù, như natri carboxymetylxenluloza, croscarmeloza, povidon, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gồm tragacan và gồm acaxia, và chất phân tán hoặc chất thấm ướt như phosphatit xuất hiện trong tự nhiên (ví dụ, lexitin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch thẳng (ví dụ, heptadecaetylenoxyxetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat). Huyền phù nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Dược phẩm của hợp chất có công thức I có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, như huyền phù nước hoặc dầu vô trùng dạng tiêm được. Huyền phù này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất thấm ướt thích hợp và chất tạo huyền phù nêu trên. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng dạng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi chấp nhận được không độc ngoài đường tiêu hóa, như dung dịch trong 1,3-butandiol hoặc được điều chế dưới dạng bột đông khô nhanh. Trong chất dẫn thuốc và các dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch

natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu vô trùng không bay hơi có thể được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu vô khuẩn không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic có thể còn được sử dụng trong các chế phẩm dạng tiêm.

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với vật liệu mang để tạo ra dạng liều duy nhất sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ được điều trị và cách dùng cụ thể. Ví dụ, chế phẩm giải phóng theo thời gian nhằm để cho người dùng qua đường miệng có thể chứa khoảng từ 1 đến 1000mg vật liệu hoạt tính kết hợp với lượng vật liệu mang thích hợp và thuận tiện mà có thể thay đổi từ 5 đến 95% tổng hợp phần (trọng lượng:trọng lượng). Dược phẩm có thể được điều chế để tạo ra lượng đo được một cách dễ dàng để dùng. Ví dụ, có thể xuất hiện dung dịch nước nhằm để truyền trong tĩnh mạch có thể chứa thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 500 μ g cho mỗi ml dung dịch để truyền thể tích thích hợp với tốc độ khoảng 30mL/giờ.

Chế phẩm thích hợp dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất hãm vi khuẩn và chất tan mà làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận được dự định; và huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc.

Chế phẩm thích hợp để dùng khu trú vào mắt còn bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, nhất là dung môi nước đối với thành phần hoạt tính. Thành phần hoạt tính này tốt hơn là có mặt trong chế phẩm này với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ, khoảng 1,5% trọng lượng/trọng lượng.

Chế phẩm thích hợp để dùng khu trú trong miệng bao gồm thuốc viên hình thoi bao gồm thành phần hoạt tính trong nền có mùi thơm, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan; thuốc có mùi thơm bao gồm thành phần hoạt tính trong nền trợ như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acaxia; và thuốc súc miệng bao gồm thành phần hoạt tính trong chất mang dạng lỏng thích hợp.

Chế phẩm dùng theo đường trực tràng có thể có ở dạng thuốc đạn với bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, bơ ca cao hoặc salixylat.

Chế phẩm thích hợp dùng trong phổi hoặc mũi có cỡ hạt, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 micron (bao gồm cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 micron với số dư micron như 0,5, 1, 30 micron hoặc 35 micron), mà được dùng bằng cách xông nhanh qua lỗ mũi hoặc xông qua miệng sao cho để chạm đến túi phế nang. Các chế phẩm thích hợp bao gồm dung dịch nước hoặc dầu của thành phần hoạt tính. Các chế phẩm thích hợp để dùng sol khí hoặc bột khô có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường và có thể được phân phối với chất điều trị bệnh khác như các hợp chất nêu trên dùng để điều trị hoặc điều trị dự phòng các rối loạn như được mô tả dưới đây.

Chế phẩm thích hợp để dùng trong âm đạo có thể có được bào chế dưới dạng thuốc đặt âm đạo, gạc thấm, kem, gel, hồ, bột hoặc chế phẩm phun chứa ngoài thành phần hoạt tính như các chất mang đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là thích hợp.

Các chế phẩm có thể được bao gói trong vật chứa liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ, ống tiêm được bịt kín và lọ nhỏ, và có thể được cất giữ trong điều kiện đông-khô (đông khô nhanh) mà chỉ cần bổ sung chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ, nước, để tiêm ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch tiêm được chế ngay lúc dùng và huyền phù được điều chế từ bột vô trùng, hạt và các viên nén có dạng nêu trên. Chế phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là chế phẩm chứa liều hằng ngày hoặc liều đơn vị nhỏ hằng ngày, như được nêu trên đây, hoặc phân đoạn thích hợp của chúng, của thành phần hoạt tính.

Sáng chế còn đề cập đến các chế phẩm thú y, do đó bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính như được xác định trên đây cùng với chất mang thú y. Các chất mang thú y là các chất hữu hiệu xét về mục đích sử dụng chế phẩm và có thể là chất rắn, lỏng hoặc khí hoặc còn theo cách khác là tro hoặc chấp nhận được trong ngành thú y và tương thích với thành phần hoạt tính. Các chế phẩm thú y này có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, qua đường miệng hoặc theo đường mong muốn bất kỳ khác.

LIỆU PHÁP KẾT HỢP

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất điều trị bệnh để điều trị bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, như viêm hoặc

rối loạn tăng sinh cao (ví dụ, bệnh ung thư). Trong một số phương án, hợp chất có công thức I được kết hợp trong dược phẩm kết hợp, hoặc chế độ dùng dưới dạng liệu pháp kết hợp, với chất trị liệu thứ hai bổ sung mà có tính chống viêm hoặc chống siêu tăng sinh hoặc hữu dụng trong điều trị viêm, rối loạn đáp ứng miễn dịch hoặc rối loạn siêu tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư). Chất điều trị bổ sung có thể là chất ức chế Bcl-2, chất ức chế JAK, chất ức chế PI3K, chất ức chế mTOR, chất chống viêm, chất điều biến miễn dịch, chất dùng trong hóa trị liệu, chất tăng cường quá trình chết tế bào theo chương trình, yếu tố dinh dưỡng thần kinh, chất để điều trị bệnh tim mạch, chất dùng để điều trị bệnh gan, chất kháng virus, chất điều trị rối loạn máu, chất dùng để điều trị bệnh đái tháo đường và chất điều trị các rối loạn thiếu hụt miễn dịch. Chất điều trị thứ hai có thể là chất chống viêm NSAID. Chất điều trị thứ hai có thể là chất dùng trong hóa trị liệu. Hợp chất thứ hai của dược phẩm kết hợp hoặc chế độ chia liều này tốt hơn là có hoạt tính bổ sung vào hợp chất có công thức I sao cho chúng không tác động bất lợi với nhau. Hợp chất này có mặt một cách thích hợp trong tổ hợp với lượng mà hữu hiệu đối với mục đích dự định. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, solvat, chất chuyển hóa hoặc muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng, kết hợp với chất trị liệu khác như NSAID.

Liệu pháp kết hợp này có thể được dùng như là chế độ đồng thời hoặc theo thứ tự. Khi được dùng theo thứ tự, tổ hợp này có thể được dùng trong hai hoặc nhiều lần dùng. Việc dùng kết hợp bao gồm dùng đồng thời, sử dụng các chế phẩm riêng rẽ hoặc dược phẩm duy nhất, và dùng liên tiếp theo thứ tự, trong đó tốt hơn là có một khoảng thời gian trong đó hai (hoặc tất cả) hoạt chất đồng thời tác động các hoạt tính sinh học của chúng.

Các liều thích hợp đối với chất dùng đồng thời bất kỳ nêu trên là các liều được sử dụng hiện tại và có thể được giảm đi do tác dụng kết hợp (hiệp đồng) của chất mới này và các chất hóa trị liệu khác hoặc việc điều trị.

Liệu pháp kết hợp như nêu trong mô tả này có thể tạo ra “sự hiệp đồng” và xác nhận “tính hiệp đồng”, tức là, đạt được tác dụng lớn hơn khi sử dụng các thành phần hoạt tính cùng nhau so với tổng tác dụng khi sử dụng các hợp chất riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các thành phần hoạt tính là: (1) được bào chế đồng thời và dùng hoặc phân phối đồng thời trong chế phẩm dạng liều đơn vị kết hợp; (2) được phân phối bằng cách

thay thế hoặc dùng song song như là các chế phẩm riêng rẽ; hoặc (3) bằng một số chế độ điều trị khác. Khi được phân phối trong liệu pháp thay thế, tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi hợp chất được dùng hoặc phân phối theo thứ tự, ví dụ, bằng các lần tiêm khác nhau trong các ống tiêm riêng rẽ, viên tròn hoặc viên nang riêng rẽ, hoặc thể truyền riêng rẽ. Nói chung, trong liệu pháp thay thế, liều hữu hiệu của từng thành phần hoạt tính được dùng theo thứ tự, tức là, theo loạt, trong khi đó trong liệu pháp kết hợp, liều hữu hiệu của hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được dùng cùng với nhau.

Trong phương án cụ thể của liệu pháp chống bệnh ung thư, hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, solvat, chất trao đổi chất, hoặc muối được dùng hoặc tiền dược chất của nó, có thể được kết hợp với các chất hóa trị liệu, nội tiết hoặc kháng thể khác như các chất được mô tả trong bản mô tả này, cũng như là kết hợp với liệu pháp phẫu thuật và liệu pháp tia X. Do đó, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc dùng ít nhất một hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, chất hỗ biến, solvat, chất chuyển hóa, hoặc muối được dùng hoặc tiền dược chất của nó, và việc sử dụng ít nhất một phương pháp điều trị bệnh ung thư khác. Lượng (các) hợp chất có công thức I và (các) chất hóa trị liệu được hoạt tính khác và các thời điểm dùng tương đối được chọn lọc để đạt được tác dụng điều trị bệnh kết hợp mong muốn.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối được dùng của nó, được sử dụng kết hợp với chất ức chế enzym aromataza, chất ức chế con đường phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/mTOR, chất ức chế CDK 4/6, chất ức chế HER-2, chất ức chế EGFR, chất ức chế PD-1, chất ức chế poly ADP-riboza polymeraza (PARP), chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), chất ức chế HSP90, chất ức chế VEGFR, chất ức chế AKT, hóa trị liệu, hoặc dạng kết hợp của các chất/liệu pháp nêu trên.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dùng của nó, được dùng kết hợp với chất trị liệu khác được chọn từ paclitaxel, anastrozol, exemestan, xyclophosphamit, epirubixin, fulvestrant, letrozol, gemxitabin, trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), trastuzumab emtansin (KADCYLA®, Genentech), pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifen, docetaxel, toremifen, vinorelbin, capecitabin, và ixabepilon.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với liệu pháp ức chế hocmon, hóa trị liệu, liệu pháp chiếu xạ, các kháng thể đơn dòng hoặc dạng phối hợp của các liệu pháp nêu trên.

Liệu pháp ức chế hocmon bao gồm việc sử dụng các chất phong bế quá trình sản xuất estrogen hoặc phong bế thụ thể estrogen. Theo một số phương án, liệu pháp ức chế hocmon bao gồm việc sử dụng chất điều biến thụ thể estrogen và/chất ức chế enzym aromataza. Các chất điều biến thụ thể estrogen bao gồm các dẫn xuất của triphenyletylen (ví dụ, tamoxifen, toremifene, droloxifen, 3-hydroxytamoxifen, idoxifen, TAT-59 (dẫn xuất được phosphoryl hóa của 4-hydroxytamoxifen) và GW5638 (dẫn xuất axit carboxylic của tamoxifen)); chất điều biến thụ thể estrogen không steroid (ví dụ, raloxifen, LY353381 (SERM3) và LY357489); chất điều biến thụ thể estrogen steroid (ví dụ ICI-182,780). Các chất ức chế enzym aromataza bao gồm chất ức chế enzym aromataza steroid và chất ức chế enzym aromataza không steroid. Các chất ức chế enzym aromataza steroid bao gồm, nhưng không giới hạn ở, như exemestan. Các chất ức chế enzym aromataza không steroid bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anastrozol, và letrozol.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với chất ức chế CDK 4/6. Theo một số phương án, chất ức chế CDK 4/6 là palbociclib (PD-0332991), ribociclib (LEE011) hoặc LY283519. Theo một số phương án, chất ức chế CDK 4/6 là LEE011. Theo một số phương án, ribociclib (LEE011) được dùng ở liều khoảng 10 mg/ngày đến khoảng 1000 mg/ngày. Theo một số phương án, LEE011 được dùng ở liều khoảng 400 mg/ngày, khoảng 500 mg/ngày hoặc khoảng 600 mg/ngày. Theo một số phương án, liều hàng ngày của LEE011 được dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, liều hàng ngày của ribociclib (LEE011) được dùng qua đường miệng một ngày một lần trong ba tuần, sau đó nghỉ dùng thuốc một tuần, khi đó ribociclib (LEE011) không được dùng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/mTOR. Theo một số phương án, chất ức chế quá trình phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/mTOR là everolimus, temsirolimus, BEZ235 (dactolisib), BYL719 (alpelisib), GDC0032 (taselisib), BKM120 (buparlisib), BGT226, GDC0068 (ipatasertib), GDC-0980 (apitolisib), GDC0941 (pictilisib), INK128 (MLN0128), INK1117, OSI-027, CC-223,

AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, GSK-2636771, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101 (idelalisib), PWT33597, CU-906, AZD-2014 hoặc CUDC-907. Theo một số phương án, chất ức chế quá trình phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/mTOR là everolimus. Theo một số phương án, everolimus được dùng ở liều khoảng 1 mg/ngày đến khoảng 20 mg/ngày. Theo một số phương án, everolimus được dùng ở liều khoảng 2,5 mg/ngày, khoảng 5 mg/ngày, hoặc khoảng 10 mg/ngày. Theo một số phương án, liều hàng ngày của everolimus được dùng một ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế quá trình phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/mTOR là BKM120 (buparlisib). Theo một số phương án, BKM120 (buparlisib) được dùng ở liều khoảng 5 mg/ngày đến khoảng 500 mg/ngày. Theo một số phương án, BKM120 được dùng ở liều khoảng 50 mg/ngày đến khoảng 100 mg/ngày. Theo một số phương án, BKM120 được dùng ở liều khoảng 100 mg/ngày. Theo một số phương án, liều hàng ngày của BKM120 được dùng một ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K)/mTOR là BYL719. Theo một số phương án, BYL719 được dùng ở liều khoảng 25 mg/ngày đến khoảng 1000 mg/ngày. Theo một số phương án, BYL719 được dùng ở liều khoảng 250 mg/ngày hoặc khoảng 350 mg/ngày. Theo một số phương án, liều hàng ngày của BYL719 được dùng một lần một ngày.

SẢN PHẨM CHUYỂN HÓA CỦA HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Sản phẩm chuyển hóa *in vivo* có công thức I được mô tả trong bản mô tả này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Sản phẩm này có thể thu được, ví dụ, bằng cách oxy hóa, khử, thủy phân, amin hóa, khử amin hóa, este hóa, khử este hóa hoặc phân giải enzym, của hợp chất được dùng. Do đó, sáng chế bao gồm các chất chuyển hóa của hợp chất có công thức I, bao gồm hợp chất được sản xuất theo quy trình bao gồm việc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong một khoảng thời gian đủ để thu được sản phẩm chuyển hóa của nó.

Sản phẩm chuyển hóa thường được nhận diện bằng cách điều chế chất đồng vị đánh dấu bằng tia X (ví dụ, ^{14}C hoặc ^3H) của hợp chất theo sáng chế, cho động vật như chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, khỉ hoặc người dùng sản phẩm này ngoài đường tiêu hóa ở liều phát hiện được (ví dụ, cao hơn khoảng 0,5 mg/kg), cho phép có đủ thời gian để xuất hiện sự chuyển hóa (cụ thể là từ 30 giây đến 30 giờ) và cô lập sản phẩm chuyển hóa của nó từ nước tiểu, máu hoặc mẫu sinh học khác. Các sản phẩm này được

cô lập một cách dễ dàng do chúng được đánh dấu (các sản phẩm khác được cô lập bằng cách sử dụng các kháng thể có khả năng liên kết epitop tồn tại trong chất chuyển hóa). Cấu trúc chất chuyển hóa được xác định theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách phân tích MS, LC/MS hoặc NMR. Nói chung, tiến hành phân tích chất chuyển hóa theo cách giống như các nghiên cứu chuyển hóa thuốc thông thường mà các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các sản phẩm chuyển hóa, miễn là chúng không được phát hiện theo cách khác *in vivo*, có thể hữu dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán để chia liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế.

Vật phẩm

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất vật phẩm sản xuất, hoặc “bộ kit”, chứa các vật liệu hữu dụng để điều trị các bệnh và rối loạn được mô tả trên đây. Bộ kit bao gồm vật chứa bao gồm hợp chất có công thức I. Bộ kit còn có thể bao gồm nhãn hoặc quảng cáo rời, trên hoặc kết hợp với vật chứa. Thuật ngữ “quảng cáo rời” được sử dụng để chỉ các chỉ dẫn dùng thuốc thường có trong các bao gói của sản phẩm điều trị bệnh bán trên thị trường, mà chứa thông tin về các chỉ định dùng thuốc, cách sử dụng, liều, cấp, chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị bệnh này. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ nhỏ, ống tiêm, bao xốp. Vật chứa này có thể được làm từ các vật liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa này có thể chứa hợp chất có công thức I hoặc II hoặc chế phẩm của nó mà hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh và có thể có cổng vào vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi dịch dùng trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nắp mà kim tiêm dưới da có thể xuyên qua được). Ít nhất một hoạt chất trong chế phẩm là hợp chất có công thức I. Nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng rời chỉ ra rằng chế phẩm được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh được lựa chọn, như bệnh ung thư. Ngoài ra, nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng rời có thể chỉ ra rằng bệnh nhân cần điều trị là người mắc rối loạn như rối loạn tăng sinh cao, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng phì tim, đau, bệnh đau nửa đầu hoặc bệnh hoặc khả năng chấn thương thần kinh. Trong một phương án, nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chỉ ra rằng chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị rối loạn do sự sinh trưởng tế bào bất thường. Nhãn hoặc tờ rời quảng cáo cũng có thể chỉ ra rằng chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn khác. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, vật phẩm sản xuất còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai bao gồm chất đệm được dùng, như nước hãm vi khuẩn dùng để tiêm

(bacteriostatic water - BWFI), nước muối được đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Nó còn có thể bao gồm các vật liệu khác được mong muốn theo quan điểm về tính thương mại và người sử dụng, bao gồm chất đệm khác, các chất pha loãng, chất lọc, kim, và ống tiêm.

Bộ kit còn có thể bao gồm các hướng dẫn dùng hợp chất có công thức I và, nếu có, dược phẩm thứ hai. Ví dụ, nếu bộ kit bao gồm chế phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I, và dược phẩm thứ hai, bộ kit còn có thể bao gồm các hướng dẫn dùng đồng thời, theo thứ tự hoặc riêng rẽ của dược phẩm thứ nhất và thứ hai cho người bệnh có nhu cầu.

Theo một phương án khác, bộ kit thích hợp để phân phối dạng rắn dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức I, như các viên nén hoặc viên nang. Bộ kit này tốt hơn là bao gồm một số liều đơn vị. Bộ kit này có thể bao gồm thẻ có liều được định hướng theo thứ tự mục đích sử dụng. Ví dụ về bộ kit này là “bao xộp”. Bao xộp là đã biết trong ngành công nghiệp bao gói và được sử dụng rộng rãi để bao gói dạng liều được đơn vị. Nếu muốn, có thể bố trí mục ghi nhớ, ví dụ, ở dạng số, chữ, hoặc các dấu hiệu khác hoặc tờ lịch trong rời, thiết kế các ngày trong lịch trình điều trị mà các liều có thể được dùng.

Theo một phương án khác, bộ kit có thể bao gồm (a) vật chứa thứ nhất chứa hợp chất có công thức I; và tùy ý (b) vật chứa thứ hai chứa dược phẩm thứ hai, trong đó dược phẩm thứ hai bao gồm hợp chất thứ hai có hoạt tính kháng tăng sinh cao. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, bộ kit còn có thể bao gồm vật chứa thứ ba bao gồm chất đệm được dùng, như nước hãm vi khuẩn dùng để tiêm (BWFI), muối được đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Nó còn có thể bao gồm các vật liệu khác được mong muốn theo quan điểm về tính thương mại và người sử dụng, bao gồm chất đệm khác, các chất pha loãng, chất lọc, kim, và ống tiêm.

Trong một số phương án khác, trong đó bộ kit bao gồm chế phẩm có công thức I và chất điều trị bệnh thứ hai, bộ kit có thể bao gồm vật chứa để chứa các chế phẩm riêng rẽ như chai được phân chia hoặc bao gói mỏng được phân chia, tuy nhiên, các chế phẩm riêng rẽ này cũng có thể được chứa trong vật chứa không được chia duy nhất. Cụ thể là, bộ kit bao gồm các hướng dẫn sử dụng các hợp phần riêng rẽ này. Bộ kit đặc biệt tiện lợi khi các hợp phần riêng rẽ tốt hơn là được cấp ở các dạng liều khác

nhau (ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được dùng ở các khoảng liều khác nhau, hoặc khi bác sỹ kê đơn mong muốn chuẩn độ của từng hợp phần của tổ hợp.

ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp theo các cách tổng hợp mà bao gồm các quy trình tương tự với các quy trình đã biết trong lĩnh vực hóa học, cụ thể là theo phần mô tả trong bản mô tả này, và các quy trình đối với các dị vòng khác được mô tả trong: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, ví dụ, Volume 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9):1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41:1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12):1328-31, (1990). Các vật liệu ban đầu nói chung là có thể mua được trên thị trường như Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) hoặc được điều chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết (ví dụ, được điều chế bằng các phương pháp thông thường được mô tả trong Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), hoặc *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, bao gồm các bổ sung (cũng có sẵn thông qua cơ sở dữ liệu trực tuyến Beilstein).

Các chuyển đổi hóa học tổng hợp và phương pháp nhóm bảo vệ (bảo vệ và phá bảo vệ) hữu dụng trong việc tổng hợp hợp chất có công thức I và các chất phản ứng cần thiết và các hợp chất trung gian đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, các hợp chất được mô tả trong R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); và L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) và các tái bản của nó.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế riêng lẻ hoặc để làm thư viện hợp chất bao gồm ít nhất 2, ví dụ, nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 hợp chất, hoặc từ 10 đến 100 hợp chất. Thư viện các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách 'tách và trộn' kết hợp hoặc bằng cách tổng hợp song song nhiều lần bằng cách sử dụng phương pháp hóa học pha dung dịch hoặc pha rắn, bằng các quy trình mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực kỹ thuật này đã biết. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thư viện hợp chất bao gồm ít nhất 2 hợp chất, hoặc các muối được dụng của nó.

