



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029423

(51)⁷ C07D 401/14; A61P 35/00; C07D 251/18; C07D 401/04; C07D 417/14; C07D 403/12; C07D 417/12; A61K 31/53; C07D 401/12 (13) B

(21) 1-2016-00488

(22) 10/07/2014

(86) PCT/US2014/046204 10/07/2014

(87) WO 2015/006592 15/01/2015

(30) 61/845,352 11/07/2013 US

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/05/2016 338A

(73) AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)

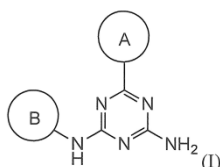
88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, United States of America

(72) TRAVINS, Jeremy (US); UTLEY, Luke (US).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D&N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT N,6-BIS(ARYL HOẶC HETEROARYL)-1,3,5-TRIAZIN-2,4-DIAMIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ THỂ ĐỘT BIẾN ISOXITRAT DEHYDROGENAZA 2 (IDH2) ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57)



Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó vòng A và vòng B độc lập với nhau là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Hợp chất này dùng làm chất ức chế thể đột biến isoxitrat dehydrogenaza 2 (IDH2) hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất N,6-Bis(aryl hoặc heteroaryl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin dùng làm chất ức chế thể đột biến isoxitrat dehydrogenaza 2 (IDH2) hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isoxitrat dehydrogenaza (IDH) xúc tác phản ứng khử carboxyl oxi hóa isoxitrat thành 2-oxoglutarat (*tức là*, α -ketoglutarat). Các enzym này thuộc hai phân lớp khác nhau, một phân lớp sử dụng NAD(+) làm chất nhận điện tử và phân lớp còn lại sử dụng NADP(+). Năm isoxitrat dehydrogenaza đã được báo cáo: ba isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NAD(+), các enzym này có trong chất nền ty thể, và hai isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+), một trong hai enzym này có trong ty thể và enzym còn lại có chủ yếu trong phần bào tan. Mỗi isozym phụ thuộc NADP(+) là homodime.

IDH2 (isoxitrat dehydrogenaza 2 (NADP+), ty thể) còn được biết là IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; hoặc mNADP-IDH. Protein được mã hóa bởi gen này là isoxitrat dehydrogenaza phụ thuộc NADP(+) được tìm thấy trong ty thể. Protein này đóng vai trò trong quá trình chuyển hóa trung gian và tạo ra năng lượng. Protein này có thể liên kết hoặc tương tác một cách chặt chẽ với phức pyruvat dehydrogenaza. Gen IDH2 của người mã hóa protein gồm 452 axit amin. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH2 có thể được tìm thấy theo các số truy cập trên GenBank lần lượt là NM_002168.2 và NP_002159.2. Trình tự nucleotit và trình tự axit amin của IDH2 của người cũng được mô tả trong, ví dụ, Huh et al., được nộp (tháng 11 năm 1992) vào các cơ sở dữ liệu EMBL/GenBank/DDBJ; và ThemgC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

IDH2 không đột biến, ví dụ, kiểu dại, xúc tác phản ứng khử carboxyl oxi hóa isoxitrat thành α -ketoglutarat (α -KG) nhờ đó khử NAD^+ (NADP^+) thành NADH (NADPH), ví dụ, theo phản ứng thuận:

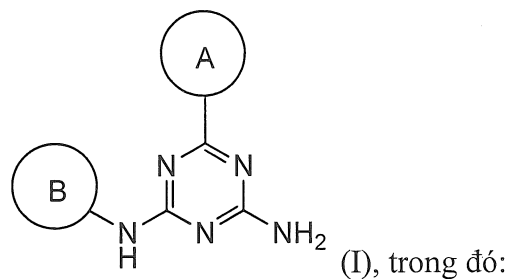


Phát hiện ra rằng các đột biến IDH2 có trong một số tế bào ung thư tạo ra khả năng mới của enzym để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat (2HG). 2HG không được tạo ra bởi IDH2 kiểu dại. Việc tạo ra 2HG được cho là góp phần vào sự hình thành và phát triển bệnh ung thư (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