Các ví dụ đề xuất phương pháp minh họa để điều chế hợp chất có công thức I. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, có thể sử dụng các cách tổng hợp khác để tổng hợp hợp chất có công thức I. Mặc dù các vật liệu ban đầu và chất phản ứng đặc hiệu được mô tả và được bộc lộ trong các hình vẽ và ví dụ, các vật liệu ban đầu và chất phản ứng khác có thể được thể một cách dễ dàng để tạo ra các dẫn xuất và/hoặc điều kiện phản ứng khác nhau. Ngoài ra, nhiều hợp chất được lấy làm ví dụ được điều chế bằng các phương pháp được mô tả còn có thể được thay đổi theo bản mô tả này bằng cách sử dụng phương pháp hóa học thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Trong quá trình điều chế hợp chất có công thức I, có thể cần bảo vệ các tính năng từ xa (ví dụ, amin bậc một hoặc bậc hai) của các hợp chất trung gian. Nhu cầu về việc bảo vệ này sẽ thay đổi phụ thuộc vào bản chất của tính năng từ xa và các điều kiện của phương pháp điều chế. Các nhóm bảo vệ amin thích hợp bao gồm axetyl, trifloaxetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) và 9-florenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ xác định một cách dễ dàng nhu cầu về việc bảo vệ này. Đối với việc mô tả các nhóm bảo vệ này và việc sử dụng chúng, xem T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức I, thuận lợi là có thể tách sản phẩm phản ứng từ một sản phẩm phản ứng khác và/hoặc từ vật liệu ban đầu. Các sản phẩm mong muốn thu được từ từng bước hoặc hàng loạt các bước được tách và/hoặc tinh chế đến mức đồng nhất mong muốn bằng các kỹ thuật thông thường trong lĩnh vực này. Cụ thể là việc tách này bao gồm việc chiết nhiều pha, kết tinh từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa, hoặc sắc ký. Sắc ký có thể bao gồm số lượng phương pháp bất kỳ bao gồm, ví dụ: sắc ký pha đảo và pha chuẩn; sắc ký rửa phân tử; sắc ký trao đổi ion; phương pháp và thiết bị sắc ký lỏng áp suất cao, trung bình, thấp; sắc ký phân tích phạm vi nhỏ; sắc ký di chuyển lớp mô phỏng (simulated moving bed - SMB) và sắc ký lớp mỏng hoặc lớp dày điều chế, cũng như là các kỹ thuật sắc ký lớp mỏng phạm vi nhỏ và sắc ký nhanh.

Một loại phương pháp tách khác bao gồm xử lý hỗn hợp bằng chất phản ứng được chọn để liên kết hoặc nếu không thì làm cho có thể tách được sản phẩm mong muốn, vật liệu ban đầu không phản ứng hoặc phản ứng bằng sản phẩm. Các chất phản ứng này bao gồm các chất hấp phụ hoặc chất hấp thụ như than hoạt tính, sàng phân tử hoặc môi trường trao đổi ion. Theo cách khác, chất phản ứng có thể là axit trong trường hợp vật liệu bazơ, bazơ trong trường hợp vật liệu axit, chất phản ứng liên kết như kháng thể, protein liên kết, chất tạo chelat chọn lọc như ete vòng hoặc chất phản ứng chiết ion chất lỏng/chất lỏng (LIX). Việc chọn phương pháp tách thích hợp phụ thuộc vào bản chất của vật liệu bao gồm, như, điểm sôi và phân tử lượng trong quá trình chưng cất và thăng hoa, có hoặc không có nhóm chức phân cực trong sắc ký và tính ổn định của vật liệu trong môi trường axit và bazơ trong quá trình chiết nhiều pha.

Hỗn hợp không đối quang có thể được tách thành các hợp chất không đối quang riêng rẽ của chúng trên cơ sở các chênh lệch lý hóa của chúng bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, như bằng cách sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp không đối quang bằng cách cho phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp (ví dụ, chất hỗ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách hợp chất không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) chất đồng phân không đối quang riêng thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể là chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thế) và được xem là một phần của sáng chế. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Chất đồng phân lập thể riêng rẽ, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, về cơ bản không có chất đồng phân lập thể của nó có thể thu được bằng cách phân giải hỗn hợp racemic bằng cách sử dụng phương pháp như tạo ra hợp chất không đối quang bằng cách sử dụng chất phân giải quang hoạt (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Hỗn hợp racemic của hợp chất không đối xứng có thể được tách và được cô lập bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) tạo ra muối ion, không đối quang với hợp chất không đối xứng và tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo ra hợp chất không đối quang với chất phản ứng dẫn xuất không đối xứng, tách hợp chất không đối quang, và

chuyển hóa thành chất đồng phân lập thể tinh khiết, và (3) tách chất đồng phân lập thể về cơ bản tinh khiết hoặc được làm giàu trực tiếp trong các điều kiện không đối xứng. Xem “Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,” Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York) (1993).

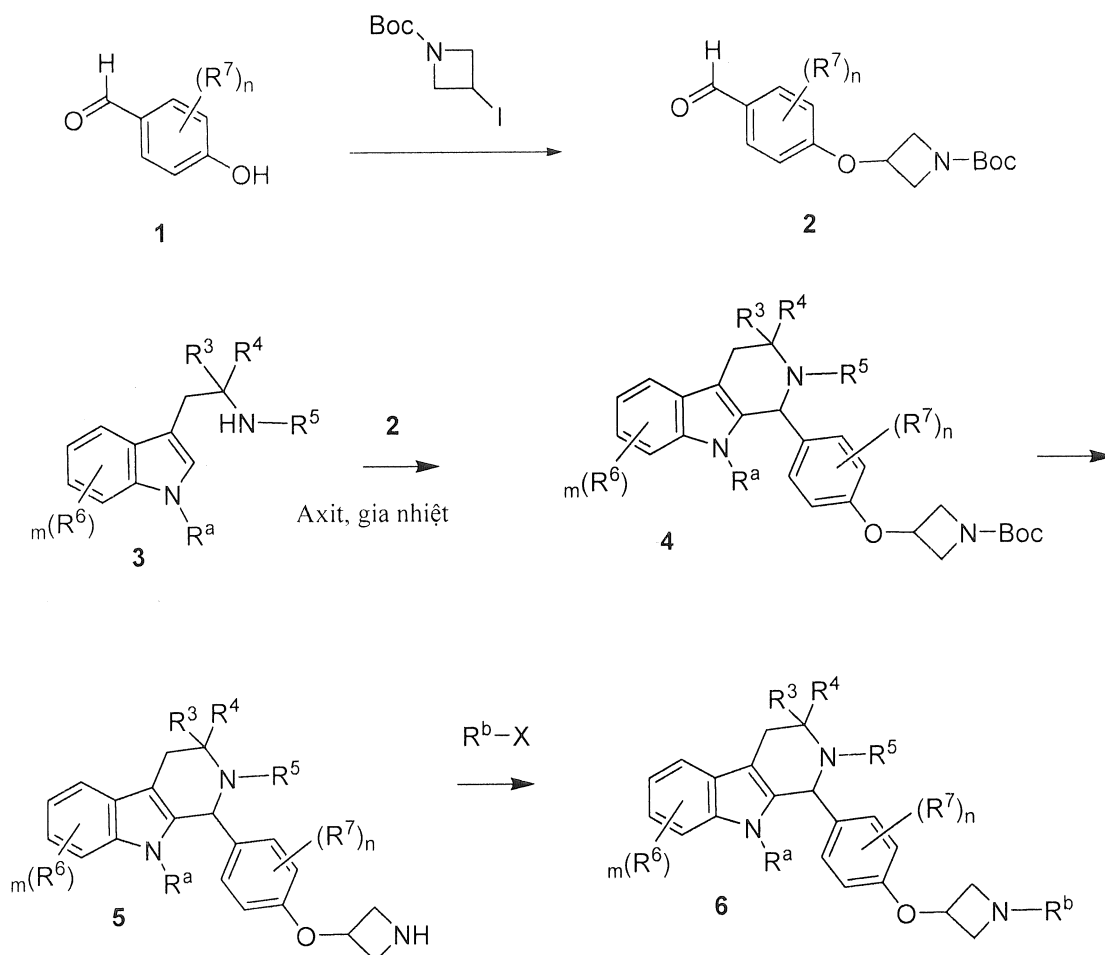
Ở phương pháp (1), muối không đối quang có thể được tạo ra bằng cách cho bazơ đồng phân đối ảnh không đối xứng tinh khiết như bruxin, quinin, ephedrin, strychnin, hoặc α -metyl- β -phenyletylamin (amphetamin) phản ứng với hợp chất không đối xứng có chức năng axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Muối không đối quang có thể được kích thích để tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký ion. Đối với việc tách chất đồng phân quang học của hợp chất amin, việc bổ sung axit carboxylic hoặc axit sulfonic không đối xứng, như axit camphorsulfonic, axit tartric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể dẫn đến sự tạo ra muối không đối quang.

Theo cách khác, bằng phương pháp (2), cơ chất được phân giải được cho phản ứng với một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất không đối xứng để tạo ra cặp không đối quang (E. and Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Hợp chất không đối quang có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất không đối xứng phản ứng với chất phản ứng thu được không đối xứng tinh khiết đồng phân đối ảnh, như dẫn xuất mentyl, sau đó là tách hợp chất không đối quang và thủy phân để thu được chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc được làm giàu. Phương pháp xác định độ tinh khiết quang học bao gồm tạo ra các este không đối xứng, như mentyl este, ví dụ, (-) mentyl clorofomat với sự có mặt của bazơ, hoặc este Mosher, α -metoxy- α -(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), của hỗn hợp raxemic, và phân tích phổ ^1H NMR về sự có mặt của hai chất đồng phân đối ảnh atrop hoặc hợp chất không đối quang. Hợp chất không đối quang ổn định của hợp chất đồng phân atrop có thể được tách và cô lập bằng sắc ký pha chuẩn và pha đảo theo phương pháp tách naphtyl-isoquinolin atrop (WO 96/15111). Bằng phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng sắc ký bằng cách sử dụng pha tĩnh không đối xứng (“Chiral Liquid Chromatography” (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc được làm giàu có thể được phân biệt bằng phương pháp dùng để phân biệt các phân tử

không đối xứng khác với nguyên tử cacbon không đối xứng, như tán sắc quay quang và lưỡng cực vòng.

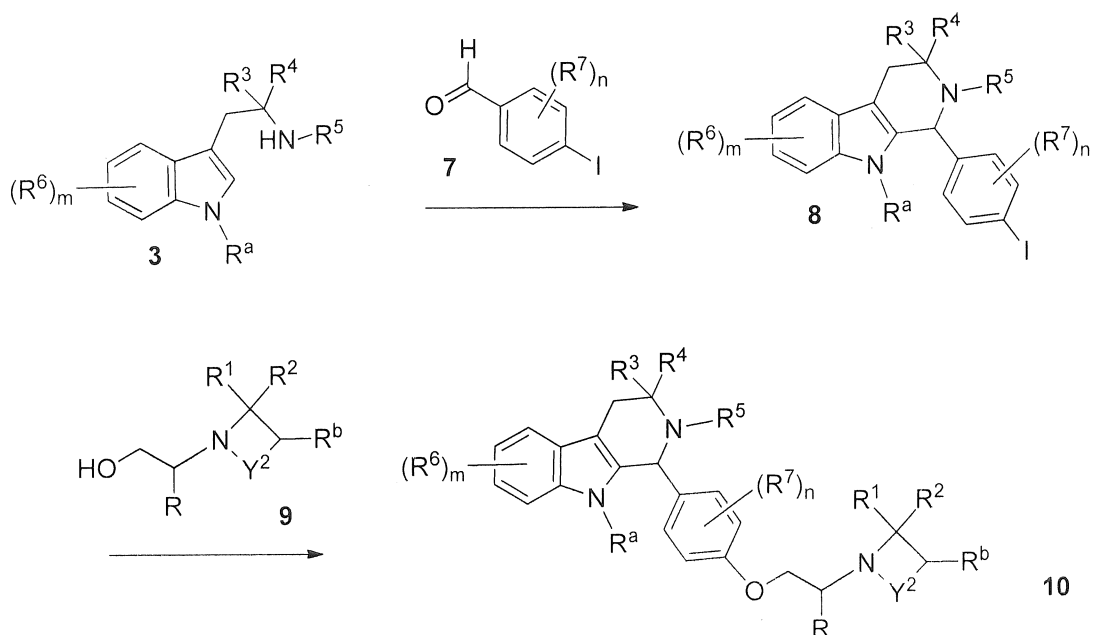
Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng Quy trình tổng quát được nêu trong các Sơ đồ 1-7.

Sơ đồ 1:



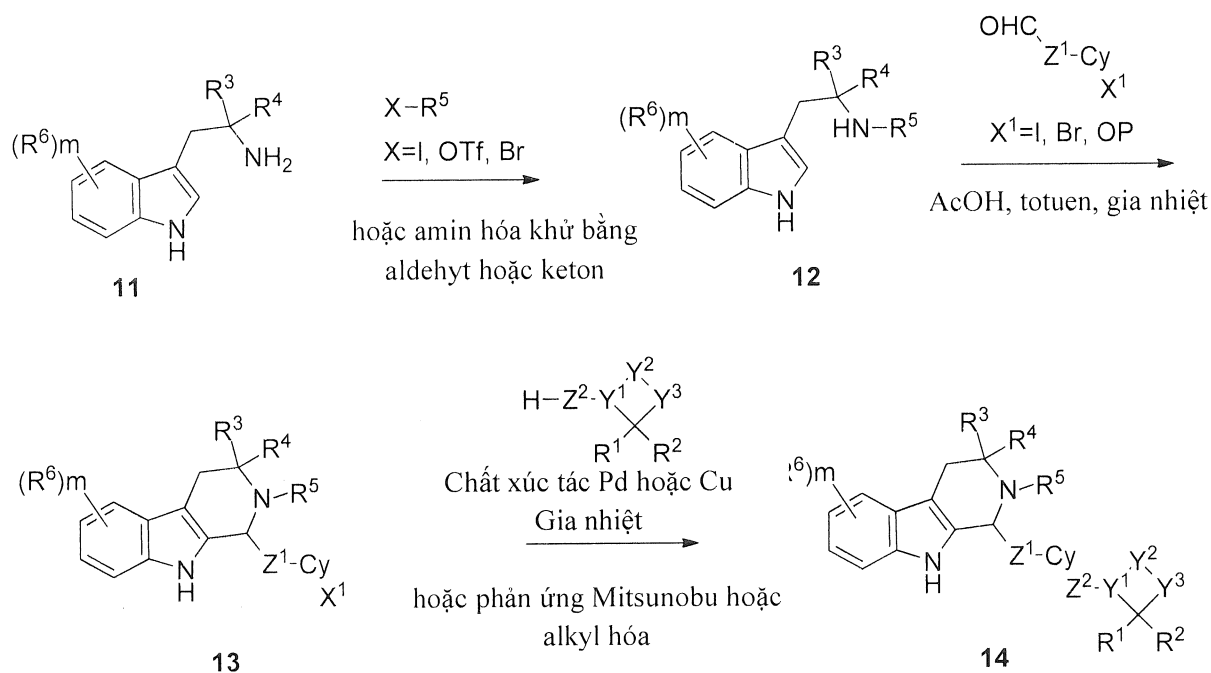
Sơ đồ 1 thể hiện sản phẩm trung gian 1, para-hydroxy benzaldehyt, được cho phản ứng với tert-butyl 3-iodoazetidin-1-carboxylat để tạo ra sản phẩm trung gian 2 được lấy làm ví dụ là tert-butyl 3-(4-formylphenoxy)azetidin-1-carboxylat. Sản phẩm trung gian 1 được lấy làm ví dụ là 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyt. Việc đóng vòng 2 bằng các amin hai vòng 3 tạo ra sản phẩm trung gian 4 là tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl azetidin ba vòng. Loại nhóm bảo vệ bằng axit của 4 và alkyl hóa 5 tạo ra sản phẩm trung gian 6 là tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl azetidin ba vòng.

Sơ đồ 2:



Sơ đồ 2 thể hiện sản phẩm trung gian **7** là para-iodo benzaldehyt, như 2,6-diflo-4-iodobenzaldehyt, được đóng vòng bằng các amin hai vòng **3** tạo ra sản phẩm trung gian **8** là tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl iodophenyl ba vòng. Phản ứng của **8** với rượu **9** tạo ra sản phẩm trung gian **10** là tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl ba vòng.

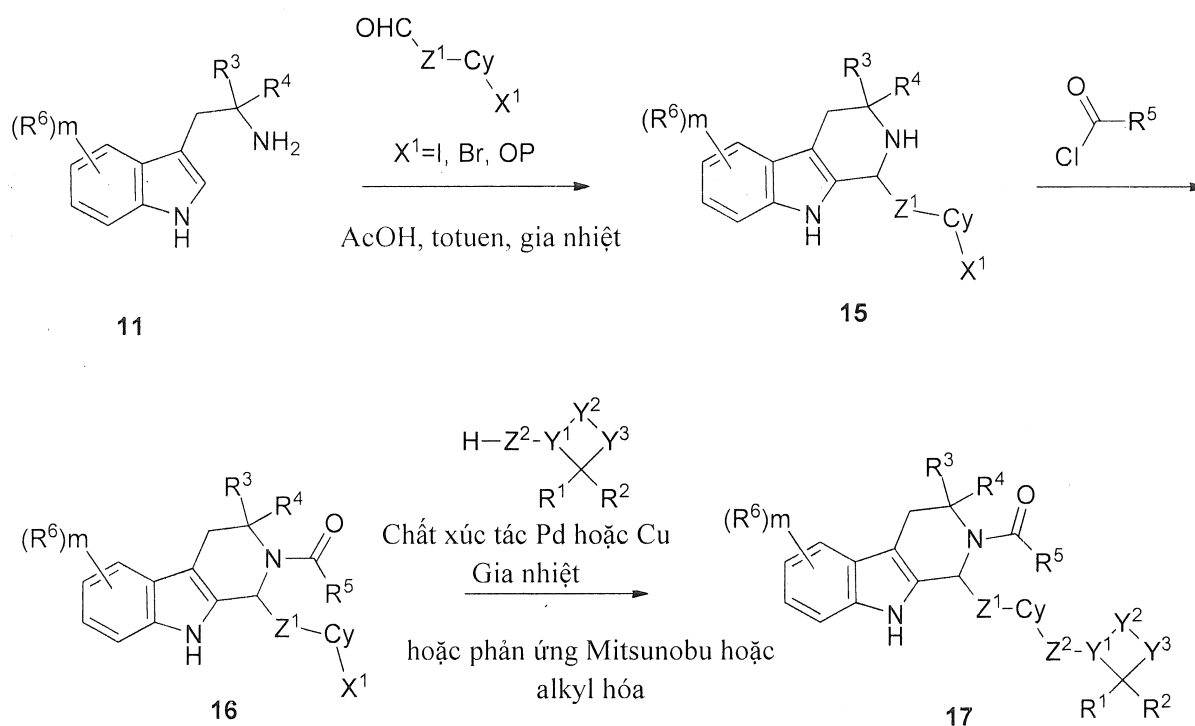
Sơ đồ 3:



Sơ đồ 3 thể hiện phản ứng của amin **11** với chất thử alkyl hóa, trong đó nhóm rời chuyển có thể là iodua, hoặc bromua, hoặc triflat, tạo ra sản phẩm trung gian **12**. Theo cách khác, amin **11** có thể cũng phản ứng với aldehyt hoặc keton để tạo ra sản

phẩm trung gian **12** thông qua phản ứng amin hóa khử. Việc ngưng tụ sản phẩm trung gian **12** với aldehyt sau đó tạo ra sản phẩm trung gian **13**. Iodua hoặc bromua trên nhóm X^1 của Cy sau đó có thể được kết hợp với rượu, hoặc amin, hoặc sulfua, hoặc olefin thông qua phản ứng Ullman, hoặc Buchwald, hoặc Heck được xúc tác bởi Pd hoặc Cu để tạo ra sản phẩm đích **14**. Theo cách khác, phenol (OP) đã được bảo vệ trên nhóm Cy có thể được loại nhóm bảo vệ, và phenol thu được có thể được kết hợp tiếp với rượu thông qua phản ứng Mitsunobu. Theo cách khác, phenol này cũng có thể được alkyl hóa, bằng iodua, hoặc bromua, hoặc clorua, hoặc triflat, hoặc mesylat, để tạo ra sản phẩm trung gian **14** là tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl ba vòng.

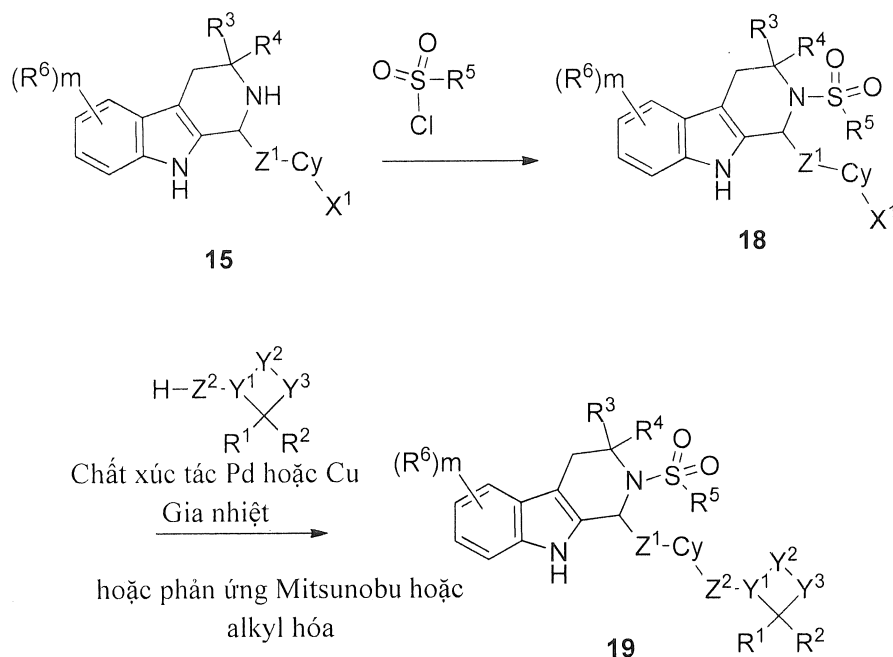
Sơ đồ 4:



Sơ đồ 4 thể hiện việc đóng vòng amin **11** theo phản ứng Pictet-Spengler bằng aldehyt tạo ra sản phẩm trung gian **15**, trong đó X^1 là iodua hoặc bromua. Phản ứng của amin **15** với clorua axit tạo ra amit **16**. Nhóm iodua hoặc bromua X^1 trên nhóm Cy sau đó có thể được kết hợp với rượu, hoặc amin, hoặc sulfua, hoặc olefin thông qua phản ứng Ullman, hoặc Buchwald, hoặc Heck được xúc tác bởi Pd hoặc Cu để tạo ra sản phẩm trung gian **17**. Theo cách khác, phenol đã được bảo vệ (OP) trên nhóm Cy của **16** có thể được loại nhóm bảo vệ, và phenol thu được có thể được kết hợp tiếp với rượu thông qua phản ứng Mitsunobu để tạo ra **17**. Theo cách khác, phenol (OH) có thể

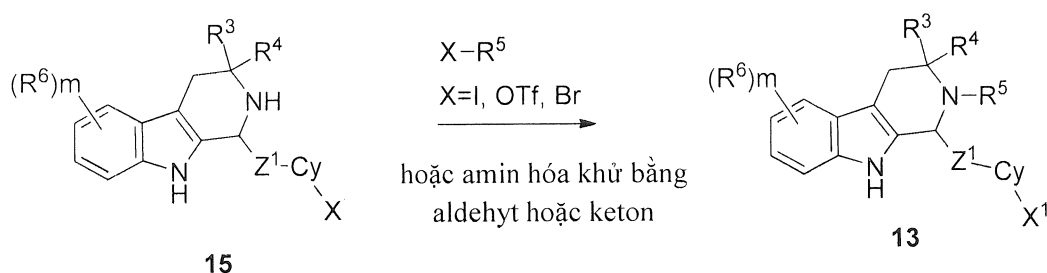
được alkyl hóa, bằng iodia, bromua, clorua, triflat, hoặc mesylat, để tạo ra sản phẩm trung gian **17** là tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl amit ba vòng.

Sơ đồ 5:



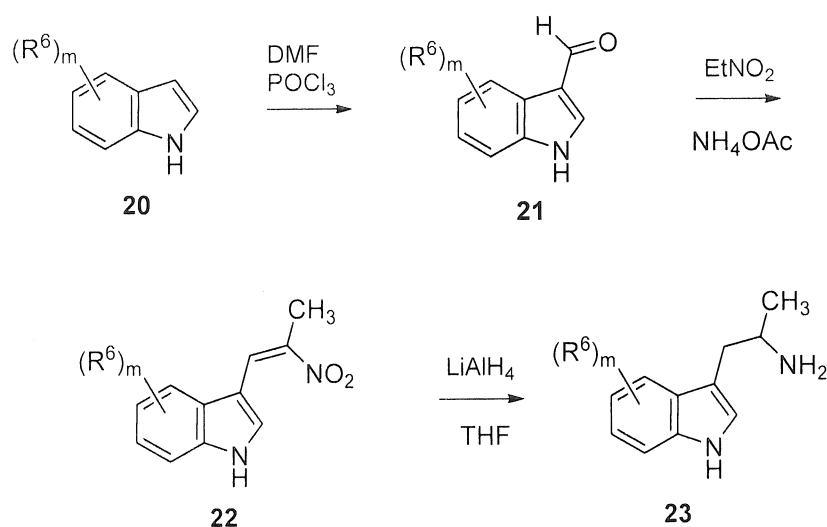
Sơ đồ 5 thể hiện amin **15** có thể phản ứng với sulfonyl clorua để tạo ra sulfonamit **18**, mà có thể được chuyển hóa bằng phản ứng Ullman, Buchwald, hoặc Heck được xúc tác bởi Pd hoặc Cu hoặc bằng phản ứng Mitsunobu hoặc phản ứng alkyl hóa thành sản phẩm trung gian **19** là hợp chất tetrahydro-pyrido[3,4-b]indol-1-yl sulfonamit ba vòng.

Sơ đồ 6:



Sơ đồ 6 thể hiện amin **15** có thể phản ứng với chất alkyl hóa ($\text{R}^5\text{-X}$) để tạo ra sản phẩm trung gian **13**. Theo cách khác amin **15** có thể phản ứng với aldehyt hoặc keton và chất khử, như natri xyanobohydrua, để tạo ra sản phẩm trung gian **13**.

Sơ đồ 7

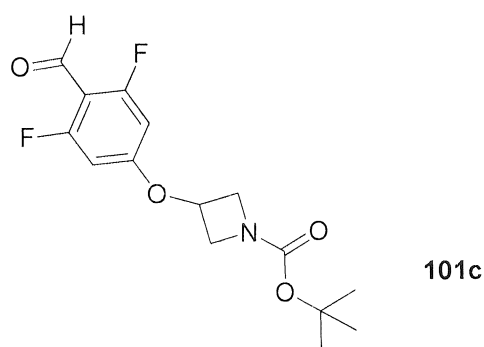


Sơ đồ 7 thể hiện con đường tổng quát để tổng hợp tryptamin **23**. Indol **20** được thể được chuyển hóa thành aldehyt **21**, trong điều kiện phản ứng Vilsmeier. Phản ứng Aldol của aldehyt **21** với nitroetan tạo ra hợp chất **22**. Khử **22** bằng lithi nhôm hydrua sau đó thu được tryptamin **23**.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 101 (1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **101**

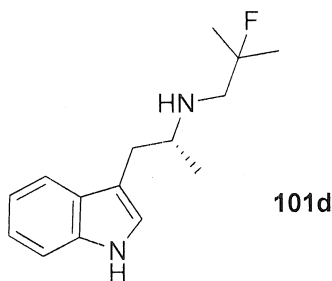
Bước 1: Tert-butyl este của axit 3-(3,5-diflo-4-formyl-phenoxy)-azetidin-1-carboxylic **101c**



Bổ sung xesi cacbonat (3,09 g, 9,48 mmol) và 1-Boc-3-iodoazetidin **101b** (CAS No.: 254454-54-1, 2,68 g, 9,48 mmol) vào dung dịch của 2,6-diflo-4-hydroxy-benzaldehyt **101a** (CAS No.: 532967-21-8, 600 mg, 3,79 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (25 mL) trong argon. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 150°C khi

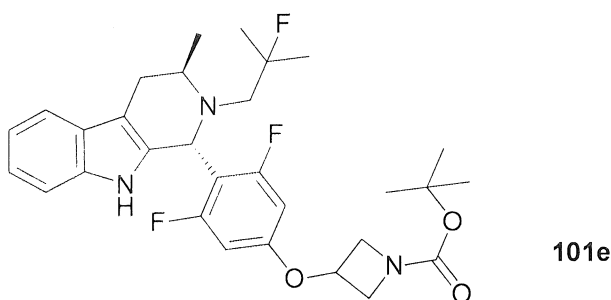
gia nhiệt bằng lò vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ môi trường, loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, cặn lọc được rửa bằng toluen và dịch lọc được cô *trong chân không*. Cặn này được phân bố vào EtOAc và nước, pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được hấp phụ trên đất diatomit HMN (Isolute®, Biotage) và tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 30%) để tạo ra hợp chất **101c** dưới dạng dầu màu vàng (1,10 g, 93%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,20 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,34 (ddd, $J = 1,1, 6,4, 9,8$ Hz, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Bước 2: (2-flo-2-metyl-propyl)-[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin **101d**



Hợp chất **101d** được điều chế theo WO 2014/191726, trang 78

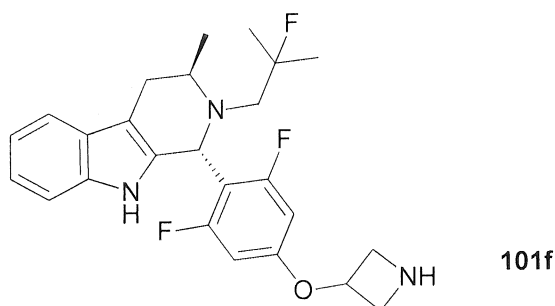
Bước 3: Tert-butyl este của axit 3-{3,5-diflo-4-[(1R,3R)-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl]-phenoxy}-azetidin-1-carboxylic **101e**



Bổ sung tert-butyl este của axit 3-(3,5-diflo-4-formyl-phenoxy)-azetidin-1-carboxylic **101c** (818 mg, 2,61 mmol) và axit axetic (249 μL , 4,34 mmol) vào dung dịch của (2-flo-2-metyl-propyl)-[(R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin **101d**, được điều chế theo WO 2014/191726, trang 78 (540 mg, 2,17 mmol) trong toluen (8 mL) trong argon. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong ống kín trong 4 giờ tránh ánh sáng. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ phòng (RT) và cô

đặc *trong chân không*. Cặn này được phân bố vào etyl axetat (EtOAc) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được hấp phụ trên đất diatomit HMN và tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 20%) để tạo ra hợp chất **101e** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,10 g, 90%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 -7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 -7,19 (m, 1H), 7,15 -7,05 (m, 2H), 6,28 - 6,21 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,84 (dd, $J = 15,1, 20,0$ Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (dd, $J = 14,9, 24,7$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,28 - 1,08 (m, 9H); LCMS: 544,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: (*1R,3R*)-1-[4-(azetidin-3-yloxy)-2,6-diflo-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin **101f**

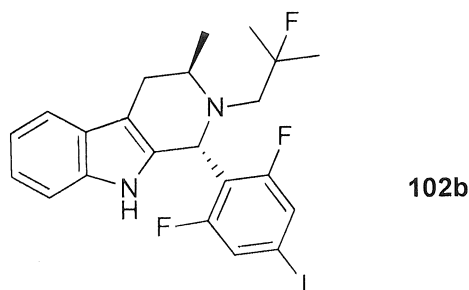


Bổ sung từng giọt TFA (1,75 mL, 23,1 mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl este của axit 3-{3,5-diflo-4-[(*1R,3R*)-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl]-phenoxy}-azetidin-1-carboxylic **101e** (840 mg, 1,54 mmol) trong diclometan (10 mL) trong argon và hỗn hợp này được khuấy, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc *trong chân không* và tinh chế sử dụng hộp SCX-2 (pha động: diclometan/metanol 1:1 sau đó amoniac 2N trong metanol). Các phân thích hợp được kết hợp lại và bay hơi để tạo ra **101f** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (54 mg, 8%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 -7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 -7,20 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,30 - 6,22 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,83- 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 15,1, 19,6$ Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 (dd, $J = 15,1, 25,2$ Hz, 1H), 1,82 (br. s, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 9H); LCMS: 442,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Bước 5: Bổ sung 1-bromo-3-flopropan (16 μ L, 0,16 mmol; CAS No. 352-91-0) và etyldiisopropylamin (12 μ L, 0,24 mmol) vào hỗn hợp của (1*R*,3*R*)-1-[4-(azetidin-3-yloxy)-2,6-diflo-phenyl]-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin **101f** (54 mg, 0,12 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (2 mL) trong argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ tránh ánh sáng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hỗn hợp của etyl axetat và nước. Lớp chất hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: diclometan/metanol, gradient 0% đến 5%) và sau đó sử dụng hộp C18 (axetonitril, nước, axit formic). Các phần thích hợp được kết hợp lại và bay hơi để tạo ra **101** dưới dạng chất rắn màu vàng (27 mg, 8%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,12 (br s., 1H), 8,27 (s, 1,3H, axit formic), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,24 -7,20 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,31 - 6,25 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 4,8, 11,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,47 (m, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 3H), 2,84 (dd, J = 15,0, 20,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 15,0, 24,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,27 - 1,08 (m, 9H); LCMS: 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 102 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol
102

Bước 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-2-(2-flo-2-metyl-propyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin **102b**



Bổ sung 2,6-diflo-4-iodo-benzaldehyt **102a** (CAS No.: 1160573-10-3, 65 mg, 0,24 mmol), sau đó là axit axetic (23 μ L, 0,40 mmol) vào dung dịch của (2-flo-2-metyl-propyl)-[(*R*)-2-(1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin **101d**, được điều chế theo WO 2014/191726, trang 78, (50 mg, 0,20 mmol) trong toluen (170 μ L) trong argon.

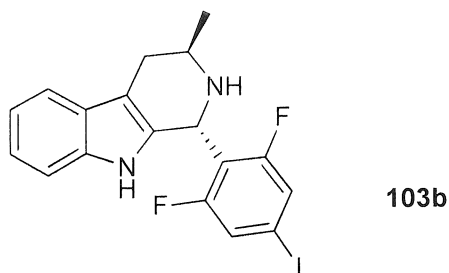
Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong ống kín trong 5 giờ, sau đó được phép để nguội xuống RT. Hỗn hợp này được tinh chế trên cột SCX-2 (pha động: diclometan/metanol 9:1 sau đó amoniac 2N trong metanol). Các phân thích hợp được kết hợp lại, bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 30%) để tạo ra **102b** dưới dạng chất rắn màu vàng (89 mg, 89%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,54 -7,50 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 -7,21 (m, 3H), 7,16 -7,08 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, *J* = 1,5, 4,9, 15,2 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,2, 21,5 Hz, 1H), 2,61 (ddd, *J* = 1,5, 4,4, 15,2 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 15,2, 24,0 Hz, 1H), 1,29 - 1,15 (m, 6H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS: 497,0 [M-H]⁻.

Bước 2: Hỗn hợp của (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-2-(2-flu-2-metyl-propyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin **102b** (82 mg, 0,16 mmol), 2-(3-flometyl-azetidin-1-yl)-etanol **102c**, được điều chế theo WO 2013/090836, trang 124 (44 mg, 0,33 mmol; CAS No.: 1443984-69-7, WO 2013/090836), đồng iodua (6,2 mg, 0,03 mmol), và kali cacbonat (68 mg, 0,49 mmol) trong butyronitril (600 μL) được loại khí bằng ba chu trình chân không/argon. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 135°C trong 24 giờ, được phép để nguội xuống nhiệt độ phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Chất rắn được loại bỏ khỏi hỗn hợp phản ứng này bằng cách lọc qua Celite và chất rắn này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc sau khi kết hợp được rửa bằng nước (ba lần) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: 0-7%metanol/diclometan). Các phân thích hợp được thu gom và bay hơi để tạo ra **102** dưới dạng chất rắn màu vàng (17,2mg, 21%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,51 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,06 - 2,66 (m, 6H), 2,59 - 2,53 (m, 2H, từng phần trong DMSO-*d*₆), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 1,25 - 1,09 (m, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS: 502,3 [M-H]⁻.

Ví dụ 103 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9H)-yl)-2-metylpropan-1-on

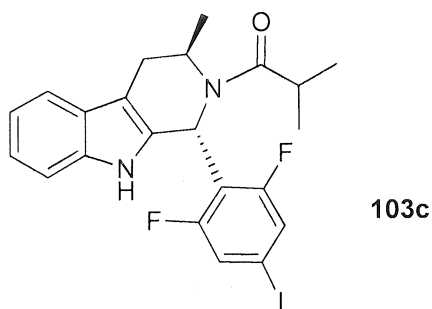
103

Bước 1: (*1R,3R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **103b**



Chuyển (*2R*)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-amin **103a** (710 mg, 3,67 mmol), sau đó là 2,6-diflo-4-iodo-benzaldehyt (1,1 g, 4,03 mmol) và axetonitril (2,6 mL) vào ống nghiệm dùng được trong lò vi sóng. Phản ứng được để diễn ra trong khí quyển nitơ và TFA (0,5 mL, 7,0 mmol) được bổ sung vào. Sau đó, phản ứng được gia nhiệt đến 130°C trong lò vi sóng trong 1 giờ và sau đó làm nguội bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO₃. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3 x 100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-100% EtOAc/các hexan) để thu được **103b** (450 mg, 29%), ¹H NMR (400 MHz, đơtericlorofom-*d*): δ 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,45 (dq, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 15,5, 4,6, 1,3 Hz, 1H), 2,52 (ddd, *J* = 15,5, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Bước 2: 1-((*1R,3R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-metylpropan-1-on **103c**



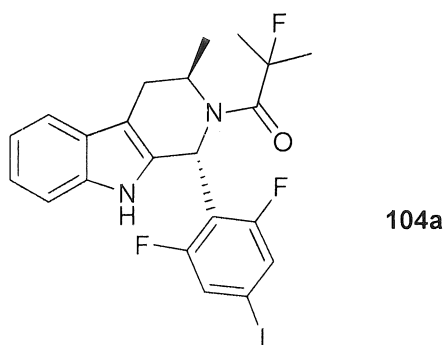
Bổ sung (*1R,3R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **103b** (50 mg, 0,12 mmol), sau đó là natri bicacbonat (50 mg, 0,59 mmol), và clorofom (0,8 mL) vào bình đáy tròn (RBF). Bổ sung 2-metylpropanoyl clorua (31 mg, 0,2947 mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến 45°C trong 1 h (giờ). Diisopropyletylamin (bazơ Hunig, 0,1 mL, 0,59 mmol) được bổ sung vào và phản ứng

được khuấy cho đến khi LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã bị tiêu thụ hết. Dung dịch nước bão hòa (10 mL) của natri bicacbonat được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được chiết bằng DCM (3 x 50 mL), làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra **103c** (51 mg, 88%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,74 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,24 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dddd, *J* = 26,4, 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,88 – 4,71 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 14,9, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,84 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,06 – 0,92 (m, 6H).

Bước 3: Bổ sung 1-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-*b*]indol-2-yl]-2-metyl-propan-1-on **103c** (51 mg, 0,10 mmol), sau đó là 2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etanol **102c**, được điều chế theo WO 2013/090836, trang 124 (27 mg, 0,21 mmol), đồng iodua (8 mg, 0,04 mmol), kali cacbonat (43 mg, 0,31 mmol) vào ống nghiệm dung tích 5 mL dùng được trong lò vi sóng. Lọ này được đóng kín lại và butyronitil (0,7 mL) được bổ sung vào. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 135°C qua đêm và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc qua Celite, rửa giải bằng EtOAc. Dịch lọc sau khi kết hợp được cô đặc sau đó và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được **103** (16 mg, 31%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,48 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,89 – 4,71 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,59 – 3,38 (m, 2H), 3,24 – 3,18 (m, 2H), 3,04 – 2,97 (m, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (dd, *J* = 10,3, 6,7 Hz, 6H); LCMS: 500,3 [M+H]⁺

Ví dụ 104 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-on **104**

Bước 1: 1-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-on **104a**



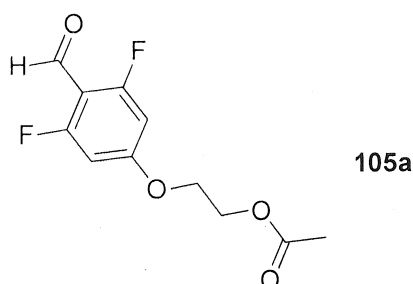
Bổ sung (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **103b** (100 mg, 0,24 mmol), sau đó là 2-flo-2-metyl-propanoyl clorua (0,59 mL dung dịch 1M trong CHCl₃, thu được từ phản ứng của axit tương ứng với oxalyl clorua), natri bicacbonat (99 mg, 1,2 mmol) và clorofom (1,6 mL) vào bình đáy tròn. Sau đó, phản ứng này được gia nhiệt đến 45°C trong 1 giờ và sau đó, bazơ Hunig (0,2 mL, 1,2 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy cho đến khi theo dõi phản ứng bằng LC-MS thể hiện rằng tất cả các nguyên liệu ban đầu đã tiêu thụ hết. Phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa. Hỗn hợp này sau đó được chiết bằng DCM (3 x 50 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-100% EtOAc/các hexan) để tạo ra **104a** (95 mg, 79%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,54 – 7,31 (m, 3H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 8,1, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,5, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,14 (dd, *J* = 15,4, 4,6 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,51 (dd, *J* = 35,4, 21,8 Hz, 6H), 1,17 (dt, *J* = 3,1 Hz, 3H); LCMS: 513,0 [M+H]⁺.

Bước 2: Bổ sung 1-[(1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-flo-2-metyl-propan-1-on **104a** (29 mg, 0,056 mmol), sau đó là 2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etanol (15 mg, 0,11 mmol), đồng iodua (4 mg, 0,023 mmol), kali cacbonat (24 mg, 0,17 mmol), và butyronitril (0,37 mL) vào ống nghiệm dung tích 5 mL dùng được trong lò vi sóng. Dung dịch này được loại khí trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt đến 135°C qua đêm. Khi theo dõi phản ứng bằng LC-MS thể hiện rằng tất cả các nguyên liệu ban đầu đã tiêu thụ hết, hỗn hợp thô được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, lọc qua Celite®. Nút Celite được rửa tiếp bằng EtOAc, và dịch lọc sau khi kết hợp được cô đặc và tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra **104** (9 mg, 31%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 350K): δ 10,69 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 1H), 7,00 (dtd, *J* = 24,8, 7,1, 1,2 Hz, 2H), 6,55 (d, *J* =

12,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,21 – 5,05 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 15,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 3H), 1,55 (d, $J = 21,8$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 21,8$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); LCMS: 518,2 $[M+H]^+$.

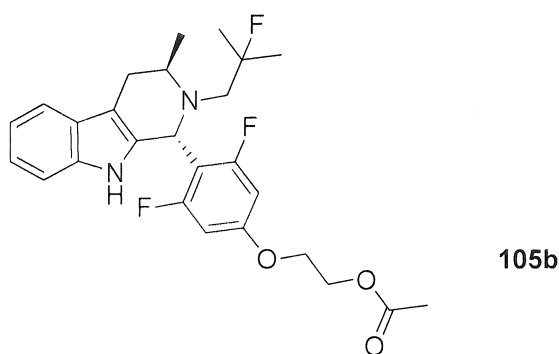
Ví dụ 105 (1R,3R)-1-(4-(2-(3-(diflometyl)azetidin-1-yl)etoxy)-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrindo[3,4-b]indol 105

Bước 1: 2-(3,5-diflo-4-formylphenoxy)etyl axetat **105a**



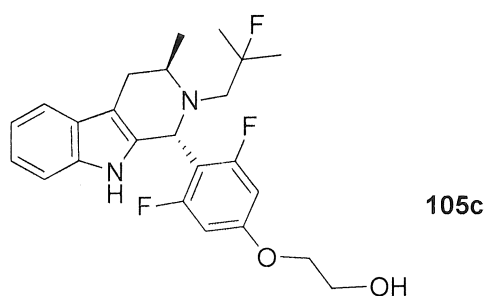
Dung dịch của 2,6-diflo-4-hydroxy-benzaldehyt (CAS No.: 532967-21-8, 300 mg, 1,89 mmol) và 2-bromo-etylaxetat (CAS No.: 927-68-4, 0,22 mL, 2 mmol) trong axetonitril (5 mL) và *N,N*-dimetylformamit (1 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ. Một phần nửa của 2-bromo-etylaxetat (0,11 mL, 1 mmol) được bổ sung vào, và tiếp tục gia nhiệt ở 80°C trong 30 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Căn này được phân bố vào EtOAc và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp nước được chiết bằng một phần EtOAc nữa. Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được tách riêng, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 33%) để tạo ra **105a** dưới dạng bột màu trắng (213 mg, 45%), 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,20 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H).