Do đó, việc ức chế IDH2 đột biến và hoạt tính tạo khối u của nó là phương pháp điều trị bệnh ung thư tiềm năng. Do đó, có nhu cầu về các chất ức chế thể đột biến IDH2 có hoạt tính tạo khối u α hydroxyl.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế;

và

vòng B là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế; trong đó:

- a. vòng A và vòng B không đồng thời là aryl đơn vòng 6 cạnh tùy ý được thế;
- b. nếu vòng A là pyridyl không được thế, thì vòng B không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn độc lập từ methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, Cl, Br, SH, và CF_3 ;
- c. nếu vòng A là heteroaryl 5 cạnh, thì vòng B không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, SO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, etoxy, O-phenyl, CF_3 , OH, và NO_2 ;

d. nếu vòng A là 5-thiazolyl được thế hai lần ở vị trí 2,4, thì vòng B không phải là phenyl được thế;

e. hợp chất này không phải là:

- (1) N^2 -2-pyridinyl-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (2) 6-(6-metoxi-3-pyridinyl)- N^2 -(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (3) 6-(2-metoxi-3-pyridinyl)- N^2 -(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (4) N^2 -(3-clophenyl)-6-(2-clo-4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (5) 3-[[4-[4-amino-6-[(3-clophenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-2-pyridinyl]amino]-1-propanol;
- (6) N-[3-[[4-amino-6-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-4-metylphenyl]- N' -[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-ure;
- (7) $N^4, N^{4'}$ -diphenyl-[2,2'-bi-1,3,5-triazin]-4,4',6,6'-tetramin;
- (8) 6,6'-(2,6-pyridindiy)bis[N-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin; hoặc
- (9) 6,6'-(2,3-pyrazinediy)bis[N-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin.

Hợp chất có công thức I hoặc II hoặc như được mô tả trong phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây ức chế IDH2 đột biến, cụ thể là IDH2 đột biến có hoạt tính tạo khối u alpha hydroxyl. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I để điều trị bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự có mặt của IDH2 đột biến.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chi tiết về việc tạo cấu trúc và sắp xếp các thành phần nêu trên trong phần mô tả sau đây hoặc được minh họa trong các hình vẽ không nhằm để giới hạn sáng chế. Các phương án khác và các cách thức khác nhau để thực hiện sáng chế được bao gồm tuyệt đối. Ngoài ra, cách diễn đạt và thuật ngữ được sử dụng ở đây nhằm mục đích mô tả và không nên được hiểu là giới hạn. Việc sử dụng “gồm,” “chứa,” hoặc “có,” “gồm có”, “bao gồm”, và các biến thể của nó ở đây, có nghĩa là bao hàm các hạng mục được liệt kê sau đó và các dạng tương đương của nó cũng như các hạng mục bổ sung.

Định nghĩa

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” chỉ gốc bất kỳ trong số flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ mạch hydrocacbon không no hoặc no hoàn toàn có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Ví dụ, C₁-C₁₂ alkyl chỉ rằng nhóm này có từ 1 đến 12 (bao gồm tất cả) nguyên tử cacbon trong đó. Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ alkyl mà trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkyl trong đó tất cả hydro đã được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkyl). Thuật ngữ “arylalkyl” hoặc “aralkyl” chỉ gốc alkyl trong đó nguyên tử hydro của alkyl được thay thế bằng nhóm aryl. Aralkyl gồm các nhóm trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm aryl. Ví dụ về “arylalkyl” hoặc “aralkyl” bao gồm benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 9-florenyl, benzhydryl, và các nhóm trityl. Thuật ngữ “alkyl” bao gồm “alkenyl” và “alkynyl”.

Thuật ngữ “alkylen” chỉ alkyl hóa trị hai, ví dụ, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- và -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm allyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl và 3-octenyl. Một trong các cacbon liên kết đôi có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế alkenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon và khác biệt ở chỗ có một hoặc nhiều liên kết ba. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propargyl, và 3-hexynyl. Một trong các cacbon liên kết ba có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế alkynyl.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ gốc -O-alkyl. Thuật ngữ “haloalkoxy” chỉ alkoxy trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkoxy trong đó tất cả hydro đã được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkoxy).