Bước 2: 2-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrindo[3,4-b]indol-1-yl)phenoxy)etyl axetat **105b**



Bổ sung axit axetic bằng (0,1 mL, 1,72 mmol) vào dung dịch của (2-flo-2-metyl-propyl)-[(*R*)-2-(1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin **101d** (213 mg, 0,86 mmol) và 2-(3,5-diflo-4-formylphenoxy)etyl axetat **105a** (210 mg, 0,86 mmol) trong toluen (1 mL) trong argon. Bình đựng được làm kín, và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Cặn này được phân bố vào diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp nước được chiết bằng một phần nửa diclometan. Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được tách riêng, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 20%) để tạo ra **105b** dưới dạng bột màu trắng (323 mg, 80%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 -7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 -7,19 (m, 1H), 7,14 -7,07 (m, 2 H), 6,42 (dd, *J* = 13, 3 Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,13- 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (dd, *J* = 19, 15 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (dd, *J* = 25,0, 15,0 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 11,3 Hz, 3H), 1,1 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

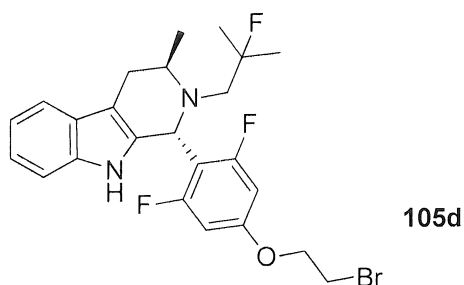
Bước 3: 2-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenoxy)etanol **105c**



Bổ sung natri hydroxit (1N, 4 mL) vào dung dịch của 2-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenoxy)etyl axetat **105b** (320 mg, 0,675 mmol) trong THF/MeOH (2/1, 6 mL).

Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 70°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ môi trường, và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Cặn này được phân bố vào diclometan và nước. Lớp chất hữu cơ được tách riêng, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc trong chân không, để tạo ra **105c** dưới dạng bột màu trắng (264 mg, 91%). LCMS: 431,2 [M-H]⁻.

Bước 4: (1R,3R)-1-(4-(2-bromoetoxy)-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **105d**



Bổ sung triphenylphosphin (94 mg, 0,36 mmol) và carbon tetrabromua (120 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch của 2-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenoxy)etanol **105c** (130 mg, 0,3 mmol) trong DCM (2,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (pha động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 20%) để tạo ra **105d** dưới dạng bột màu trắng (142 mg, 95%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2 H), 6,42 (dd, *J* = 13,0, 3,0 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,72 – 3,59 (m, 3H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (dd, *J* = 19,4, 15,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (dd, *J* = 25,0, 15,0 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 12,1 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Bước 5: Bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (0,064 mL, 0,375 mmol) và 3-(diflometyl)azetidinhidroclorua (CAS 1354792-76-9, 27 mg, 0,187 mmol) vào dung dịch của (1R,3R)-1-(4-(2-bromoetoxy)-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **105d** (62 mg, 0,125 mmol) trong axetonitril (1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó ở 45°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ môi trường. Cặn này được phân bố vào EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng

một phần EtOAc nữa. Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được tách riêng, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (pha động: diclometan/metanol, gradient 0% đến 2,5%) để tạo ra **105** dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (40 mg, 62%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2 H), 6,38 (dd, $J = 13,3, 3$ Hz, 2H), 6,17 - 5,76 (dt, $J = 56,0, 5,1$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,90 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (dd, $J = 25,6, 14,9$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 10,3$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); LCMS: 520,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

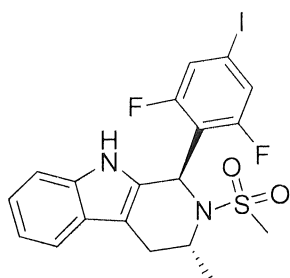
Các hợp chất **106-125** được điều chế bằng các quy trình được mô tả ở đây và được phân tích đặc tính bằng LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:

106	520,1
107	486,4
108	532,4
109	518,2
110	
111	469,2
112	487,3
113	498,3
114	514,3
115	500,3
116	486,3
117	486,1

118	500,2
119	500,2
120	484,2
121	472,2
122	516,2
123	502,3
124	528,3
125	514,3

Ví dụ 126 (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-3-metyl-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol **126**

Bước 1: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol



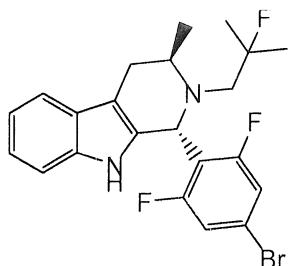
Bổ sung (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol (50 mg, 0,12 mmol) và clorofom (0,15 M, 0,8 mL) vào bình đáy tròn dung tích 50 mL. Sau đó, *N,N*-diisopropyletylamin (0,06 mL, 0,35 mmol) và metansulfonyl clorua (0,014 mL, 0,18 mmol) được bổ sung lần lượt vào bình này. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 45°C và theo dõi cho đến khi LCMS thể hiện rằng các nguyên liệu ban đầu đã bị tiêu thụ hoàn toàn. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa NH₄Cl, chiết bằng DCM (3 x 50 mL), làm khô trên MgSO₄, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 0-50% *i*PrOAc/các heptan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40 mg, hiệu suất 68%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,43 (q, $J = 5,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS: 503,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: Bổ sung (*1R,3R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-2-metylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-*b*]indol (40 mg, 0,08 mmol), 2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etanol (21 mg, 0,16 mmol), đồng iodia (6 mg, 0,032 mmol), kali cacbonat (33 mg, 0,24 mmol) và butyronitril (0,5 mL) vào ống nghiệm dung tích 5 mL. Dung dịch này được loại khí trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt đến 135°C qua đêm. Khi theo dõi phản ứng bằng LCMS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, rửa giải bằng EtOAc. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được **126** (6 mg, hiệu suất 15%), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,04 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 4H), 1,33 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 3H). LCMS: 508,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 145 N-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin **145**

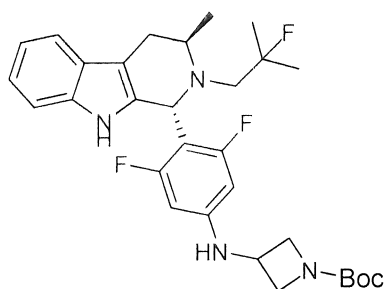
Bước 1: (*1R,3R*)-1-(4-bromo-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol



Bổ sung 4-bromo-2,6-diflobenzaldehyt (490 mg, 2,21 mmol) và axit axetic (0,58 mL, 10,2 mmol) vào dung dịch của (*R*)-N-(1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-amin (500 mg, 2,01 mmol) trong toluen (6 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ phòng, dung dịch này được cô đặc và cạn được pha loãng bằng EtOAc (40 mL), rửa bằng dung dịch

nước NaHCO₃ bão hòa (10 mL) và nước (20 mL). Lớp chất hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silic oxit (gradient dung môi: 0-6% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (800 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,73- 3,54 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,64- 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 6H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Bước 2: *t*-butyl 3-((3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)amino)azetidin-1-carboxylat

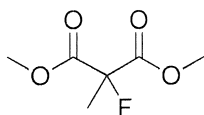


Hỗn hợp của (1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-diflophenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (từ Bước 1, 800,0 mg, 1,77 mmol), BINAP (110,4 mg, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (162,3 mg, 0,18 mmol), *t*-BuONa (511,0 mg, 5,32 mmol) và *t*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (457,9 mg, 2,66 mmol) trong toluen (10 mL) được khuấy ở 110°C trong khí quyển N₂ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc và được tinh chế bằng cột silicagel (0 - 5% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (900 mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu nâu, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 5,97 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,37-4,21 (m, 3H), 4,20-4,01 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25 - 1,17 (m, 6H), 1,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

Bước 3: *N*-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)azetidin-3-amin

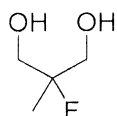
Bước 4: Bổ sung 1-bromo-3-flopropan (223,0 mg, 1,58 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)azetidin-3-amin (từ Bước 3, 700,0 mg, 1,58mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (613,3 mg, 4,75 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng cột (0-10% MeOH trong DCM) và tinh chế thêm bằng sắc ký pha đảo (axetonitril 66-96%/0,05% NH₄OH trong nước) để tạo ra **145** (280 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03- 6,88 (m, 2H), 6,07 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,54-4,36 (m, 2H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 1,83- 1,67 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Bước 1: dimetyl 2-flo-2-metylmalonat



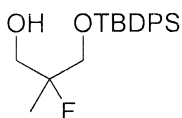
Bổ sung natri hydrua (1,15 đương lượng, 21 mmol) vào bình đáy tròn dung tích 500-mL đã làm khô trong tủ hút. Phản ứng được để diễn ra trong khí quyển nitơ và làm nguội xuống 0°C. Sau đó, THF (63 mL) được bổ sung vào. Bổ sung từng giọt dimethyl 2-metylpropanedioat (5,0 g, 34,2 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Sau đó, *n*-flobenzensulfonimit (1,05 đương lượng, 19,2 mmol) được bổ sung một phần vào. Hỗn hợp phản ứng này được phép làm ấm lên nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng này hóa rắn, bổ sung thêm một 50 mL THF nữa vào. Sau 1,5 giờ, phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch nước HCl 2N, pha loãng bằng EtOAc (500 mL) và rửa bằng 3x200 mL dung dịch HCl 2N. Các chất hữu cơ được tách riêng, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô đặc. Sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng sau đó hấp thu trong 200 mL heptan, siêu âm và lọc qua Celite. Các chất rắn lọc được sau đó được rửa bằng 3x200 mL heptan. Dịch lọc sau khi kết hợp sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô mong muốn (3 g, hiệu suất 53%) dưới dạng dầu màu vàng, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,32 (s, 6H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Bước 2: 2-flo-2-metylpropan-1,3-diol



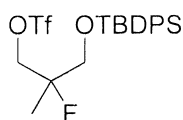
Bổ sung dimethyl 2-flo-2-metyl-propandioat (3 g, 18,3 mmol) và THF (90 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500-mL đã làm khô trong tủ hút. Hỗn hợp phản ứng này được để trong khí quyển nitơ và sau đó làm lạnh xuống 0°C. Sau đó, dung dịch lithi nhôm hydrua (1M trong THF, 2,75 đương lượng, 50,3 mmol) được bổ sung từng giọt vào và phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng sau đó được làm lạnh xuống 0°C một lần nữa và làm ngừng bằng cách bổ sung nước (2 mL), sau đó là dung dịch nước NaOH 15% (2 mL) và nước (4 mL). Huyền phù đặc được khuấy trong 15 phút, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô (1,4 g, hiệu suất 71%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,85 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,22 – 1,15 (d, 3H).

Bước 3: 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-flo-2-metylpropan-1-ol



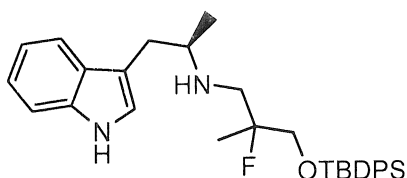
Bổ sung 2-flo-2-metyl-propan-1,3-diol (1,47 g, 1,25 đương lượng, 13,6 mmol), sau đó là imidazol (1,11 g, 1,5 đương lượng, 16,4 mmol), *tert*-butylclodiphenylsilan (3,0 g, 10,9 mmol) và clorofom (136 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500-mL đã làm khô trong tủ hút. Phản ứng này được khuấy qua đêm và làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (100 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100 mL), làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-100% iPrOAc/các heptan) để tạo ra hợp chất mong muốn (1,26 g, hiệu suất 33%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 – 7,60 (m, 4H), 7,51 – 7,40 (m, 6H), 4,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 19,4, 1,9 Hz, 2H), 3,52 (ddd, *J* = 18,5, 5,8, 1,8 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 21,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Bước 4: 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-flo-2-metylpropyl triflometansulfonat



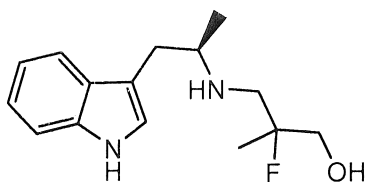
Bổ sung 3-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-flo-2-metyl-propan-1-ol (1,3 g, 3,8 mmol), diclometan (63 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500-mL đã làm khô trong tủ hút trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó làm lạnh xuống 0°C và triflometansulfonic anhydrua (1,27 g, 1,2 đương lượng, 4,5 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được khuấy trong 2 giờ và sau đó rửa bằng HCl 2N và sau đó dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Các chất hữu cơ được tách riêng, sau đó làm khô bằng MgSO₄, và lọc qua nút qua silicagel, rửa giải bằng DCM. Sau đó, dịch lọc được cô đến khô để thu được sản phẩm thô mong muốn (1,8 g, hiệu suất 100%) và được sử dụng trong bước tiếp mà không cần tinh chế thêm, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 – 7,58 (m, 4H), 7,56 – 7,41 (m, 6H), 5,07 – 4,81 (m, 2H), 3,88 – 3,68 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 21,6 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Bước 5: *N*-((*R*)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy) - 2-flo-2-metylpropan-1-amin



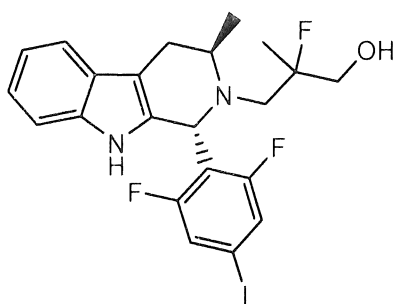
Bổ sung (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-amin (600 mg, 3,1 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,81 mL, 1,5 đương lượng, 4,65 mmol) và 1,4-dioxan (6 mL) vào bình đáy tròn dung tích 250-mL đã làm khô trong tủ hút và hỗn hợp phản ứng này được để diễn ra trong khí quyển nitơ. Sau đó, [3-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-flu-2-metyl-propyl]triflometansulfonat (1,95 g, 1,25 đương lượng, 3,9 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C. Khi LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã bị tiêu thụ hết, hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 200 mL). Các chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-100% EtOAc/các hexan) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2 g, hiệu suất 77%). LCMS: 503,3 [M+H]⁺.

Bước 6: 3-((*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-ylamino)-2-flu-2-metylpropan-1-ol



3-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-flu-N-[(*IR*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-2-metyl-propan-1-amin (1,2 g, 2,4 mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 250-mL đã làm khô trong tủ hút và sau đó, THF (9,6 mL) và tetrabutylamoni florua hydrat (3 mL dung dịch 1M trong THF) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được phép khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi LC-MS thể hiện rằng các nguyên liệu ban đầu đã bị tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng IPA 25% trong DCM 5 x 100 mL. Các chất hữu cơ sau khi kết hợp được sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc, và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-30% NH₃ 2N trong MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (332 mg, hiệu suất 53%). LCMS: 265,1 [M+H]⁺.

Bước 7: 3-((*IR,3R*)-1-(2,6-diflu-4-iodophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2-flu-2-metylpropan-1-ol



Bổ sung 2-flu-3-[[[(1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]amino]-2-metyl-propan-1-ol (332 mg, 1,26 mmol), 2,6-diflo-4-iodo-benzaldehyt (370 mg, 1,1 đương lượng, 1,38 mmol), và toluen (5,5 mL) vào bình đáy tròn dung tích 100-mL. Phản ứng được để diễn ra trong khí quyển nitơ và axit axetic (2 M) được bổ sung vào. Sau đó, phản ứng được được phép gia nhiệt đến 90°C trong 48 giờ. Phản ứng sau đó làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và được chiết kỹ bằng iPrOAc (5 x 100ml). Các chất hữu cơ sau đó làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (0-100% iPrOAc/các heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (475 mg, hiệu suất 74%). LCMS: 515,1 [M+H]⁺.

Bước 8: Bổ sung 3-[(1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-flu-2-metyl-propan-1-ol (400 mg, 0,78 mmol), 2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etanol (518 mg, 5 đương lượng, 3,9 mmol), đồng iodia (74 mg, 0,5 đương lượng, 0,39 mmol) và kali cacbonat (644 mg, 6 đương lượng, 4,7 mmol) vào ống nghiệm dung tích 20 ml dùng được trong lò vi sóng. Ống nghiệm này được đậy nắp lại và hỗn hợp này được đặt trong khí quyển nitơ. Sau đó, butyronitril (5,2 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được loại khí trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 135°C trong 16 giờ, lọc qua Celite và tinh chế bằng HPLC pha đảo bất đối xứng để thu được hai chất đồng phân không đối quang. **154** là chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai (90 mg, hiệu suất 22%). **154**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (dtd, *J* = 20,1, 7,2, 1,3 Hz, 2H), 6,72 – 6,55 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,55 (q, *J* = 6,0, 5,4 Hz, 1H), 3,03 – 2,83 (m, 4H), 2,72 (dt, *J* = 13,0, 5,6 Hz, 3H), 2,61 – 2,51 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 1,15 – 0,96 (m, 6H). 2 proton bị che khuất trong đỉnh nước. SFC bất đối xứng: cột OX UPC2, đẳng

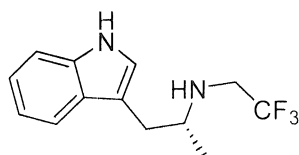
dòng 25% MeOH với 0,1% NH₄OH trong 2,5 phút. Thời gian lưu 1,35 phút. LCMS: 520,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 155 (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-flo-2-metylpropan-1-ol **155**

Theo quy trình của Ví dụ 154, **155** là chất đồng phân không đối quang rửa giải đầu tiên (110 mg, hiệu suất 27%). **155**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,96 (dtd, *J* = 20,9, 7,1, 1,2 Hz, 2H), 6,69 – 6,58 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,46 (ddd, *J* = 18,2, 11,9, 5,7 Hz, 2H), 3,14 (ddd, *J* = 20,4, 11,9, 5,9 Hz, 2H), 3,03 – 2,78 (m, 4H), 2,78 – 2,64 (m, 3H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 22,0 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). 2 proton bị che khuất trong đỉnh nước. SFC bất đối xứng: cột OX UPC2, đẳng dòng 25% MeOH với 0,1% NH₄OH trong 2,5 phút. Thời gian lưu 0,55 phút. LCMS: 520,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 174 (1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol **174**

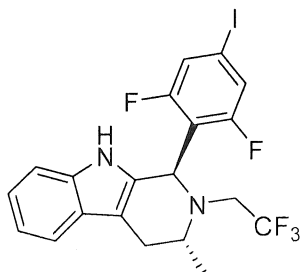
Bước 1: (R)-1-(1H-indol-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)propan-2-amin



Hỗn hợp của (2R)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-amin (100 mg, 0,574 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (151 mg, 0,6313 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (371 mg, 2,87 mmol) trong 1,4-dioxan (3,8261 mL) được gia nhiệt ở 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxit (0-50% iPrOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (89 mg, hiệu suất 60,5%) dưới dạng chất rắn không màu, ¹H NMR (clorofom-*d*) δ: 8,10 – 7,92 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,33 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 3H), 2,83 (dd, *J* = 6,6, 0,8

Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z 257 $[M+H^+]$.

Bước 2: (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol

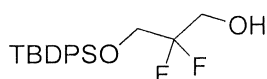


Hỗn hợp của (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)propan-2-amin (54 mg, 0,211 mmol), 2,6-diflo-4-iodo-benzaldehyt (62 mg, 0,232 mmol) và axit axetic (110 mg, 1,84 mmol) trong toluen (1mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô đặc. Cặn được phân bố vào EtOAc và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng mà không cần tinh chế. LCMS (ESI) m/z 507 $[M+H^+]$.

Bước 3: Hỗn hợp của (1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-*b*]indol (107 mg, 0,211 mmol), 2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etanol (84 mg, 0,632 mmol), CuI (16 mg, 0,0843 mmol) và K₂CO₃ (87 mg, 0,632 mmol) trong butyronitril (1,4 mL) trong trong ống nghiệm dùng được trong lò vi sóng được sục N₂ trong 5 phút, và sau đó làm kín và được gia nhiệt ở 135°C trong 23 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua celite, cô đặc và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra **174** (51 mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,20 (dt, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,05 – 6,90 (m, 2H), 6,71 – 6,59 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,50 (dd, $J = 47,6, 6,2$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,57 – 3,35 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,97 (dt, $J = 16,8, 7,9$ Hz, 3H), 2,84 (ddd, $J = 15,3, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 3H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H^+]$.

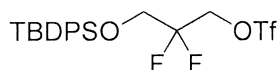
Ví dụ 286 3-[(1*R*,3*R*)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-*b*]indol-2-yl]-2,2-diflo-propan-1-ol **286**

Bước 1: 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,2-diflopropan-1-ol



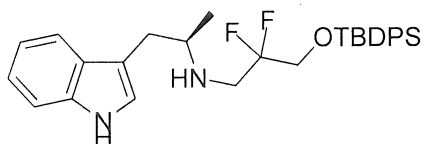
Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 71mg, 1,78mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2,2-diflopropan-1,3-diol (200 mg, 1,78 mmol) trong THF (4mL) trên bề đá và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. TBDPSCl (490 mg, 1,78mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm lên đến 20°C và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Nước (10 mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp thu được được rửa bằng EtOAc (10 mL × 2). Lọc chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20% ete dầu hỏa trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (450mg, 1,28mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng dầu màu vàng sáng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 -7,64 (m, 4H), 7,44 -7,36 (m, 6H), 3,96 - 3,84 (m, 4H), 1,86 (s, 1H), 1,06 (s, 9H).

Bước 2: 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,2-diflopropyl triflometansulfonat



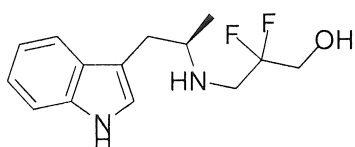
Bổ sung từng giọt Tf₂O (0,38 mL, 2,28 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2,2-diflopropan-1-ol (từ Bước 1, 400 mg, 1,14 mmol) và 2,6-lutidin (0,39 mL, 3,42 mmol) trong DCM (8 mL) trên bề đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót từ từ vào nước đá (20 mL), và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20 mL × 2). Lọc chất hữu cơ sau khi kết hợp được rửa bằng HCl 1N (20 mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20 mL) và nước muối. Lọc chất hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (10% ete dầu hỏa trong EtOAc) để tạo ra sản phẩm mong muốn (500 mg, 1,04 mmol, 91%) dưới dạng dầu màu vàng sáng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 -7,64 (m, 4H), 7,47 -7,41 (m, 6H), 4,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (s, 9H).

Bước 3: (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,2-diflopropan-1-amin



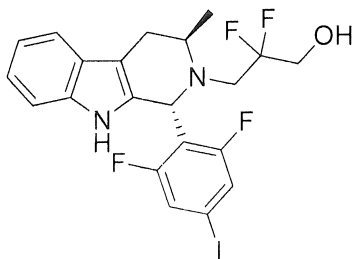
Hỗn hợp của [3-*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2,2-diflo-propyl] triflometansulfonat (từ Bước 2, 8,31g, 17,22mmol), DIPEA (6,1mL, 34,44mmol) và (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-amin (3g, 17,22mmol) trong dioxan (60mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Sau khi để làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100 mL) và được rửa bằng EtOAc (100 mL × 2). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,6g, 87%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: 507,2 [M+H]⁺.