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “aryl” chỉ hệ vòng hydrocacbon thơm hoàn toàn một vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Ví dụ về các gốc aryl là phenyl, naphtyl, và antraxenyl. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử bất kỳ trên vòng trong aryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Thuật ngữ “aryl đơn vòng” chỉ hệ vòng

hydrocacbon thơm hoàn toàn một vòng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế không thể tạo ra vòng hai vòng hoặc ba vòng dung hợp.

Thuật ngữ “carboxyclyl” chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Các nhóm carboxyclyl bao gồm hệ vòng no hoàn toàn (ví dụ, xycloalkyl), và hệ vòng no một phần.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm hydrocacbon vòng no, hai vòng, ba vòng hoặc đa vòng có 3 đến 12 cacbon. Nguyên tử bất kỳ trên vòng có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Ví dụ về các gốc xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclohexyl, metylxyclohexyl, adamantyl, và norbornyl.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “heteroaryl” chỉ hệ vòng thơm hoàn toàn đơn vòng 5-8 cạnh, hai vòng 8-12 cạnh, hoặc ba vòng 11-14 cạnh có 1-3 dị nguyên tử nếu là đơn vòng, 1-6 dị nguyên tử nếu là hai vòng, hoặc 1-9 dị nguyên tử nếu là ba vòng, các dị nguyên tử này được chọn từ O, N, hoặc S (hoặc các dạng được oxi hóa như N^+-O^- , $S(O)$ và $S(O)_2$). Thuật ngữ “heteroaryl đơn vòng” chỉ hệ vòng thơm hoàn toàn đơn vòng có 1-3 dị nguyên tử, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế mà không thể tạo ra vòng hai vòng hoặc ba vòng được dung hợp.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” chỉ hệ vòng không thơm, đơn vòng 3-10 cạnh, hai vòng 8-12 cạnh, hoặc ba vòng 11-14 cạnh có 1-3 dị nguyên tử nếu là đơn vòng, 1-6 dị nguyên tử nếu là hai vòng, hoặc 1-9 dị nguyên tử nếu là ba vòng, các dị nguyên tử này được chọn từ O, N, hoặc S (hoặc các dạng được oxi hóa như N^+-O^- , $S(O)$ và $S(O)_2$). Dị nguyên tử có thể tùy ý là điểm gắn của phần tử thế heteroxyclyl. Ví dụ về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, pyrrolinyl, pyrimidinyl, và pyrrolidinyl. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm hệ vòng no hoàn toàn, và hệ vòng no một phần.

Hệ vòng hai vòng và ba vòng chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử và cả vòng thơm và không thơm được xem là các nhóm heteroxyclyl hoặc heteroaryl. Hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl được dung hợp với carboxyclyl hoặc heteroxyclyl và điểm gắn từ hệ vòng với phần còn lại của phân tử là thông qua vòng thơm được xem là các nhóm aryl hoặc heteroaryl, tương ứng. Hệ vòng hai vòng hoặc ba vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl được dung hợp với carboxyclyl hoặc heteroxyclyl và

điểm gắn từ hệ vòng với phần còn lại của phân tử là thông qua vòng không thơm lần lượt được xem là các nhóm carboxyclyl (ví dụ, xycloalkyl) hoặc heteroxyclyl.

Aryl, heteroaryl, carboxyclyl (bao gồm xycloalkyl), và các nhóm heteroxyclyl, riêng lẻ hoặc một phần của nhóm (ví dụ, phần aryl của nhóm aralkyl), tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử có thể thay thế được bằng, trừ khi có qui định khác, phân tử thế được chọn độc lập từ: halo, $-C\equiv N$, C_1 - C_4 alkyl, $=O$, $-OR^b$, $-OR^{b'}$, $-SR^b$, $-SR^{b'}$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-N(R^b)(R^{b'})$, $-N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)(R^{b'})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-N(R^b)(R^b)$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-N(R^b)(R^{b'})$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-N(R^b)(R^{b'})$, $-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(O)-N(R^b)(R^b)$, $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$, $-OR^{b'}$, $R^{b'}$, $-C(O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C(O)R^{b'}$, $-C(O)N(R^{b'})(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^b)$, $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$, $-N(R^b)SO_2(R^b)$, $-SO_2N(R^b)(R^b)$, $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$, và $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$, trong đó phân tử thế alkyl bất kỳ tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, halo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, hoặc $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$;

mỗi R^b được chọn độc lập từ hydro, và $-C_1-C_4$ alkyl; hoặc

hai R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết vào tạo ra heteroxyclyl 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa thêm một dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O; và

mỗi $R^{b'}$ được chọn độc lập từ C_3 - C_7 carboxyclyl, phenyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, trong đó một hoặc nhiều vị trí có thể thế được trên phân tử thế của phenyl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc dị vòng này tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số $-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, $-OH$, $-O-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-O-(C_1-C_4 \text{ floalkyl})$, halo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, hoặc $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$.

Các nhóm heteroxyclyl, hoặc riêng lẻ hoặc là một phần của nhóm, tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử nitơ có thể thế được bất kỳ bằng oxo, $-C_1-C_4$ alkyl, hoặc C_1-C_4 alkyl được thế bởi flo.

Thuật ngữ “được thế” chỉ việc thay thế nguyên tử hydro bằng một nhóm khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các mức 2HG tăng” chỉ mức HG cao hơn 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% hoặc nhiều hơn so với mức có trong đối tượng mà không mang alen IDH2 đột biến. Thuật ngữ “các mức 2HG tăng” có thể chỉ lượng 2HG trong tế bào, trong khối u, trong cơ quan chứa khối u, hoặc trong dịch cơ thể.

Thuật ngữ “dịch cơ thể” bao gồm một hoặc nhiều nhóm trong số dịch màng ối bao quanh bào thai, dịch thể chứa nước, máu (ví dụ, huyết tương trong máu), huyết thanh, dịch não tủy, ráy tai, dịch sữa, Dịch Cowper, tinh dịch nữ, dịch kẽ, bạch huyết, sữa từ vú, dịch nhầy (ví dụ, dịch mũi hoặc đờm dãi), dịch màng phổi, mủ, nước bọt, bã nhờn, tinh dịch, huyết thanh, mồ hôi, nước mắt, nước tiểu, dịch tiết âm đạo, hoặc chất nôn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế” hoặc “ngăn ngừa” bao gồm cả sự ức chế và ngăn ngừa hoàn toàn và một phần. Chất ức chế có thể ức chế hoàn toàn hoặc một phần đích dự kiến.

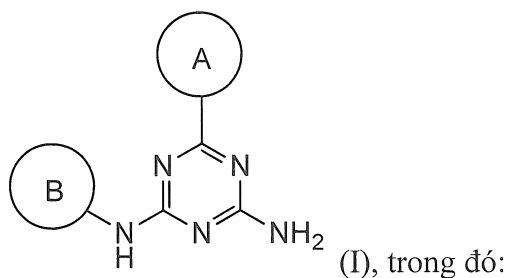
Thuật ngữ “điều trị” chỉ việc làm giảm, ngăn chặn, làm thuyên giảm, làm bớt, làm ngừng, hoặc làm ổn định sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh/rối loạn (ví dụ, bệnh ung thư), làm giảm bớt mức độ trầm trọng của bệnh/rối loạn (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc cải thiện các triệu chứng đi kèm với bệnh/rối loạn này (ví dụ, bệnh ung thư).