Bước 4: (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)amino)-2,2-diflopropan-1-ol



Bổ sung TBAF (1,0 M trong THF, 30mL, 30mmol) vào dung dịch đã khuấy của (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,2-diflopropan-1-amin (từ Bước 3, 7,6g, 15mmol) trong THF (100mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 4 giờ và sau đó pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL × 3). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (70% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,5g, 87%) dưới dạng dầu màu vàng sáng. LCMS: 268,9 [M+H]⁺.

Bước 5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol



Hỗn hợp của (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)amino)-2,2-diflopropan-1-ol (từ Bước 4, 2g, 7,45mmol), HOAc (1,29mL, 22,36mmol) và 2,6-diflo-4-iodo-benzaldehyt (2g, 7,45mmol) trong toluen (30mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Sau khi để làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng

bằng nước (50 mL), rửa bằng EtOAc (50 mL × 2). Lọc chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20% ete dầu hỏa trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,8g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 3H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,72 – 3,68 (m, 3H), 3,24 – 3,06 (m, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,66 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

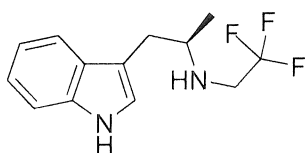
Bước 6: Hỗn hợp của 3-((1*R*,3*R*)-1-(2,6-diflo-4-iodophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol (từ Bước 5, 1,5g, 2,89mmol), 2-[3-(flometyl)azetidin-1-yl]etanol (1,93g, 14,47mmol), CuI (1,65g, 8,68mmol) và K₂CO₃ (1,2g, 8,68mmol) trong n-PrCN (20 mL) được khuấy trong khí quyển N₂ ở 135°C trong 3 giờ. Sau khi để làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL), rửa bằng DCM (50 mL × 2). Lọc chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril 50-80%/0,05% NH₄OH trong nước) để tạo ra **286** (170mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03- 6,94 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,49 (dd, *J* = 47,6, 6,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,98 (m, 2H), 3,83- 3,72 (m, 1H), 3,63- 3,45 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 3H), 3,02 - 2,60 (m, 6H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). LCMS: 524,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 303 (1*R*,3*R*)-2-(2,2-difloetyl)-1-[2,6-diflo-4-[1-(3-flopropyl) azetidin-3-yl]oxy-phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-*b*]indol **303**

Theo quy trình của Ví dụ 305, **303** được điều chế. LCMS: 494,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 304 N-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin **304**

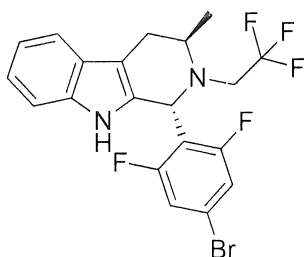
Bước 1: (*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)propan-2-amin



Bổ sung 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (13,3 g, 57,39 mmol) và DIPEA (22,2 g, 172,18 mmol) vào dung dịch của (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-amin (10,0

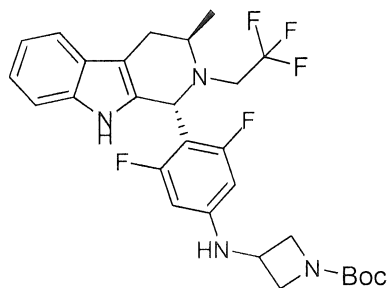
g, 57,39 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột, được rửa giải bằng 0-30% EtOAc trong các hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14 g, 95,2%) dưới dạng dầu màu vàng sáng, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,02 (br. s., 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 3H), 2,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Bước 2: (1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-diflophenyl)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol



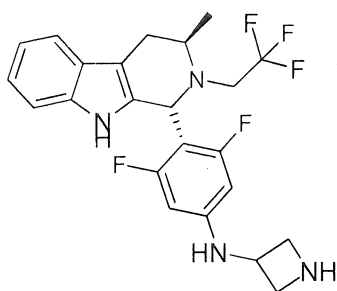
Hỗn hợp của (*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)propan-2-amin (từ Bước 1, 14,0 g, 54,63 mmol), 4-bromo-2,6-diflobenzaldehyt (11,5 g, 51,9 mmol) và axit axetic (6,25 mL, 109,26 mmol) trong toluen (150 mL) được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống 25°C, cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (0-5% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề và các đồng phân *cis* của nó (24 g, hiệu suất 95,7%) (*trans*:*cis* = 4:1) dưới dạng chất rắn màu vàng, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 4H), 5,69 (s, 0,2H), 5,31 (s, 0,8H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,45 - 3,17 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,6 H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 2,4 H).

Bước 3: *tert*-butyl 3-((3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)amino)azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của (1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-diflophenyl)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (*trans*:*cis* = 4:1) (từ Bước 2, 23,0 g, 50,08 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,59 g, 5,01 mmol), *tert*-butyl 3-amin oazetidin-1-carboxylat (12,9 g, 75,12 mmol), Xantphos (5,8 g, 10,02 mmol) và Cs₂CO₃ (48,9 g, 150,25 mmol) trong 1,4-dioxan (250 mL) được khuấy ở 115°C trong khí quyển nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite và dịch lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột (0-30% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (25 g, hiệu suất 90,7%) (*trans*: *cis* = 4:1) dưới dạng màu nâu sáng, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,56 -7,37 (m, 1H), 7,24 -7,19 (m, 1H), 7,15 -7,06 (m, 2H), 6,04 - 5,94 (m, 2H), 5,57 (s, 0,2H), 5,21 (s, 0,8H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,35 - 3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 3,02 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,6H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 2,4H).

Bước 4: *N*-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)azetidin-3-amin



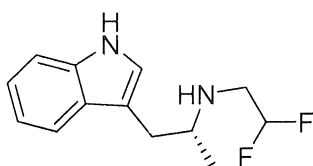
Bổ sung axit sulfuric (4,87 mL, 90,82 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 3-((3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido [3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)amino)azetidin-1-carboxylat (từ Bước 3, 10,0 g, 18,16 mmol) (*trans*:*cis* = 4:1) trong 1,4-dioxan (120 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (250 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (200 mL × 2). Lóp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8 g, hiệu suất 97,8%) (*trans*:*cis* = 4:1) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp cho bước sau.

Bước 5: Bổ sung từng giọt 1-flo-3-iodopropan (3,34 g, 17,76 mmol) vào hỗn hợp của *N*-(3,5-diflo-4-((1*R*,3*R*)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)phenyl)azetidin-3-amin (từ Bước 4, *trans*: *cis* = 4:1, 8,0 g,

17,76 mmol) và DIPEA (8,83 mL, 53,28 mmol) trong DMF (80 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (400 mL), rửa bằng nước muối (200 mL × 5). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột (10-40 % EtOAc trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (7 g, hiệu suất 77,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm này được kết hợp với mẻ khác (tổng là 12,3 g) và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80mm*10 um axetonitril 50-80/10mM NH₄HCO₃ trong nước) để tạo ra 10 g sản phẩm (*trans*: *cis* = 4:1, không tách được bằng HPLC) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm này (*trans*: *cis* = 4:1) sau đó tinh chế thêm bằng SFC (AD(250mm*30mm,10um) bazơ-EtOH 40%) để tạo ra **304** tinh khiết (5,9 g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng, ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,09 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,58-4,35 (m, 2H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 3H), 1,87 - 1,66 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

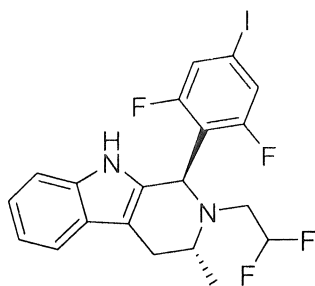
Ví dụ 305 (1R,3R)-2-(2,2-difloetyl)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl) azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol **305**

Bước 1: (R)-N-(2,2-difloetyl)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-amin



Hỗn hợp của (2R)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-amin (4,2 g, 24,1 mmol), 2,2-difloetyl triflometansulfonat (5,16 g, 24,1 mmol) và diisopropylamin (8,41 mL, 48,2 mmol) được gia nhiệt đến 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng iPrOAc (150 mL) và được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 0-5% MeOH/DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (5,6 g, hiệu suất 97%), ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,36 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (ddd, *J* = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 5,78 (tdd, *J* = 56,6, 4,7, 4,1 Hz, 1H), 3,11 – 2,76 (m, 5H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); LCMS: 239,15 [M+H]⁺.

Bước 2: (1R,3R)-2-(2,2-difloetyl)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol



Bổ sung axit axetic (2,4 mL) vào dung dịch của (R)-N-(2,2-difloetyl)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-amin (5,0 g, 21 mmol) và 2,6-diflo-4-iodobenzaldehyt (5,2 g, 19 mmol) trong toluen (70 ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 20 giờ trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô đặc. Cặn được hòa tan trong iPrOAc và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic oxitgel, 0-15 % iPrOAc/các heptan) thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7,8 g, 76%) dưới dạng hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 của các đồng phân trans:cis. LCMS: 489,0 [M+H]⁺. Hỗn hợp này được dùng ngay cho bước sau.

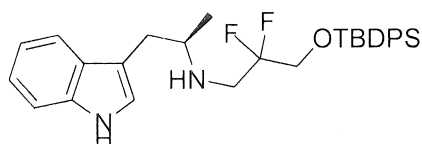
Bước 3: Hỗn hợp của (1R,3R)-2-(2,2-difloetyl)-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol (8,0 g, 16,4 mmol), 2-[3-(flometyl) azetidin-1-yl]etanol (2,62 g, 19,7 mmol), đồng iodia (0,94 g, 4,9 mmol), kali cacbonat (4,5 g, 32,8 mmol) và butyronitril (33 mL) được loại khí trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt đến 140°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite, rửa giải bằng iPrOAc. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo và các đồng phân cis:trans được tách riêng bằng SFC bất đối để thu được **305** (3,77 g, hiệu suất 44%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 2H), 6,66 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 6,05 – 5,61 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,50 (dd, *J* = 47,6, 6,2 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,15 – 2,90 (m, 3H), 2,90 – 2,52 (m, 7H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).. LCMS: 494,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 306 (1S,3R)-2-(2,2-difloetyl)-1-[2,6-diflo-4-[2-[3-(flometyl) azetidin-1-yl]etoxy]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol **306**

Theo quy trình của Ví dụ 305, **306** được điều chế. LCMS: 494,2 [M+H]⁺.

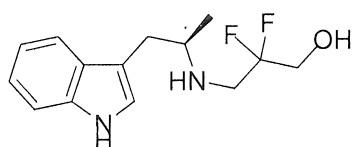
Ví dụ 340 3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-diflo-propan-1-ol **340**

Bước 1: (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl) oxy)-2,2-diflopropan-1-amin



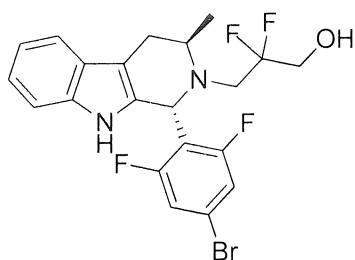
Hỗn hợp của (2*R*)-1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-amin (29 g, 166,44 mmol), [3-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2,2-diflo-propyl] triflometansulfonat (80,31 g, 166,44 mmol) và DIPEA (55,01 mL, 332,87 mmol) trong 1,4-dioxan (600 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong nước (600 mL) và được chiết bằng EtOAc (600 mL × 2). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (40% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (69 g, 82%) dưới dạng dầu màu vàng sáng, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,2 Hz, 4H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 -7,33 (m, 7H), 7,22 -7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,23- 3,09 (m, 3H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H). MS: [M+H]⁺ 507,1.

Bước 2: (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)amino)-2,2-diflopropan-1-ol



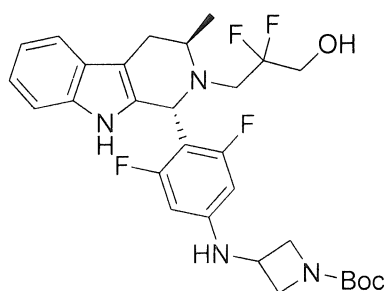
Bổ sung TBAF 1M (272,35 mL, 272,35 mmol) trong THF vào dung dịch đã khuấy của (*R*)-*N*-(1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,2-diflopropan-1-amin (từ Bước 1, 69 g, 136,18 mmol) trong THF (690 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (800 mL) và được chiết bằng EtOAc (800 mL × 3). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được cô đặc và cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (50% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (29 g, 79%) dưới dạng dầu màu vàng sáng.

Bước 3: 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol



Hỗn hợp của (*R*)-3-((1-(1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)amino)-2,2-diflopropan-1-ol (từ Bước 2, 20 g, 74,54 mmol), axit axetic (12,91 mL, 223,63 mmol) và 4-bromo-2,6-diflobenzaldehyt (16,47 g, 74,54 mmol) trong toluen (400 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (500 mL × 2). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (20% EtOAc trong ete dầu hỏa) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (24,8 g, 71%, *trans/cis* = 20/1) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. MS: [M+H]⁺ 470,9.

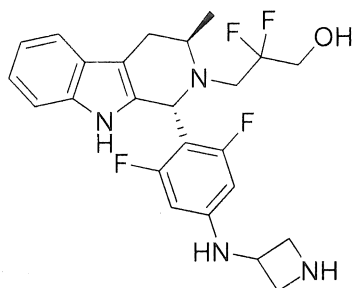
Bước 4: *tert*-butyl 3-((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-diflo-3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)-3,5-diflophenyl)amino)azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-bromo-2,6-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol (từ Bước 3, 24,8 g, 52,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,82 g, 5,26 mmol), Xantphos (6,09 g, 10,52 mmol), Cs₂CO₃ (51,44 g, 157,86 mmol) và *tert*-butyl 3-amin oazetidin-1-carboxylat (13,59 g, 78,93 mmol) trong 1,4-dioxan (300 mL) được khuấy ở 110°C trong 3 giờ trong khí quyển N₂. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống 25°C và được pha loãng bằng nước (500 mL), được chiết bằng EtOAc (500 mL × 2). Lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel

(20% ete dầu hỏa trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (20,5 g, 69%, *trans/cis* = 20/1) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: $[M+H]^+$ 563,0.

Bước 5: 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(Azetidin-3-ylamino)-2,6-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol



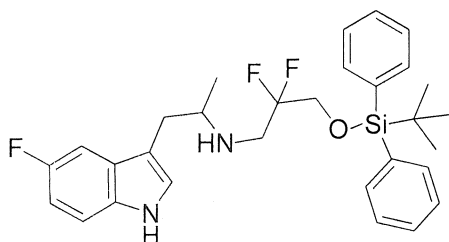
Bổ sung từng giọt axit sulfuric (19,42 mL, 364,38 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 3-(((4-((1*R*,3*R*)-2-(2,2-diflo-3-hydroxypropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)-3,5-diflophenyl)amino)azetidin-1-carboxylat (từ Bước 4, 20,5 g, 36,44 mmol) trong 1,4-dioxan (194 mL) trên bề đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (800 mL) và được chiết bằng EtOAc (600 mL × 2). Lốp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18g, sản phẩm thô, *trans/cis* = 20/1) dưới dạng chất rắn màu vàng. Cặn thô được sử dụng ngay cho bước tiếp. MS: $[M+H]^+$ 463,0.

Bước 6: Hỗn hợp của 3-((1*R*,3*R*)-1-(4-(azetidin-3-ylamino)-2,6-diflophenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol (từ Bước 5, 18 g, 38,92 mmol), DIPEA (19,3 mL, 116,76 mmol) và 1-flo-3-iodopropan (7,32 g, 38,92 mmol) trong DMF (180 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (500 mL) và được rửa bằng nước muối (500 mL × 3). Lốp chất hữu cơ sau khi kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (10% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (7,1 g, độ tinh khiết 85%) dưới dạng dầu màu vàng. Cặn thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký pha đảo (axetonitril 40-75/0,05% NH₄OH trong nước) và SFC bất đối xứng (AD 250mm*50mm,10um; CO₂/EtOH siêu tới hạn (NH₃H₂O 0,1%) = 40/40 ở 200 mL/phút) để tạo ra **340** (2,85 g, 14%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H),

5,16 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 3H), 3,63- 3,42 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,92 (m, 3H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); MS: $[M+H]^+ 523,2$.

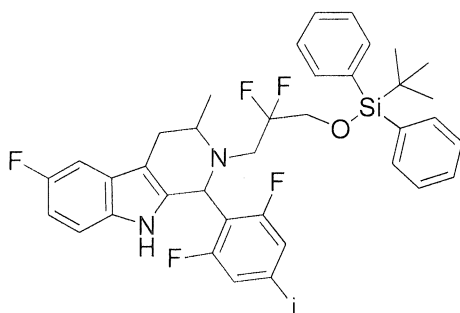
Ví dụ 365 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl) amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol **365**

Bước 1: ([3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-[2-(5-flo-1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin



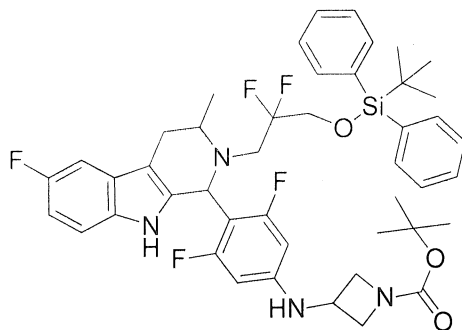
Hỗn hợp của [3-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2,2-diflo-propyl]triflometan-sulfonat (Từ Ví dụ 286, Bước 2, 43,22g, 89,6mmol), DIPEA (19,5 mL, 112,0 mmol) và 2-(5-flo-1H-indol-3-yl)-1-metyl-etylamin (CAS No.: 712-08-3, 14,7 g, 74,7 mmol) trong dioxan (140mL) được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 lần) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (pha động: DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (32,8g, 96%) dưới dạng dầu màu vàng, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,93 (dt, $J = 2,5, 9,0$ Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). LCMS: 525,3 $[M+H]^+$.

Bước 2: 2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-1-(2,6- diflo-4-iodo-phenyl)-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin



Bổ sung 4-iodo-2,6-diflobenzaldehyt (20,1 g, 75,0 mmol) và axit axetic (7,2 mL, 125,0 mmol) vào dung dịch của [3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-[2-(5-flo-1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin (32,8 g, 62,5 mmol) trong toluen (65 mL). Khi kết thúc việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được phép để nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (3 lần) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc. Cặn được được tinh chế bằng sắc ký trên silic oxit (pha động: toluen trong xyclohexan, gradient 10-50%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (34,9 g, 72%) dưới dạng bột màu trắng, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 -7,60 (m, 4H), 7,46 -7,33 (m, 7H), 7,21 -7,08 (m, 4H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,33- 3,20 (m, 1H), 2,93 (ddd, J = 1,4, 4,9, 15,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,05 (s, 9H). LCMS: 775,2[M+H]⁺.

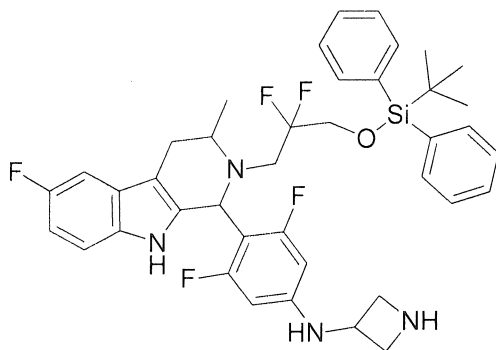
Bước 3: Tert-butyl este của axit 3-(4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenylamino)-azetidin-1-carboxylic



Hỗn hợp của 2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-1-(2,6-diflo-4-iodo-phenyl)-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin (30,8 g, 39,8 mmol), XantPhos (4,60 g, 7,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,64 g, 4,0 mmol), Cs₂CO₃ (25,9 g, 79,4 mmol) và *t*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (10,3 g, 59,6 mmol) trong 1,4-dioxan (192 mL) được khuấy ở 115°C trong bình kín trong argon trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phép để nguội xuống nhiệt độ phòng, cặn rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua tấm Celite® và dịch lọc được cô đặc. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (pha động: EtOAc trong DCM, gradient 0 - 5%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (27,9 g, 76%) dưới dạng bột màu be, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67-7,58 (m, 4H), 7,48 -7,32 (m, 6H), 7,15 -7,06 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m,

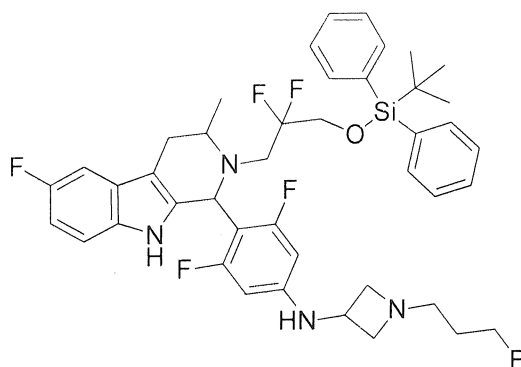
1H), 5,88 - 5,80 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,69 - 3,50 (m, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,50 (dd, $J = 3,3, 15,1$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). LCMS: 819,4 $[M+H]^+$.

Bước 4: Azetidin-3-yl-(4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenyl)-amin



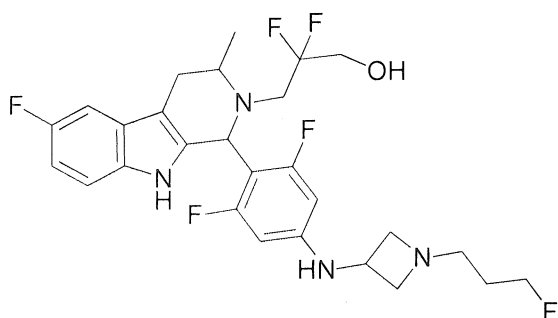
Dung dịch trộn trước được làm nguội bằng đá của axit sulfuric đậm đặc (9,1 mL, 170,2 mmol) trong dioxan (100 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch của tert-butyl este của axit 3-(4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenylamino)-azetidin-1-carboxylic (27,9 g, 34,0 mmol) trong dioxan (275 mL) trong nitor ở nhiệt độ phòng. Khi kết thúc việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được để trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. EtOAc và nước được bổ sung vào và pH của pha nước được điều chỉnh đến pH=9 bằng cách bổ sung Na_2CO_3 rắn. Lớp chất hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối (3 lần), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (R,R) & (S,S)) dưới dạng bột màu cam xám (26,6g, ~hiệu suất định lượng). LCMS: 719,4 $[M+H]^+$.