Như được sử dụng ở đây, lượng hợp chất có hiệu quả để điều trị rối loạn, hoặc “lượng có hiệu quả chữa bệnh” chỉ lượng hợp chất mà có hiệu quả, khi dùng liều một liều hoặc nhiều liều cho đối tượng, trong xử lý tế bào, hoặc trong chữa bệnh, làm thuyên giảm, làm nhẹ bớt hoặc cải thiện đối tượng mắc rối loạn ngoài mong đợi khi không được điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” nhằm bao gồm người và động vật không phải người. Ví dụ về đối tượng người bao gồm người bệnh (được gọi là bệnh nhân) mắc rối loạn, ví dụ, rối loạn được mô tả ở đây hoặc đối tượng bình thường. Thuật ngữ “đối tượng không phải người” theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm tất cả các động vật có xương , ví dụ, không phải động vật có vú (như gà, lưỡng cư, bò sát) và động vật có vú, như động vật linh trưởng không phải người, vật nuôi trong nhà và/hoặc động vật hữu dụng trong nông nghiệp, ví dụ, cừu, chó, mèo, bò, lợn, v.v..

Các hợp chất

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó:



vòng A là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế;
và

vòng B là aryl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế;
trong đó:

- a. vòng A và vòng B không đồng thời là aryl đơn vòng 6 cạnh tùy ý được thế;
- b. nếu vòng A là pyridyl không được thế, thì vòng B không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn độc lập từ methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, CH(OH)CH₃, Cl, Br, SH, và CF₃;
- c. nếu vòng A là heteroaryl 5 cạnh, thì vòng B không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, methyl, ethyl, t-butyl, methoxy, etoxy, O-phenyl, CF₃, OH, và NO₂;
- d. nếu vòng A là 5-thiazolyl được thế hai lần ở vị trí 2,4, thì vòng B không phải là phenyl được thế;
- e. hợp chất này không phải là:

- (1) N²-2-pyridinyl-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (2) 6-(6-methoxy-3-pyridinyl)-N²-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (3) 6-(2-methoxy-3-pyridinyl)-N²-(4-methylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (4) N²-(3-clophenyl)-6-(2-clo-4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (5) 3-[[4-[4-amino-6-[(3-clophenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-2-pyridinyl]amino]-1-propanol;

- (6) N-[3-[[4-amino-6-(2-methyl-4-pyrimidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-4-methylphenyl]-N'-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-ure;
- (7) N⁴,N^{4'}-diphenyl-[2,2'-bi-1,3,5-triazin]-4,4',6,6'-tetramin;
- (8) 6,6'-(2,6-pyridindiyl)bis[N-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin; hoặc
- (9) 6,6'-(2,3-pyrazinediyl)bis[N-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin.

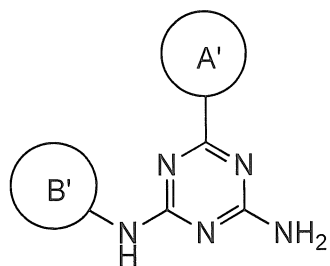
Theo một số phương án, vòng A là aryl đơn vòng 6 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl đơn vòng 5-6 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, vòng A là heteroaryl 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo một số phương án, vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng đến hai phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ haloalkyl, -C₁-C₄ hydroxyalkyl, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkyl), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₄ alkoxy, -NH(C₁-C₄ alkyl), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alkyl), -C(O)-N(C₁-C₄ alkyl)₂, và xyclopropyl tùy ý được thế bằng OH.

Theo một số phương án, vòng A được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, và thiazolyl, trong đó vòng A tùy ý được thế bằng đến hai phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ haloalkyl, -C₁-C₄ hydroxyalkyl, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkyl), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₄ alkoxy, -NH(C₁-C₄ alkyl), -OH, -CN, và -NH₂.

Theo một số phương án, vòng B được chọn từ phenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl, trong đó vòng B tùy ý được thế bằng đến hai phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -C₁-C₄ alkyl, -C₂-C₄ alkynyl, -C₁-C₄ haloalkyl, -C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, -(C₀-C₂ alkylen)-O-C₁-C₄ alkyl, -O-(C₁-C₄ alkylen)-C₃-C₆ xycloalkyl, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkyl), -S(O)₂-NH-(C₃-C₆ xycloalkyl), -S(O)₂-(heteroxyclyl no), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂, -OH, C(O)-O-(C₁-C₄ alkyl), heteroxyclyl no, và -NH₂.