Bước 5: (4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenyl)-[1-(3-flo-propyl)-azetidin-3-yl]-amin



Hợp chất nêu ở tiêu đề thu được từ azetidin-3-yl-(4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenyl)-amin (26,6 g, 34,0 mmol) và 1-iodo-3-flopropan (9,60 g, 51,1 mmol; CAS No.: 462-40-8) theo quy trình được nêu trong phần điều chế của Ví dụ 101. Sản phẩm thô được tinh chế và tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: diclometan/metanol, gradient 0% đến 5%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng bột màu nâu xám (14,9 g, 56%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 -7,56 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,47 -7,30 (m, 6H), 7,16 -7,01 (m, 2H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 5,92 - 5,78 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,47 (m, 4H), 3,30 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,70 (m, 3H), 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 3H), 1,12 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H). LCMS: 779,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 6: 3-(1-{2,6-diflo-4-[1-(3-flo-propyl)-azetidin-3-ylamino]-phenyl}-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-beta-carbolin-2-yl)-2,2-diflo-propan-1-ol



Bổ sung dung dịch của TBAF 1M trong THF (23,3 mL) vào hỗn hợp của (4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,2-diflo-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenyl)-[1-(3-flo-propyl)-azetidin-3-yl]-amin (12,1 g, 15,5 mmol) trong THF (150 mL) trong argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và

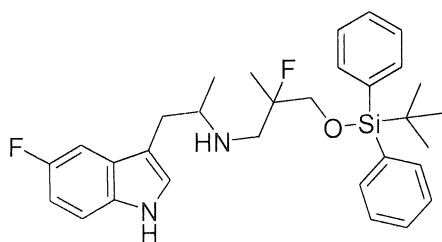
rửa bằng nước (x 4). Lớp chất hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: amoniac 2M trong metanol/TBME, gradient 0,5% đến 5%) để tạo ra hỗn hợp của (R,R) và (S,S) 3-(1-{2,6-diflo-4-[1-(3-flo-propyl)-azetidin-3-ylamino]-phenyl}-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-beta-carbolin-2-yl)-2,2-diflo-propan-1-ol. Cặp chất đồng phân không đối quang được tách riêng bằng HPLC bất đối xứng (ChiralPak IB, 15% EtOH trong heptan + 0,1% diethylamin). **365** là đỉnh thứ hai được phân tách bằng HPLC bất đối xứng: (1,90 g, 23%). Đỉnh 2 rt = 15 phút, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 541,4 [M+H]⁺.

Ví dụ 366 3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol **366**

Theo quy trình của Ví dụ 365, đỉnh thứ nhất được phân tách bằng HPLC bất đối xứng là **366**: (1,95g, 24%). Đỉnh 1 rt = 12 phút, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,08 - 6,00 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 - 3,56 (m, 6H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: 541,4 [M+H]⁺.

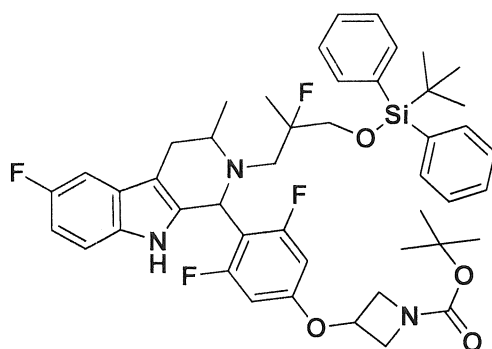
Ví dụ 368 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **368**

Bước 1: [3-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-flo-2-metyl-propyl]-[2-(5-flo-1H-indol-3-yl)-1-metyl-etyl]-amin



Bổ sung este 3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-fluoro-2-methyl-propyl của axit triflo-metansulfonic, sản phẩm trung gian XX (3,09 g, 9,48 mmol) vào dung dịch của 2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-methyl-etylamin (CAS No.: 712-08-3, 3,61 g, 18,7 mmol) và DIPEA (4,9 mL, 28,1 mmol) trong dioxan (43 mL) trong argon. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố vào EtOAc và nước. Pha hữu cơ được tách riêng và rửa tiếp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: diclometan/metanol, gradient 0% đến 5%) để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (8,0 g, 82%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (br. s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 4H), 7,52 – 7,38 (m, 6H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 6,92 (dt, *J*=2,4, 9,1 Hz, 1H), 3,82 – 3,57 (m, 5H), 3,02 – 2,65 (m, 6H), 1,33 (d, *J* = 22,0 Hz, 3H), 1,1 – 1,0 (m, 9H); LCMS: 521,3 [M+H]⁺.

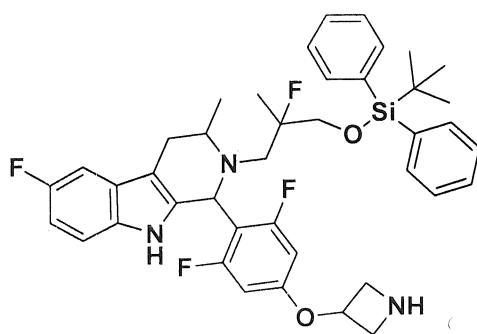
Bước 2: Tert-butyl este của axit 3-(4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-fluoro-2-methyl-propyl]-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenoxy)-azetidin-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở tiêu đề thu được từ [3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-fluoro-2-methyl-propyl]-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-methyl-etyl]-amin, sản phẩm trung gian 1a (8 g, 15,3 mmol) và tert-butyl este của axit 3-(3,5-diflo-4-formyl-phenoxy)-azetidin-1-carboxylic 101c (5,6 g, 18,1 mmol) theo quy trình được dùng để điều chế sản phẩm trung gian 101e. Sản phẩm thô được tinh chế và tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha

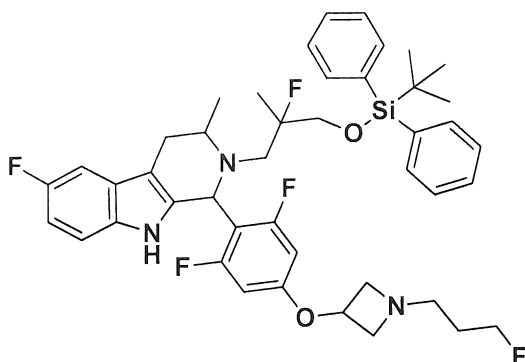
động: xyclohexan/etyl axetat, gradient 0% đến 20%) để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng bột màu trắng (8,0 g, 64%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 -7,54 (m, 4H), 7,47 -7,30 (m, 7H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,84 (dt, $J=2,4, 9,0$ Hz, 1H), 6,23 - 6,07 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,71- 4,63 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,79 (dd, $J=11,5, 16,8$ Hz, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,29 (m, 1H), 3,10 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 9H), 1,29 - 0,98 (m, 12H); LCMS: 816,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: 1-[4-(Azetidin-3-yloxy)-2,6-diflo-phenyl]-2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-flo-2-metyl-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin



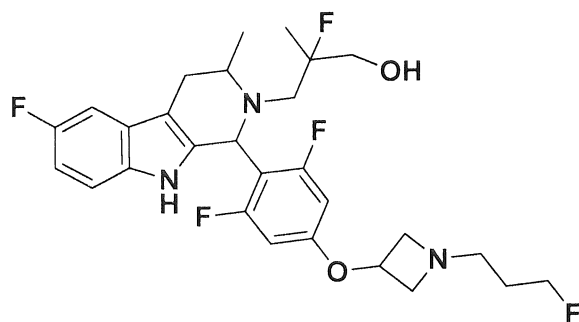
Bổ sung từng giọt dung dịch axit sulfuric đậm đặc (2,62 mL, 49,0 mmol) trong dioxan (27 mL) vào hỗn hợp của tert-butyl este của axit 3-(4-{2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-flo-2-metyl-propyl]-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-1-yl}-3,5-diflo-phenoxy)-azetidin-1-carboxylic, sản phẩm trung gian 2a (8,0 g, 9,80 mmol) trong dioxan (80 mL) trong argon ở 0°C và hỗn hợp này, tránh ánh sáng, được phép làm ấm lên RT và khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch NaHCO_3 bão hòa, khuấy trong 10 phút và các lớp được tách riêng. Lớp chất hữu cơ được rửa tiếp bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc *trong chân không* để tạo ra hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng bột màu vàng xám (7,05 g, ~ hiệu suất định lượng), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,66 -7,54 (m, 4H), 7,47 -7,30 (m, 7H), 7,17 -7,06 (m, 2H), 6,84 (dt, $J=2,4, 9,0$ Hz, 1H), 6,25 - 6,09 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,94 - 3,65 (m, 3H), 3,63- 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,24 (m, 1H), 3,11 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,27 - 1,12 (m, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 12H); LCMS: 716,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: 2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-fluoro-2-methyl-propyl]-1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin



Hợp chất nêu ở tiêu đề thu được từ 1-[4-(azetidin-3-yloxy)-2,6-difluo-phenyl]-2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-fluoro-2-methyl-propyl]-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin, sản phẩm trung gian 3a (7,05 g, 9,84 mmol) và 1-iodo-3-flopropan (2,77 g, 14,7 mmol; CAS No.: 462-40-8) theo quy trình được dùng để điều chế Ví dụ 101. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: diclometan/metanol, gradient 0% đến 3%) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng bột màu trắng (5,7 g, 75%). LCMS: 776,4 [M+H]⁺.

Bước 5: racemic 3-(1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-beta-carbolin-2-yl)-2-fluoro-2-methyl-propan-1-ol



Bổ sung dung dịch 1M của TBAF trong THF (10 mL) vào hỗn hợp của 2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-fluoro-2-methyl-propyl]-1-{2,6-difluoro-4-[1-(3-fluoro-propyl)-azetidin-3-yloxy]-phenyl}-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin. Sản phẩm trung gian 4a (5,17 g, 6,66 mmol) trong THF (80 mL) trong argon và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hỗn hợp của nước và nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc và lớp chất hữu cơ sau khi kết hợp

được rửa tiếp bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc *trong chân không*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (pha động: diclometan/metanol, gradient 0% đến 6%) để tạo ra hai cặp chất đồng phân không đối quang (các chất đồng phân không đối quang 1 và các chất đồng phân không đối quang 2). Cặp chất đồng phân không đối quang 1 được tinh chế thêm bằng HPLC bất đối xứng (ChiralPak IC, 25% IPA trong heptan 0,1% diethylamin). Đỉnh đầu tiên phân tách được (thời gian lưu = 8,2 phút) = **368** được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (467 mg, 13%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,32 (br s., 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,00 (t, 1H, $J = 4,9$ Hz), 3,83- 3,76 (m, 2H), 3,60 (q, 1H, $J = 10,3$ Hz), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,23- 3,09 (m, 4H), 2,67 - 2,57 (m, 4H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,14 - 1,08 (m, 6H); LCMS: 538,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 369 3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **369**

Theo quy trình của Ví dụ 368, đỉnh thứ hai được phân tách bởi HPLC bất đối xứng (thời gian lưu = 15,5 phút) = **369** tách được ra dưới dạng chất rắn màu trắng (480 mg, 13,5%).

Ví dụ 370 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **370**

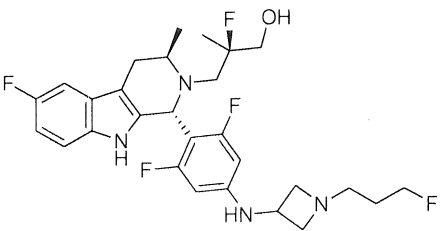
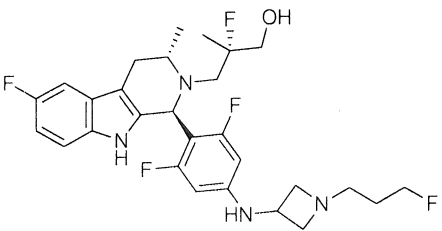
Theo quy trình của Ví dụ 368, cặp chất đồng phân không đối quang 2 được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng (ChiralPak IC, 35% IPA trong heptan 0,1% diethylamin). Đỉnh thứ nhất sau khi tách được tinh chế tiếp bằng HPLC bất đối xứng (ChiralPak IA, 25% IPA trong heptan 0,1% diethylamin): đỉnh thứ nhất phân tách được (thời gian lưu = 8,5 phút) = **370** được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (165 mg, 5%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,53 (br. s, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,33- 6,28 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,55 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,85 - 3,54 (m, 6H), 3,16 - 2,92 (m, 4H), 2,79 (t, 1H, $J = 15,7$ Hz), 2,68 - 2,56 (m, 3H), 1,77 (tdd, $J = 6,7, 19,3, 19,3$ Hz, 2H), 1,23- 1,15 (m, 6H); LCMS: 538,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

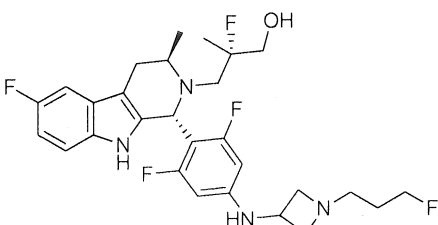
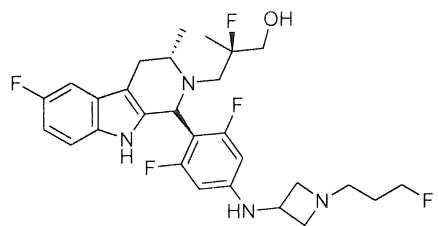
Ví dụ 371 3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **371**

Theo quy trình của Ví dụ 368, cặp chất đồng phân không đối quang 2 được tinh chế bằng HPLC bất đối xứng (ChiralPak IC, 35% IPA trong heptan 0,1% diethylamin). Đỉnh thứ hai được tách ra (thời gian lưu = 14 phút) = **371** được tách ra dưới dạng chất rắn màu trắng (180 mg, 5%).

Các hợp chất có công thức I khác được lấy làm ví dụ trong Bảng 2a có các cấu trúc, tên tương ứng (ChemBioDraw, phiên bản 12.0.2, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA), và hoạt tính sinh học như sau. Khi nhiều hơn một tên được đưa ra cho một hợp chất có công thức I hoặc sản phẩm trung gian thì cấu trúc hóa học sẽ là cơ sở để xác định hợp chất.

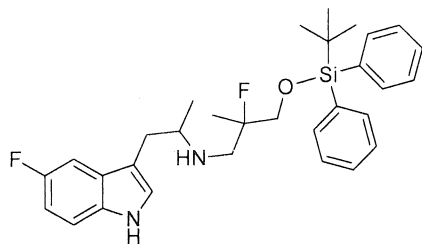
Bảng 2a

Số	Cấu trúc	Tên	ER-alpha MCF7 HCS EC ₅₀ (μM)	LCMS [M+H] ⁺
431		(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,0000943	537,3
432		(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,00327	537,3

		tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol		
433		(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,0000209	537,3
434		(R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol	0,000706	537,3

Ví dụ 431 (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **431**

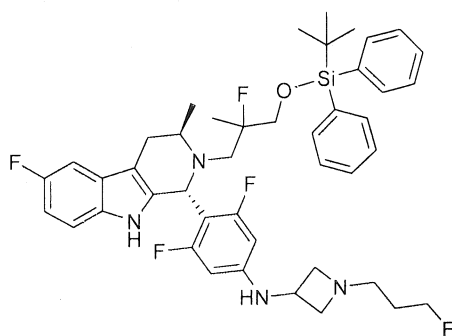
Bước 1: 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-flo-N-(1-(5-flo-1H-indol-3-yl)propan-2-yl)-2-metylpropan-1-amin



Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (6,85 mL), sau đó là [3-[tert-

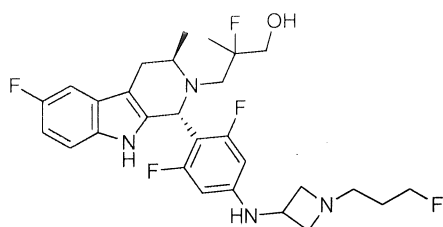
butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-fluoro-2-methyl-propyl]trifluoromethanesulfonate (13,80 g, 28,8 mmol) trong dioxan (10 mL), theo Ví dụ 154, bước 5 vào dung dịch của 1-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propan-2-amin (5,30 g, 26,2 mmol, 95%, được điều chế theo tài liệu: Yeung, et al, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 5155-5164) trong 1,4-dioxan (105 mL) được làm lạnh trong bể đá. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C (bể) trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc. Na₂CO₃ đã pha loãng được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (2 lần). Các dịch chiết sau khi kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-50% iPrOAc/heptan với 1% TEA) để tạo ra sản phẩm (10,38 g, 76%).

Bước 2-5: N-(4-(2-(3-((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)-2-fluoro-2-methylpropyl)-6-fluoro-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-difluorophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 145.

Bước 6: Raxemic 3-(1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol



Bổ sung TBAF trong THF (1,0 M, 4,6 mL) vào dung dịch của N-[4-[(1R,3R)-2-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-fluoro-2-methyl-propyl]-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]-3,5-difluorophenyl]-1-(3-flopropyl) azetidin-3-amin (2,231 g, 2,879 mmol) trong THF (14,4 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc. Pha loãng bằng iPrOAc, hỗn hợp này được

rửa bằng Na_2CO_3 loãng (2 lần) và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-60% B/A, A: DCM, B: 20% NH_3 2M trong MeOH/DCM). Sản phẩm sau khi thu gom được tách không đối xứng. Hóa học lập thể được gán cho các hợp chất **431-434** trong bảng 2 là chưa biết và tùy ý.

Giai đoạn 1: Tách các chất đồng phân không đối ảnh 1 và 4. Các chất đồng phân không đối ảnh 2 và 3 còn lại trong hỗn hợp. Chiralpak AD (250 x 30,0, 5 μm), 32,5% đẳng dòng 0,1% NH_4OH trong isopropanol ở 150 g/phút, UV-254 nm, BPR 100 bar, nhiệt độ 40°C, thời gian cho một chu trình 5 phút, tổng thời gian 200 phút. Giai đoạn 2: Phân giải các chất đồng phân không đối ảnh 2 và 3. Chiralpak OX (150 x 30,0, 5 μm), 30% đẳng dòng 0,1% NH_4OH trong Metanol ở 150 g/phút, UV-250 nm, BPR 100 bar, nhiệt độ 40°C, thời gian cho một chu trình 3 phút, tổng thời gian 48 phút. Các hợp chất **431-434** có đặc điểm như sau. Chất đồng phân đối ảnh 1: 324,8 mg, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,17 – 6,06 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 4,2 Hz, 0H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 0H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,95 – 2,68 (m, 4H), 1,74 – 1,56 (m, 2H), 1,14 – 0,99 (m, 6H). LCMS: 537,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Chất đồng phân đối ảnh 2: 251,7 mg, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,86 – 6,75 (m, 1H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,55 – 3,41 (m, 2H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 2,95 – 2,69 (m, 4H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,17 – 0,96 (m, 6H). LCMS: 537,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Chất đồng phân đối ảnh 3: 105,5 mg, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,14 – 6,05 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,77 – 2,69 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 2H), 1,13 – 0,96 (m, 6H). LCMS: 537,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Chất đồng phân đối ảnh 4: 151,1 mg, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 3,57 –

3,48 (m, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 2H), 1,12 – 0,96 (m, 6H). LCMS: 537,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 432 (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **432**

Theo quy trình của Ví dụ 431, chất đồng phân đối ảnh **432** được phân tách.

Ví dụ 433 (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **433**

Theo quy trình của Ví dụ 431, chất đồng phân đối ảnh **433** được phân tách.

Ví dụ 434 (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol **434**

Theo quy trình của Ví dụ 431, chất đồng phân đối ảnh **434** được phân tách.

Ví dụ 901: Thử nghiệm phân hủy Era lượng lớn trong các tế bào ung thư vú bằng cách chụp ảnh huỳnh quang

Tế bào ung thư vú MCF7 được gieo mầm vào ngày thứ nhất (ngày 1) ở mật độ 10.000 tế bào/lỗ trong đĩa nuôi cấy mô phủ poly-lysine 384 lỗ (Greiner # T-3101-4), trong môi trường RPMI với lượng 50 µL/lỗ (không chứa phenol đỏ), 10% FBS (tại dải trên than), chứa L-glutamin. Vào ngày thứ 2, các hợp chất được điều chế ở 2 nồng độ gốc cho hợp chất: 100 µM và 1 µM (cuối cùng để tạo ra 2 hai đường cong chuẩn độ chồng lấp), trong đĩa có thể tích chết thấp Labcyte, 10 µL/lỗ, và 10 µL DMSO trong các lỗ đã chỉ định cho làm đầy trở lại, và 5 µM Fulvestrant (hợp chất đối chứng) trong các lỗ đã chỉ định. Các hợp chất và các hợp chất đối chứng được phân tán sử dụng máy phân tán âm thanh Labcyte Echo để phân tán các hợp chất đã pha loãng theo bậc định trước (1,8x, 10 điểm, hai bản sao) và điền đầy trở lại một cách thích hợp và các hợp chất đối chứng (tổng thể tích cuối cùng được chuyển vào là 417,5 nL và thể tích hợp chất được phân tán nằm trong khoảng từ 2,5 nL đến 417,5 nL; nồng độ cuối cùng 0,84% DMSO (thể tích/thể tích)), cuối cùng tạo ra khoảng nồng độ từ 0,05 nM đến 835 nM. Các đĩa nuôi cấy tế bào được ủ ở 37°C, trong 4 giờ. Việc cố định và tạo ra

khả năng thấm được tiến hành sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL406 và máy phân tán như sau. Các tế bào được cố định bằng cách bổ sung 15 μL paraformaldehyt 16% (Electron Microscopy Sciences #15710-S) trực tiếp vào 50 μL môi trường nuôi cấy tế bào trong mỗi lỗ sử dụng bơm nhu động để bơm 5 μL catxet trên Biotek EL406 (nồng độ cuối cùng của formaldehyt là 3,7% khối lượng/thể tích). Các mẫu được ủ trong 30 phút. Hỗn hợp trong các lỗ được hút ra và 50 μL /lỗ nước muối đệm phosphat (PBS) chứa 0,5% khối lượng/thể tích albumen huyết thanh bê, 0,5% thể tích/thể tích Triton X-100 (đệm pha loãng kháng thể) được bổ sung vào mỗi lỗ. Các mẫu được ủ trong 30 phút. Hỗn hợp trong các lỗ được hút ra và rửa 3 lần bằng 100 μL /lỗ PBS. Việc nhuộm huỳnh quang miễn dịch đối với thụ thể estrogen alpha (ESR1) được tiến hành sử dụng máy rửa đĩa Biotek EL406 và máy phân tán như sau. Dịch nổi trong mỗi lỗ được hút ra khỏi các lỗ và 25 μL /lỗ kháng thể kháng ESR1 (F10) (Santa Cruz sc-8002) được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000 trong đệm pha loãng kháng thể được phân tán. Các mẫu được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các mẫu được rửa 4 lần bằng 100 μL /lỗ PBS, 25 μL /lỗ dung dịch kháng thể thứ hai (thể liên hợp Alexafluor 488-IgG kháng chuột (LifeTechnologies #A21202) được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000 và Hoechst 33342 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ được pha loãng trong đệm pha loãng kháng thể) được phân tán vào mỗi lỗ. Các mẫu được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các mẫu được rửa 3 lần bằng 100 μL /lỗ PBS sử dụng Biotek EL406. Việc chụp ảnh huỳnh quang định lượng đối với ESR1 được tiến hành sử dụng Cellomics Arrayscan V (Thermo). Các ảnh huỳnh quang của các mẫu (Kênh 1: XF53 Hoechst (nhuộm ADN); Kênh 2: XF53 FITC (nhuộm ESR1)) được thu sử dụng Cellomics VTI Arrayscan sử dụng Bioapplication “Compartmental Analysis” sử dụng cài đặt tự động tiếp xúc (dựa trên các lỗ đối chứng chứa DMSO) “% tối đa mong muốn” được đặt về mức bão hòa đích 25% cho cả hai kênh. Kênh 1 (nhuộm ADN) được sử dụng để xác định vùng nhân (Circ). Thông số đo “Mean_CircAvgIntCh2”, là cường độ phát huỳnh quang của Alexafluor 488 (ESR1) bên trong vùng nhân, được tính cho mỗi tế bào và lấy trung bình từ tất cả các tế bào được đo. Việc phân tích số liệu được tiến hành sử dụng phần mềm Genedata Screener, với các mẫu được xử lý bằng DMSO và Fulvestrant 5 nM được sử dụng để xác định mức thay đổi 0% và mức thay đổi 100% trong ESR1. Phương pháp “Robust Fit” được sử dụng để xác định điểm uốn của đường cong (EC_{50}) và độ ổn định của tác dụng tối

đa (Sinf). Số liệu phân hủy cho các hợp chất có công thức I được lấy làm ví dụ được thông báo dưới giá trị ER-alpha MCF7 HCS $S_{inf}(\%)$ trong Bảng 1.