Theo phương án khác, hợp chất là hợp chất có công thức cấu tạo II:



(II), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A' được chọn từ phenyl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, pyridin-3-yl và pyridin-2-yl, trong đó vòng A' tùy ý được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn độc lập từ 1-propenyl, -xyclopropyl-OH, clo, flo, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NH(CH₃), -CN và -N(CH₃)₂; và

vòng B' được chọn từ phenyl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-4-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-5-yl, pyrimidin-5-yl và pyrazol-4-yl, trong đó vòng B' tùy ý được thế bằng một đến hai phần tử thế được chọn độc lập từ halo; -CN; -OH; C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc -OH; -S(O)₂-C₁-C₄ alkyl; -S(O)-C₁-C₄ alkyl; -S(O)₂-NH-C₁-C₄ alkyl; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃; -S(O)₂-N(C₁-C₄ alkyl)₂; -S(O)₂-azetidin-1-yl; -O-C₁-C₄ alkyl; -CH₂-O-CH₃, morpholin-4-yl, xyclopropyl, xyclopropyl-C₁-C₄ alkyl, xyclopropyl-C₁-C₄ alkoxy, xyclopropyl-CN, -S(O)₂-NH-xyclopropyl; -S(O)₂-NH-CH₂-xyclopropyl; -C(O)-C₁-C₄ alkyl, -C(O)-O-CH₃; trong đó:

- vòng A' và vòng B' không đồng thời là aryl đơn vòng 6 cạnh tùy ý được thế;
- nếu vòng A' là pyridyl không được thế, thì vòng B' không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn độc lập từ metyl, etyl, t-butyl, metoxy, CH(OH)CH₃, Cl, Br, SH, và CF₃;
- nếu vòng A' là heteroaryl 5 cạnh, thì vòng B' không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, metyl, etyl, t-butyl, metoxy, etoxy, O-phenyl, CF₃, OH, và NO₂;
- hợp chất này không phải là:

- (1) N^2 -2-pyridinyl-6-(3-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (2) 6-(6-metoxi-3-pyridinyl)- N^2 -(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (3) 6-(2-metoxi-3-pyridinyl)- N^2 -(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (4) N^2 -(3-clophenyl)-6-(2-clo-4-pyridinyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin;
- (5) 3-[[4-[4-amino-6-[(3-clophenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]-2-pyridinyl]amino]-1-propanol;
- (6) N-[3-[[4-amino-6-(2-metyl-4-pyrimidinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-4-metylphenyl]-N'-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-ure;
- (7) $N^4, N^{4'}$ -diphenyl-[2,2'-bi-1,3,5-triazin]-4,4',6,6'-tetramin;
- (8) 6,6'-(2,6-pyridindiy)bis[N-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin; hoặc
- (9) 6,6'-(2,3-pyrazinediy)bis[N-phenyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin.