Ví dụ 902 Thử nghiệm tăng sinh tế bào *in vitro*

Hiệu lực của các hợp chất điều biến thụ thể estrogen và các hợp chất dùng trong hóa trị liệu được xác định bằng thử nghiệm tăng sinh tế bào sử dụng quy trình dưới đây (Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488).

Thử nghiệm đánh giá khả năng sống của tế bào thông qua sự phát sáng CellTiter-Glo® (Luminescent Cell Viability Assay – thử nghiệm CellTiter-Glo®) là một phương pháp đồng nhất dùng để xác định số lượng tế bào sống khi nuôi cấy dựa trên việc định lượng sự có mặt của ATP, mà là tín hiệu cho thấy sự có mặt của các tế bào có hoạt động chuyển hóa. Thử nghiệm CellTiter-Glo® này được thiết kế để sử dụng với các dạng đĩa nhiều lỗ, khiến cho nó là công cụ lý tưởng cho các thử nghiệm sàng lọc tế bào tự động với số lượng tế bào sàng lọc rất lớn (high-throughput screening - HTS), thử nghiệm tăng sinh tế bào và thử nghiệm về tính gây độc tế bào. Quy trình thử nghiệm đồng nhất này liên quan đến việc bổ sung một chất thử (chất thử CellTiter-Glo®) trực tiếp vào tế bào được nuôi cấy trong môi trường bổ sung huyết thanh. Bước rửa tế bào, loại bỏ môi trường nuôi cấy và bước hút nhiều lần bằng pipet là không cần thiết. Thử nghiệm Cell Titer-Glo®, bao gồm các chất thử và quy trình đều có thể tìm được trên thị trường (Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288).

Thử nghiệm này đánh giá khả năng đi vào các tế bào của các hợp chất và khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào. Nguyên tắc của thử nghiệm dựa trên việc xác định số lượng tế bào sống sót bằng cách định lượng ATP có mặt trong thử nghiệm đồng nhất khi bổ sung chất thử Cell Titer-Glo® vào dịch tan của tế bào và tạo ra tín hiệu phát sáng tạo ra do phản ứng của luciferaza. Tín hiệu phát sáng tỷ lệ thuận với lượng ATP có mặt.

Quy trình: Ngày 1 – Các đĩa nuôi cấy tế bào (đĩa TC 384-lỗ, đáy màu đen, trong suốt, MicroClear®, có nắp từ Falcon số 353962), tế bào thu hoạch (Harvest), tế bào gieo mầm (Seed) ở mật độ 1000 tế bào với thể tích 54µl/lỗ vào đĩa nuôi cấy tế bào 384 lỗ trong 3 ngày. Môi trường nuôi cấy tế bào: RPMI hoặc DMEM có nồng độ glucoza cao, 10% huyết thanh bào thai bò, 2mM L-Glutamin, P/S. Ủ O/N (qua đêm) ở 37°C, 5% CO₂.

Ngày 2 – Bổ sung dược chất vào các tế bào, pha loãng hợp chất, các đĩa DMSO (hệ số pha loãng 1:2 cho 9 điểm). Bổ sung 20 μ l hợp chất ở nồng độ 10 mM vào cột thứ hai của đĩa 96 lỗ. Thực hiện pha loãng theo hệ số pha loãng 1:2 thông qua đĩa này (10 μ l + 20 μ l 100% DMSO) cho tổng số là 9 điểm sử dụng đĩa đáy nón polypropylen 96-lỗ là Precision Media Plates mua từ Nunc (catalo số 249946) (pha loãng theo tỷ lệ 1:50). Bổ sung 147 μ l môi trường vào tất cả các lỗ. Chuyển 3 μ l DMSO + hợp chất từ mỗi lỗ trong đĩa DMSO vào mỗi lỗ tương ứng trên đĩa môi trường sử dụng Rapidplate® (Caliper, Perkin-Elmer Co.). Đối với các nghiên cứu kết hợp 2 dược chất, chuyển một dược chất với thể tích 1,5 μ l DMSO + hợp chất từ mỗi lỗ trong đĩa DMSO vào mỗi lỗ tương ứng trên đĩa môi trường sử dụng Rapidplate. Sau đó, chuyển dược chất còn lại với thể tích 1,5 μ l vào đĩa môi trường.

Bổ sung dược chất vào tế bào, đĩa chứa tế bào (pha loãng theo tỷ lệ 1:10): bổ sung 6 μ l môi trường + hợp chất trực tiếp vào các tế bào (54 μ l môi trường đã có trên các tế bào). Ủ 3 ngày ở 37°C, 5% CO₂ trong buồng ủ mà sẽ không được mở thường xuyên.

Ngày 5 – Các đĩa phát triển, đệm Thaw Cell Titer Glo ở nhiệt độ phòng: Lấy các đĩa chứa tế bào ở 37°C ra và cân bằng đến nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Bổ sung đệm Cell Titer-Glo® vào cơ chất Cell Titer-Glo® (từ chai nọ sang chai kia). Bổ sung 30 μ l chất thử Cell Titer-Glo® (Promega catalo số G7572) vào mỗi lỗ chứa tế bào. Đặt lên máy lắc đĩa trong khoảng 30 phút. Đọc mức phát sáng trên máy đọc đĩa Analyst HT (nửa giây cho mỗi lỗ).

Các thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào và các thử nghiệm kết hợp: Các tế bào được gieo mầm ở 1000-2000 tế bào/lỗ trong đĩa 384-lỗ trong 16 giờ. Vào ngày thứ hai, chín dịch pha loãng của hợp chất theo tỷ lệ 1:2 được tạo ra trong DMSO trong đĩa 96 lỗ. Các hợp chất được pha loãng tiếp trong môi trường sinh trưởng sử dụng robot Rapidplate® (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Các hợp chất được pha loãng sau đó được bổ sung vào 4 lỗ giống nhau trong đĩa chứa tế bào 384-lỗ và ủ ở 37°C và 5% CO₂. Sau 4 ngày, số lượng tương đối của các tế bào sống sót được đo bằng mức phát sáng sử dụng Cell Titer-Glo® (Promega) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và đọc trên Wallac Multilabel Reader® (PerkinElmer, Foster City). Các giá trị EC₅₀ được tính toán sử dụng phần mềm Prism® 4.0 (GraphPad, San Diego). Các dược chất trong thử nghiệm kết hợp được định liều bắt đầu ở nồng độ 4X EC₅₀. Nếu các trường hợp trong

đó EC₅₀ của dược chất >2,5 μ M thì nồng độ cao nhất được sử dụng là 10 μ M. Các hợp chất điều biến thụ thể estrogen và chất dùng trong hóa trị liệu được bổ sung đồng thời hoặc cách nhau 4 giờ (một dược chất dùng trước dược chất còn lại) trong tất cả các thử nghiệm.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào *in vitro* khác được lấy làm ví dụ bao gồm các bước sau:

1. Một phân ước 100 μ l môi trường nuôi cấy tế bào chứa khoảng 10^4 tế bào (xem các dòng tế bào và loại u trong Bảng 3) trong môi trường được đưa vào mỗi lỗ của đĩa loại thành đục có 384-lỗ.
2. Các lỗ đối chứng được chuẩn bị chứa môi trường và không chứa các tế bào.
3. Hợp chất được bổ sung vào lỗ thử nghiệm và ủ trong 3-5 ngày.
4. Các đĩa này được cân bằng đến nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút.
5. Một thể tích chất thử CellTiter-Glo® tương đương thể tích môi trường nuôi cấy tế bào có mặt trong mỗi lỗ được bổ sung vào.
6. Các thành phần nêu trên được trộn trong 2 phút trên máy lắc quỹ đạo để làm tan tế bào.
7. Đĩa này được ủ ở nhiệt độ phòng trong 10 phút để làm ổn định tín hiệu phát sáng.
8. Mức độ phát sáng được ghi lại và thông báo trong các đồ thị dưới dạng RLU = đơn vị sáng tương đối.
9. Phân tích sử dụng phương pháp kết hợp Chou và Talalay và phân tích tác dụng theo liều bằng phần mềm CalcuSyn® (Biosoft, Cambridge, UK) theo thứ tự để thu được chỉ số kết hợp (Combination Index).

Theo cách khác, các tế bào được gieo mầm ở mật độ quang trong đĩa 96 lỗ và ủ trong 4 ngày khi có mặt của hợp chất thử. Alamar Blue™ sau đó được bổ sung vào môi trường thử nghiệm, và các tế bào được ủ trong 6 giờ trước khi đọc ở bước sóng kích thích là 544 nm, bước sóng phát xạ là 590nm. Các giá trị EC₅₀ được tính toán sử dụng chương trình làm phù hợp đường cong đáp ứng liều dạng sigma.

Theo cách khác, mức độ tăng sinh/khả năng sống sót được phân tích sau 48 giờ sau khi điều trị bằng được chất sử dụng chất thử Cell Titer-Glo® (Promega Inc., Madison, WI). Việc xử lý bằng DMSO được sử dụng làm đối chứng trong tất cả các thử nghiệm xác định khả năng sống sót của tế bào. Các giá trị IC₅₀ được tính toán sử dụng phần mềm làm phù hợp XL (IDBS, Alameda, CA)

Các dòng tế bào đều thu được từ ATCC (bộ sưu tập chủng giống kiểu Mỹ - American Type Culture Collection, Manassas, VA) hoặc DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, DE). Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 100 đơn vị/ml penixilin, 2 mM L-glutamin, và 100 mg/ml streptomycin (Life Technology, Grand Island, NY) ở 37°C trong 5% CO₂.

Ví dụ 903 Thử nghiệm tăng sinh tế bào MCF7 *in vitro*

Các tế bào MCF7 được rửa bằng PBS và đặt trong RPMI 1640 (Gibco 11835-030 [-phenol +glutamin]) và 10% Charcoal Stripped FBS (Gibco 12676-029), trong đĩa nuôi cấy mô 384 lỗ phủ poly-lysin (Greiner), ở mật độ 25.000 tế bào/ml, 40ul/lỗ, và ủ qua đêm. Các hợp chất được pha chế trong dịch pha loãng theo bậc trong DMSO ở nồng độ cuối cùng mong muốn là 500 lần sử dụng Biomek-FX và được pha loãng 50-lần trong RPMI 1640. Hợp chất đối chứng là fulvestrant và hợp chất đối chứng âm là dimetylsulfoxit cũng được chuẩn bị theo cách tương tự. 5µl đối với mỗi nồng độ của mỗi hợp chất và mỗi hợp chất đối chứng được chuyển đến đĩa chứa tế bào. Fulvestrant được bổ sung vào các lỗ đối chứng ở nồng độ cuối cùng là 100nM). DMSO được bổ sung vào các lỗ đối chứng âm (0,2% thể tích). Năm microlit (5µl) Estradiol 1nM (trong RPMI 1640 không chứa phenol đỏ (Gibco 11835-030) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa chứa tế bào (ngoại trừ các lỗ đối chứng không chứa estradiol). Các tế bào được ủ trong 72 giờ sau đó được làm tan sử dụng chất thử Cell TiterGlo (Promega số G7572) 40ul/lỗ và mức phát sáng được đo trên máy đọc đĩa Envision (Perkin Elmer). Số liệu được phân tích sử dụng phần mềm Genedata Screener, sử dụng các mẫu được xử lý bằng DMSO và Fulvestrant để xác định mức ức chế 0% và 100% và các giá trị EC₅₀ được tính toán sử dụng chương trình làm phù hợp đường cong sử dụng phương pháp Robust.

Ví dụ 904 Thử nghiệm tính đối kháng của peptit dưới dạng yếu tố đồng hoạt hóa ERa

Các hợp chất thử nghiệm được pha chế ở nồng độ 1mM trong DMSO và được pha loãng theo bậc ở 12 điểm, độ chuẩn từ 1 đến 3 lần sử dụng Biomek FX trong các đĩa polypropylen đáy chữ V trong suốt 384 lỗ (Greiner catalo số 781280). Dịch pha loãng 3x hợp chất sản phẩm trung gian được điều chế bằng cách trộn 1 mL mỗi nồng độ của dịch pha loãng theo bậc của hợp chất với 32,3 mL TR-FRET Coregulator Buffer E (Life Technologies PV4540), 2 mL dịch pha loãng 3x hợp chất sản phẩm trung gian được chuyển sang đĩa 1536-lỗ (Aurora Biotechnologies MaKO 1536 Black Plate, số 00028905) sử dụng Biomek FX. ABioraptr Dispenser® (Beckman Coulter) được sử dụng để phân tán: 2 mL/lỗ “3x dung dịch ERa”: 22 nM ERa (thụ thể estrogen alpha ở người, miền liên kết phối tử ESR1 nhắm đích GST, các gốc mở rộng S282-V595, trình tự kiểu đại hoặc chứa các đột biến: Y537S hoặc D538G) trong Đệm E là chất đồng điều hòa TR-FRET chứa dithiothreitol 7,5 mM (DTT); và 2 mL 3x hỗn hợp đệm (750 nM Fluorescein-trình tự peptit PGC1a; Life Technologies PV4421), 12 nM Estradiol, 15 nM kháng thể đánh dấu Tb kháng GST trong Đệm E là chất đồng điều hòa TR-FRET (với 7,5 mM DTT). Các lỗ đối chứng “không thụ thể” nhận đệm nhưng không chứa protein GST-ERa. Các đĩa được ly tâm ở tốc độ 1800 vòng/phút trong 20 giây trong máy ly tâm quay V và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng bằng cách phủ các đĩa. Tiến hành đo sử dụng máy đọc mức độ phát sáng Perkin Elmer EnVision sử dụng cài đặt TR-FRET (gương bên trên: phát xạ Perkin Elmer Lance/DELFI Dual (PE #2100-4160); bộ lọc kích thích: Perkin Elmer UV (TFR) 340 nm (PE #2100-5010); bộ lọc phát xạ: Sắc độ 495 nm/10 nm và 520 nm/25 nm (bộ lọc cho Chroma#PV003 LanthaScreen, đường kính 25 mm cho EnVision); ánh sáng kích thích: 100%; độ trễ: 100 ugiây; thời gian cửa sổ: 200; Số lượng các cửa sổ liên tiếp: 1; Thời gian giữa các lần lóe lên: 2000 ugiây; Số lần lóe lên: 100; Số lần lóe lên (thiết bị phát hiện thứ hai): 100. Giá trị % ức chế được tính so với đối chứng không dùng hợp chất (chỉ dùng DMSO) và “đối chứng không ERa”. Việc làm phù hợp đường cong và tính toán IC₅₀ được tiến hành sử dụng phần mềm Genedata Screener.

Ví dụ 905: Hiệu lực trên mô hình chuột ghép u khác loại *in vivo*

Chuột nhắt: Chuột cái thiếu hụt miễn dịch hỗn hợp trầm trọng (Fox Chase SCID®, C. B-17/IcrHsd, Harlan) hoặc chuột nhắt trụi lông (Taconic Farms, Harlan) từ

8 đến 9 tuần tuổi và có khoảng BW từ 15,1 đến 21,4 g vào Ngày 0 của nghiên cứu. Các con chuột này được cho uống nước theo nhu cầu (thẩm thấu ngược, nồng độ Cl là 1 phần triệu) và thức ăn thí nghiệm Lab Diet® được cải biến và chiếu xạ bằng NIH 31 bao gồm 18,0% protein thô, 5,0% chất béo thô, và 5,0% chất xơ thô. Các con chuột này được nhốt trong lồng nuôi nhốt dùng trong phòng thí nghiệm được chiếu xạ có tên ALPHA-Dri® bed-o'cobs® trong các buồng siêu nhỏ biệt lập yên tĩnh trong chu kỳ 12 giờ chiếu sáng ở 21–22°C (70–72°F) và độ ẩm 40–60%. PRC đặc biệt phù hợp với các khuyến cáo của bộ sách hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm liên quan đến việc nuôi nhốt, trông nom, quy trình mổ, cho ăn, và điều chỉnh dịch, và chăm sóc thú y. Chương trình chăm sóc và sử dụng động vật ở PRC được chính thức công nhận bởi Hiệp hội quốc tế về đánh giá và công nhận việc chăm sóc động vật thử nghiệm (Association for Assessment và Accreditation of Laboratory Animal Care International - AAALAC), để đảm bảo phù hợp với các tiêu chuẩn đã được chấp nhận đối với việc chăm sóc và sử dụng động vật thử nghiệm.

Cấy ghép u: Mảnh ghép khác loại được kích khởi bằng các tế bào ung thư. Các tế bào này được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 bổ sung 10% huyền thanh bào thai bò, 2 mM glutamin, 100 đơn vị/mL penixilin, 100 µg/mL streptomycin sulfat và 25 µg/mL gentamixin. Các tế bào này được thu hoạch ở giai đoạn phát triển theo hàm số mũ và tái tạo huyền phù trong nước muối đệm phosphat (PBS) ở nồng độ 5×10^6 hoặc 10×10^6 tế bào/mL phụ thuộc vào thời gian nhân lên của dòng tế bào này. Các tế bào u được cấy dưới da vào bên mạn sườn phải, và sự phát triển của u được theo dõi bằng kích thước trung bình của u đạt tới mức mong muốn là từ 100 đến 150 mm³. 21 ngày sau khi cấy u, được ký hiệu là Ngày 0 của nghiên cứu, các con chuột này được chia thành bốn nhóm, mỗi nhóm gồm 10 con với kích thước của u trên từng con là 75–172 mm³ và thể tích u trung bình cho cả nhóm là 120–121 mm³ (xem phụ lục A). Thể tích được tính sử dụng công thức:

Thể tích u (mm³) = $(w^2 \times l)/2$, trong đó w = chiều rộng và l = chiều dài của u tính bằng mm. Trọng lượng u có thể được ước tính với giả sử rằng 1 mg tương đương thể tích u là 1 mm³.

Chất trị liệu: Các hợp chất là chất điều biến thụ thể estrogen và chất dùng trong hóa trị liệu thường thu được ở dạng bột khô, được bảo quản ở nhiệt độ phòng, và tránh ánh sáng. Liều được chất được chuẩn bị hằng tuần trong 0,5% methylxenuloza: 0,2%

Tween 80 trong nước đã loại ion (“Chất dẫn thuốc”) và bảo quản ở 4°C. Chất dẫn thuốc (+) là dung môi/đệm có etynyl estradiol (etynyl estradiol, EE2) ở 0,1 mg/kg. Chất dẫn thuốc (-) dung môi/đệm có etynyl estradiol. Liều hợp chất được pha chế để dùng hằng ngày bằng cách pha loãng một phân ước của dung dịch gốc bằng nước muối vô trùng (0,9% NaCl). Tất cả các liều dùng đều được pha chế theo công thức để phân phối liều đã thông báo tính bằng mg/kg trong thể tích 0,2 mL/20 g cân nặng (10 mL/kg).

Điều trị: Tất cả các liều được chia tỷ lệ theo cân nặng của cơ thể của từng động vật và được cung cấp theo đường dùng được dự định.

Điểm kiểm tra: Thể tích u được đo theo hai chiều (chiều dài và chiều rộng), sử dụng thước kẹp Ultra Cal IV (Model 54 10 111; Fred V. Fowler Company), như sau: thể tích u (mm^3) = (chiều dài x chiều rộng²) × 0,5 và được phân tích sử dụng chương trình Excel, phiên bản 11.2 (Microsoft Corporation). Phương pháp mô hình hóa hiệu quả kết hợp tuyến tính (linear mixed effect - LME) được sử dụng để phân tích giá trị đo thể tích u bị lặp lại từ cùng một động vật theo thời gian (Pinheiro J, et al. nlme: linear and nonlinear mixed effects models. R package version 3.1 92.2009; Tan N, et al. Clin. Cancer Res, 2011;17(6):1394–1404). Phương pháp này tập trung vào cả các giá trị đo được lặp lại và các giá trị giảm vừa phải do các động vật bị chết do không điều trị trước khi kết thúc nghiên cứu. Đường cong hồi quy bậc ba được sử dụng để làm phù hợp profin không tuyến tính với khoảng thời gian tạo ra thể tích u log2 ở mỗi mức liều. Profin không tuyến tính này sau đó có liên quan đến liều trong mô hình hỗn hợp. Mức độ ức chế sự phát triển của u dưới dạng % đối chứng chỉ xử lý bằng chất dẫn thuốc (% TGI) được tính toán là % diện tích dưới đường cong (AUC) đã làm phù hợp cho nhóm sử dụng liều tương ứng theo ngày so với chất dẫn thuốc, sử dụng công thức sau đây: $\% \text{TGI} = 100 \times (1 - \text{AUC}_{\text{liều}} / \text{AUC}_{\text{chất dẫn}})$. Sử dụng công thức này, giá trị TGI bằng 100% thể hiện tác dụng kìm hãm u, giá trị TGI > 1% nhưng < 100% thể hiện sự phát triển của u bị chậm lại, và giá trị TGI > 100% thể hiện u bị thoái lui. Đáp ứng một phần (Partial response - PR) cho động vật được xác định là u bị thoái lui > 50% nhưng < 100% so với thể tích u ban đầu. Đáp ứng hoàn toàn (Complete response - CR) được xác định là u bị thoái lui 100% (nghĩa là, không thấy u nữa) vào ngày bất kỳ của nghiên cứu.