Theo một số phương án về công thức II, vòng A' được chọn từ 2-clophenyl, 2-flophenyl, 2-metoxiphenyl, 3-hydroxyphenyl, 3-amidophenyl, 3-metylsulfinylphenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 3-(1-metanol)phenyl, 3-methanaminphenyl, 3-metoxi-2-flophenyl, 5-metoxi-2-flophenyl, 3-hydroxy-2-flophenyl, 5-hydroxy-2-flophenyl, 5-hydroxy-3-flophenyl, 3-metanolphenyl, 3,5-dihydroxyphenyl, 3-triflometyl-5-clophenyl, 3-(1-hydroxy-2,2,2-trifloetyl)phenyl, 3-(1-hydroxyetyl)phenyl, 3-(1-hydroxycyclopropyl)phenyl, 3-hydroxymetyl-5-phenol, pyridin-2-yl, 3-flopyridin-2-yl, 3-xyanopyridin-2-yl, 3,6-diflopyridin-2-yl, 3-flo-6-metoxypyridin-2-yl, 3-flo-6-hydroxypyridin-2-yl, 3-flo-6-aminopyridin-2-yl, 4-flo-6-aminopyridin-2-yl, 6-propen-1-ylpyridin-2-yl, 6-prop-1-ylpyridin-2-yl, 6-metylaminopyridin-2-yl, 3-flo-6-triflometylpyridin-2-yl, 4-clo-6-aminopyridin-2-yl, 4-flo-6-aminopyridin-2-yl, 4-clo-6-metoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 2-metoxypyridin-3-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 6-clopyridin-2-yl, 6-triflometylpyridin-2-yl, 6-diflometylpyridin-2-yl, 4-(CH₂OH)-6-triflometyl-pyridin-2-yl, 4-(CH₂OH)-6-clo-pyridin-2-yl, 6-(1,1-difloetyl)-4-flopyridin-2-yl, 4-triflometylpyrimidin-2-yl, 4-aminopyrimidin-2-yl, 6-triflometyl-4-aminopyrimidin-2-yl, 4-triflometyl-6-aminopyrimidin-2-yl, 4-aminopyrimidin-2-yl, 2-aminopyrimidin-4-yl, 2-aminopyrimidin-5-yl, 4,6-diclopyridin-2-yl, 3,5-diclophenyl, 2,6-diflophenyl, 2-

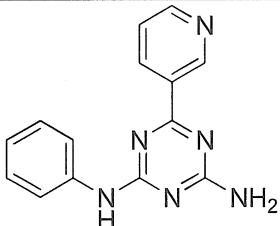
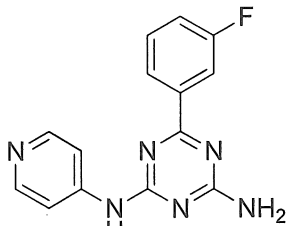
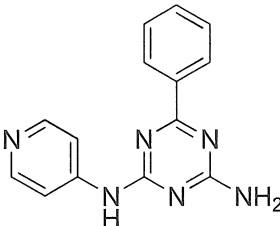
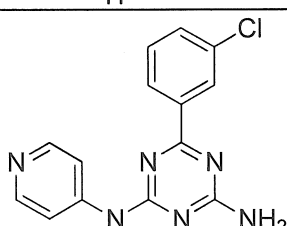
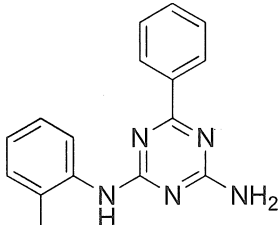
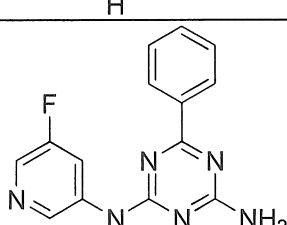
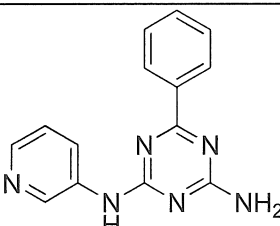
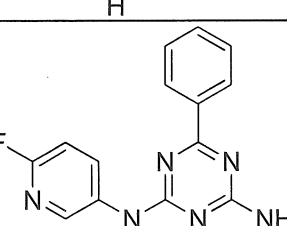
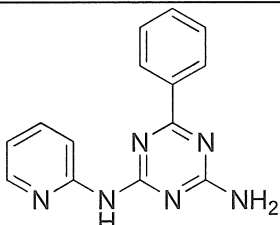
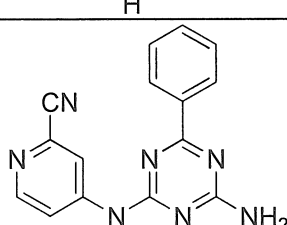
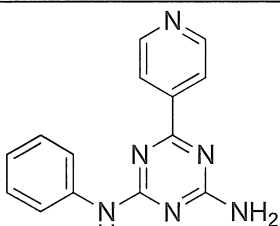
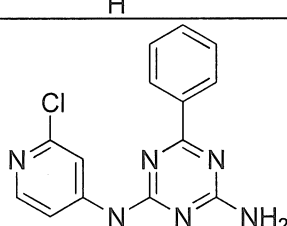
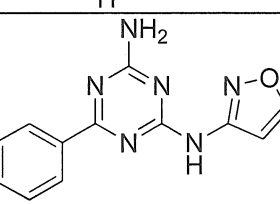
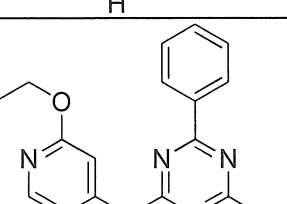
metyloxazol-4-yl, 3-metylisoxazol-5-yl, 4-triflometyl-thiazol-2-yl, 4-metylthiazol-2-yl và phenyl.