Độc tính: Các động vật được cân hằng ngày trong 5 ngày đầu của nghiên cứu và hai lần một tuần vào các ngày sau đó. Cân nặng của cơ thể động vật được xác định sử dụng cân Adventurer Pro® AV812 (Ohaus Corporation). % thay đổi cân nặng được tính như sau: thay đổi cân nặng (%) = $[(\text{cân nặng}_{\text{ngày mới}} - \text{cân nặng}_{\text{ngày 0}}) / \text{cân nặng}_{\text{ngày 0}}] \times 100$. Các con chuột được quan sát hằng ngày các dấu hiệu rõ ràng về các tác dụng phụ bất lợi bất kỳ liên quan đến việc điều trị, và các dấu hiệu lâm sàng cho thấy độc tính được ghi lại khi quan sát. Độc tính chấp nhận được được xác định là mức giảm cân nặng trung bình cho nhóm (BW) nhỏ hơn 20% trong nghiên cứu và không nhiều hơn một con chuột bị chết liên quan đến việc điều trị (TR) trong số 10 con chuột được điều trị. Chế độ dùng bất kỳ mà tạo ra độc tính cao hơn được coi là lớn hơn liều dung nhận tối đa (maximum tolerated dose - MTD). Chuột chết được phân loại là TR nếu tác dụng phụ khi điều trị có góp phần gây chết như được thể hiện bằng các dấu hiệu lâm sàng và/hoặc khi mổ tử thi, hoặc có thể cũng được phân loại làm TR nếu do nguyên nhân chưa biết trong giai đoạn dùng hoặc trong vòng 10 ngày khi dùng lần cuối. Chuột chết được phân loại là NTR nếu không có bằng chứng cho thấy chuột bị chết liên quan đến các tác dụng phụ khi điều trị.

Mô hình ung thư vú do mảnh ghép khác loại In-vivo; (MCF-7; nhạy với Tamoxifen): Các viên lăng giải phóng theo thời gian chứa 0,72 mg 17- β Estradiol được cấy dưới da vào chuột nu/nu. Các tế bào MCF-7 được sinh trưởng trong RPMI chứa 10% FBS ở 5% CO₂, 37°C. Các tế bào được trysin hóa được tạo viên lăng và tái tạo huyền phù trong 50% RPMI (không chứa huyết thanh) và 50% Matrigel ở 1×10^7 tế bào/mL. Các tế bào MCF-7 được tiêm dưới da (100 μ L/động vật) vào sườn phải 2-3 ngày sau khi cấy ghép viên lăng. Thể tích u (chiều dài x chiều rộng²/2) được theo dõi hai lần một tuần. Khi kích thước u trung bình đạt đến $\sim 200 \text{ mm}^3$, các con chuột được chia nhóm ngẫu nhiên và được bắt đầu điều trị. Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất hằng ngày trong 4 ngày. Thể tích u và cân nặng cơ thể được theo dõi hai lần một tuần trong toàn bộ nghiên cứu.

Mô hình ung thư vú do ghép khác loại In-vivo; (mô hình kháng Tamoxifen): Chuột cái nu/nu (bằng các viên lăng bổ sung 17- β Estradiol; 0,72mg; giải phóng chậm trong 60 ngày) mang u MCF-7 (thể tích u trung bình 200 mm^3) được điều trị bằng tamoxifen (xitrat) thông qua ống thông đường miệng. Thể tích u (chiều dài x chiều rộng²/2) và cân nặng cơ thể được theo dõi hai lần một tuần. Sau khi xuất hiện đáp ứng

kháng u đáng kể trong đó kích thước u giữ ổn định, sự phát triển rõ ràng của u đầu tiên được quan sát vào sau gần 100 ngày điều trị. Vào ngày 120 của quá trình điều trị, tăng liều dùng tamoxifen. Các u phát triển nhanh chóng dường như kháng tamoxifen và được lựa chọn để cấy chuyển *in vivo* vào các động vật chủ mới. Các mảnh u ($\sim 100\text{mm}^3/\text{động vật}$) từ các u kháng tamoxifen được cấy ghép dưới da vào mạn sườn phải của chuột cái nu/nu (bằng các viên lể 17- β Estradiol (0,72mg; giải phóng chậm trong 60 ngày)). Các u đã cấy chuyển được giữ trong điều kiện chọn lọc Tamoxifen không đổi, và thể tích u (chiều dài x chiều rộng²/2) được theo dõi hàng tuần. Khi thể tích u đạt $\sim 150\text{-}250\text{ mm}^3$, các động vật này được phân ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị (thể tích u trung bình 200 mm^3) và việc điều trị bằng tamoxifen kết thúc. Các động vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất hằng ngày trong 4 tuần. Thể tích u và cân nặng cơ thể được theo dõi hai lần mỗi tuần trong suốt thời gian nghiên cứu.

Ví dụ 906 Thử nghiệm xác định trọng lượng ước của tử cung ở chuột chưa trưởng thành

Các con chuột cái chưa trưởng thành CD-IGS (21 ngày tuổi khi tiếp nhận) được điều trị trong 3 ngày. Các con chuột này được dùng theo liều hằng ngày trong 3 ngày. Đối với chế độ đối kháng, chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử được dùng qua đường miệng thông qua ống thông dạ dày, sau 15 phút, dùng một liều dùng qua đường của etynyl estradiol là 0,1 mg/kg. Đối với chế độ chủ vận, chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử được dùng qua đường miệng thông qua ống thông dạ dày. Vào ngày thứ tư, 24 giờ sau khi dùng, huyết tương được thu gom để phân tích được động học. Ngày sau khi thu gom huyết tương, các con chuột này bị giết, buồng trứng và tử cung được lấy ra và cân lên.

Tử cung và buồng trứng từ 2 con chuột trong mỗi nhóm được cố định trong formalin được đệm trung tính 10% và nhúng trong parafin, cắt lát và nhuộm màu H&E (SDPath). Các mô sau khi nhuộm màu được phân tích và đọc kết quả bởi các chuyên gia bệnh học có chứng chỉ. Tử cung và buồng trứng từ 4 con trong mỗi nhóm được làm đông lạnh nhanh trong N₂ lỏng để phân tích mức độ phiên mã, xét nghiệm một tập hợp gen đã chọn được điều biến bởi thụ thể estrogen.

Các con chuột được điều trị bằng các hợp chất có công thức I (1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)oxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-

2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **101** và (1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-(2-(3-(flometyl)azetidin-1-yl)etoxy)phenyl)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol **102**, tamoxifen, fulvestrant, AZD9496 (WO 2014/191726, Ví dụ 1, trang 74; US 9155727), và hai đối chứng: chất dẫn thuốc và chất dẫn thuốc + etynyl estradiol (EE). Tất cả các hợp chất đều được dùng theo liều qua đường miệng, QDx3. Tỷ lệ giữa trọng lượng ướt của tử cung (Uterine Wet Weight - UWW): cân nặng cơ thể (Body Weight) được tính toán. Chiều cao trung bình của màng trong dạ con trong mặt cắt ngang của tử cung được xác định bằng phương pháp mô học. Chiều cao của tế bào màng trong dạ con được xác định từ màng đáy đến bề mặt đỉnh (màng đáy) sử dụng kính soi ở độ phóng đại gấp 20 lần. Tránh các diện tích cắt chéo. Trong thử nghiệm UWW cài đặt ở chế độ chủ vận, các hợp chất có công thức I **101** và **102** là các chất đối kháng, trong khi đó AZD9496 là chất chủ vận một phần.

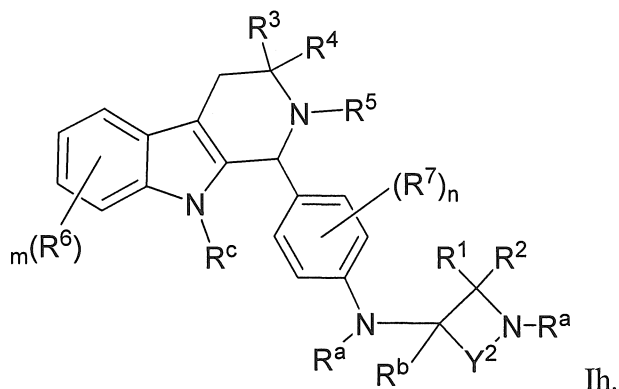
Ví dụ 907 Thử nghiệm xác định trọng lượng ướt của tử cung chuột trưởng thành sau 10 ngày

Chuột cái CD-IGS được mua (69 ngày tuổi, Charles River Laboratories) và chia thành các nhóm. Nhóm 1 được phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng tại nơi cung cấp (Charles River Laboratories) ở 60 ngày tuổi và nghiên cứu bắt đầu 2 tuần sau khi phẫu thuật, trong khi buồng trứng của các con chuột ở nhóm 2-8 vẫn còn nguyên. Chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử được dùng qua đường miệng trong 10 ngày. Hai giờ sau khi dùng lần thứ 10 và lần cuối, tiến hành chọc tim và lấy huyết thanh để phân tích được động học và phân tích estradiol. Ngay sau khi thu gom huyết thanh, các con chuột bị giết và lấy tử cung và buồng trứng ra và cân lên.

Mặc dù sáng chế được mô tả chi tiết ở một mức độ nào đó thông qua việc lấy ví dụ để minh họa và lấy ví dụ để giúp hiểu rõ hơn tuy nhiên phần mô tả và phần ví dụ nêu trên không nên được coi là để giới hạn phạm vi của sáng chế. Phần mô tả tất cả các patent và tài liệu khoa học được trích dẫn ở đây được kết hợp toàn bộ nội dung bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Ih:



hoặc chất đồng phân lập thể, các chất hỗ biến, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Y^2 là $-(CH_2)-$;

R^a được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, propargyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và C_3 - C_6 heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^b độc lập được chọn từ H, $-O(C_1$ - C_3 alkyl), C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, propargyl, $-(C_1$ - C_6 alkylidyl)-(C_3 - C_6 xycloalkyl), C_3 - C_6 xycloalkyl, và C_3 - C_6 heteroxyclyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^c được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, allyl, propargyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 , và SO_2CH_3 ;

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-CO_2H$, $-COCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C(CH_3)_3$, $-COCH(OH)CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CONH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-N(CH_3)COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NO_2$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-$

OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R⁵ được chọn từ H, C₁-C₉ alkyl, C₃-C₉ xycloalkyl, dị vòng C₃-C₉, C₆-C₉ aryl, C₆-C₉ heteroaryl, -(C₁-C₆alkyldiyl)-(C₃-C₉xycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyldiyl)-(dị vòng C₃-C₉), C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a, và SO₂NR^a, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều trong số halogen, CN, OR^a, N(R^a)₂, C₁-C₉ alkyl, C₃-C₉ xycloalkyl, dị vòng C₃-C₉, C₆-C₉ aryl, C₆-C₉ heteroaryl, C(O)R^b, C(O)NR^a, SO₂R^a, và SO₂NR^a;

R⁶ được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

R⁷ là F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H,

xyclopropyl, xyclopropylamit, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino;

m được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4; và

n được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

trong đó alkylidiyl, arylidiyl, carboxyclyldiyl, heteroxyclyldiyl, và heteroaryldiyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHSO₂CH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, xyclopropyl, xyclopropylamit, xyclobutyl, oxetanyl, azetidiny, 1-metylazetidin-3-yl)oxy, N-metyl-N-oxetan-3-ylamino, azetidin-1-ylmetyl, benzyloxyphenyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl-metanon, piperazin-1-yl, morpholinometyl, morpholino-metanon, và morpholino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^c là H.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ và R² là H.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là H, và R⁴ là -CH₃.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R⁵ là C₁-C₆ floalkyl.
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m bằng 0.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido [3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-

tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-methylpropan-1-ol;

(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol;

(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(2-fluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol;

(R)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol;

(S)-2-fluoro-3-((1R,3R)-1-(4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-methylpropan-1-ol;

N-(3,5-difluoro-4-((1R,3R)-3-methyl-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-amine;

1-(3-fluoropropyl)-N-[4-[(1R,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl] azetidin-3-amine;

N-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl]-1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-amine;

1-(3-fluoropropyl)-N-[4-[(1S,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl] azetidin-3-amine;

N-[3,5-difluoro-4-[(1S,3R)-3-methyl-2-methylsulfonyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]phenyl]-1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-amine;

3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoropropan-1-ol;

Axit (2R)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropanoic;

3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol;

3-((1S,3S)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-fluoro-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol;

Axit (2S)-3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2-methylpropanoic;

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-6-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1S,3S)-6-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

Axit 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-dimetylpropanoic;

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-6-flo-3-metyl-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1S,3S)-6-flo-3-metyl-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(4-((1R,3R)-2-(2,2-difloetyl)-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-diflophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(4-((1S,3S)-2-(2,2-difloetyl)-6-flo-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-diflophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-7-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1S,3S)-7-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-2-(2-flo-2-metylpropyl)-3-metyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)-N-metylazetidin-3-amin;

(R)-N-(4-(2-(2,2-difloetyl)-3,3-dimetyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-

diflophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

(S)-N-(4-(2-(2,2-difloetyl)-3,3-dimetyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)-3,5-diflophenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-5-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1S,3S)-5-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1S,3S)-8-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-8-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;

(S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

(R)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;

3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;

3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-5-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;

(R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-(hydroxymetyl)propannitril;

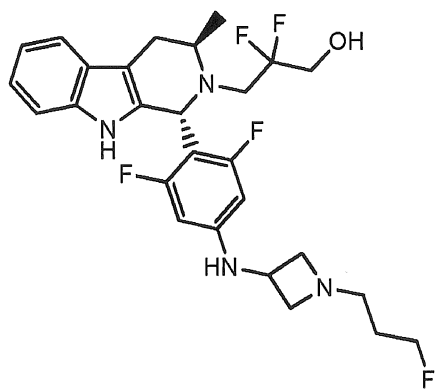
(S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2-flo-2-(hydroxymetyl)propannitril;

(R)-3-(1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;

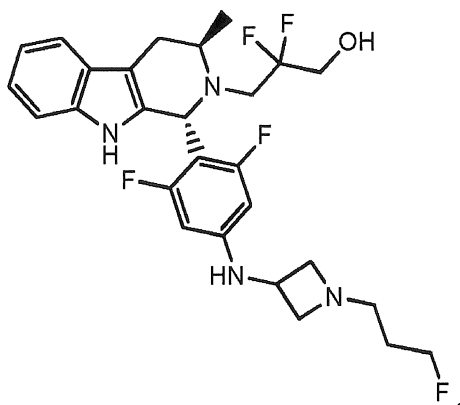
- (S)-3-(1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-3,3-dimetyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;
- 3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-8-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-8-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;
- 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;
- 3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-7-flo-3-metyl-3,4-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2(9H)-yl)-2,2-diflopropan-1-ol;
- N-[4-[(1R,3R)-2-(2,2-difloetyl)-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-1-yl]-3,5-diflophenyl]-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin;
- (R)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;
- (S)-3-((1S,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;
- (S)-3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol;
- (R)-3-((1R,3S)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2-flo-2-metylpropan-1-ol.

8. Hợp chất có công thức 1h theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức 1h là 3-[(1R,3R)-1-[2,6-diflo-4-[[1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-diflo-propan-1-ol hoặc muối được dụng của nó:

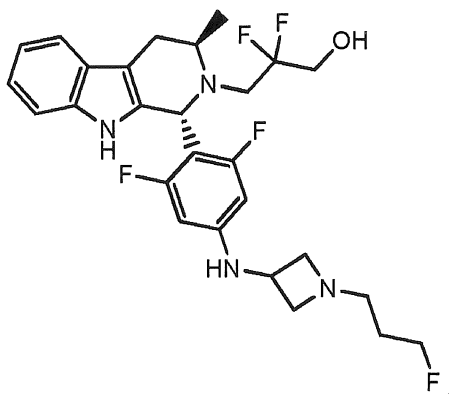
27928



9. Hợp chất có công thức Ih theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức Ih là 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoro-propan-1-ol:

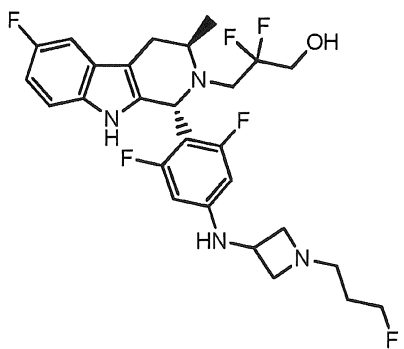


10. Muối được dụng của hợp chất có công thức Ih theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức Ih là 3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluoro-4-[[1-(3-fluoropropyl)azetidin-3-yl]amino]phenyl]-3-methyl-1,3,4,9-tetrahydropyrido[3,4-b]indol-2-yl]-2,2-difluoro-propan-1-ol:

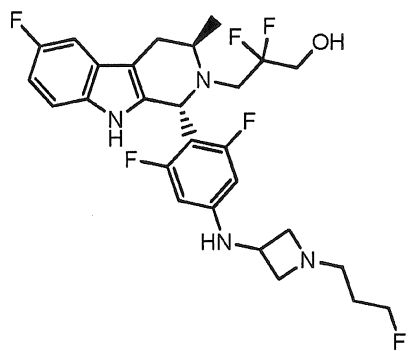


11. Hợp chất có công thức Ih theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có

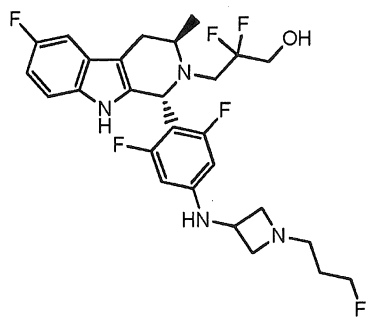
công thức 1h là 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol hoặc muối được dụng của nó:



12. Hợp chất có công thức 1h theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1h là 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol:

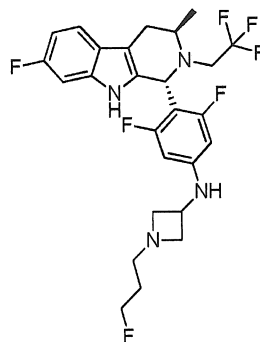


13. Muối được dụng của hợp chất có công thức 1h theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1h là 3-((1R,3R)-1-(2,6-diflo-4-((1-(3-flopropyl)azetidin-3-yl)amino)phenyl)-6-flo-3-metyl-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-diflopropan-1-ol:

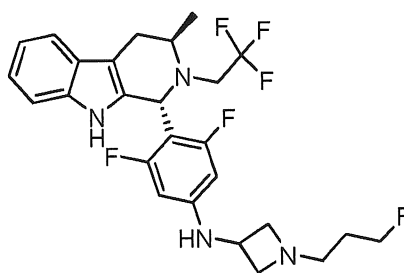


14. Hợp chất có công thức 1h theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức 1h là N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-7-flo-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-

pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin hoặc muối được dụng của nó:



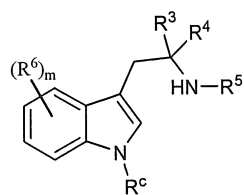
15. Hợp chất có công thức Ih theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức Ih là N-(3,5-diflo-4-((1R,3R)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)phenyl)-1-(3-flopropyl)azetidin-3-amin hoặc muối được dụng của nó:



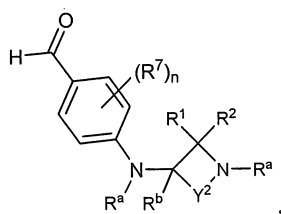
16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và tá dược được dụng.

17. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (Ih) theo điểm 1, hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó, quy trình này bao gồm các bước:

đóng vòng hợp chất có công thức (3)

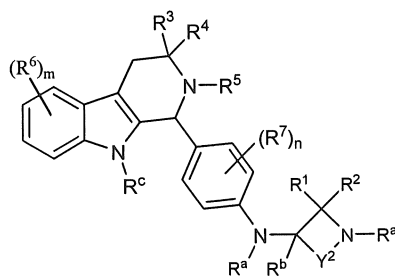


(3)



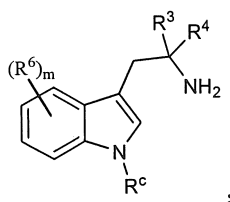
với hợp chất có công thức

bằng cách đó tạo thành hợp chất có công thức (Ih)



(Ih).

18. Quy trình theo điểm 17, trong đó hợp chất có công thức (3) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (11):



(11)

(i) phản ứng với $X-R^5$, trong đó X là I, Br, hoặc -OTf;

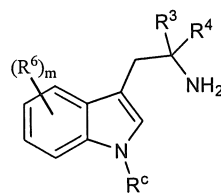
(ii) phản ứng với axyl clorua có công thức $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$; hoặc

(iii) phản ứng với sulfonyl clorua có công thức $\text{Cl}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^5$, hoặc

(iv) bằng cách amin hóa khử với aldehyt hoặc keton.

19. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (Ih) theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(a) cho hợp chất có công thức (11):



(11)

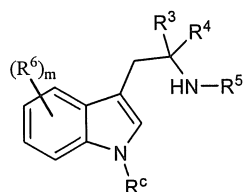
(i) phản ứng với hợp chất có công thức $X-R^5$, trong đó X là I, Br, hoặc -OTf;

(ii) phản ứng với axyl clorua có công thức $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$; hoặc

(iii) phản ứng với sulfonyl clorua có công thức $\text{O}=\text{S}(=\text{O})-\text{Cl}-\text{R}^5$; hoặc

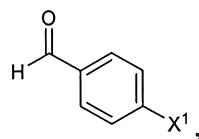
(iv) bằng cách amin hóa khử bằng aldehyt hoặc keton,

để tạo ra hợp chất có công thức (3):

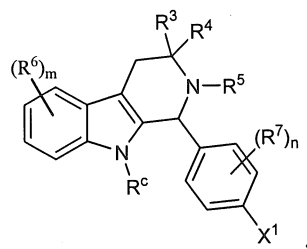


(3);

(b) đóng vòng hợp chất có công thức (3) với hợp chất có công thức:



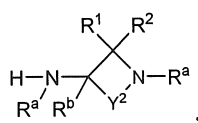
để tạo ra hợp chất có công thức (13):



(13)

trong đó X^1 là I hoặc Br; và

(c) cho hợp chất có công thức (13) phản ứng với hợp chất có công thức:



27928

để tạo ra hợp chất có công thức (Ih):