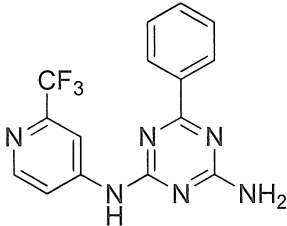
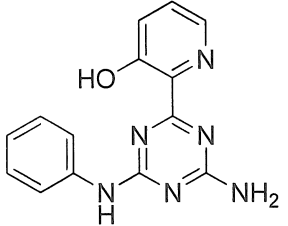
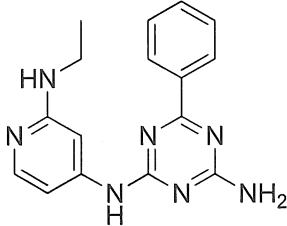
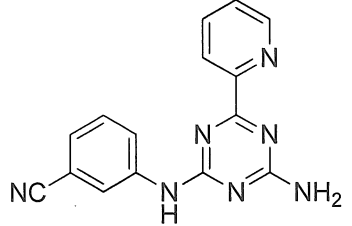
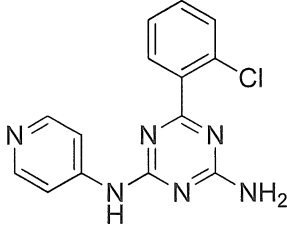
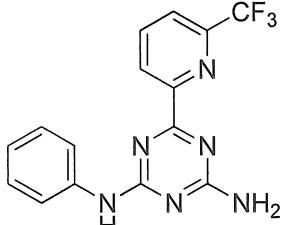
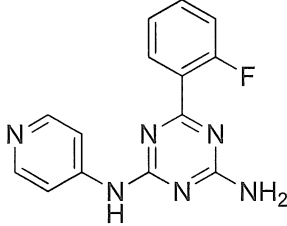
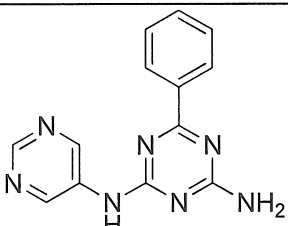
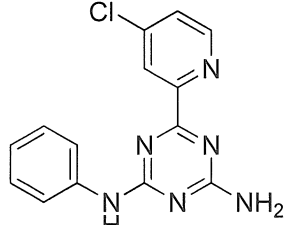
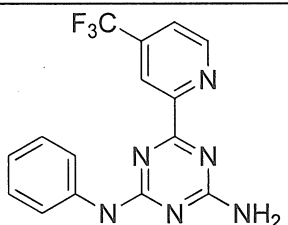
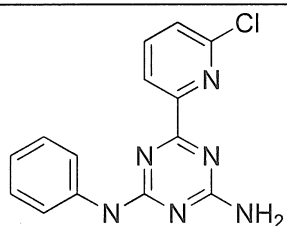
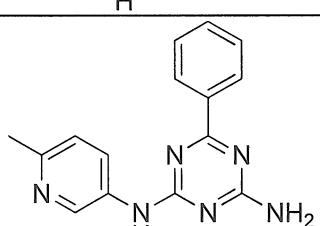
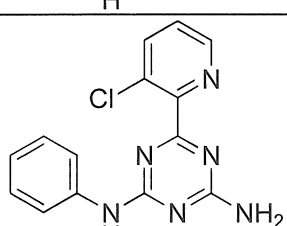
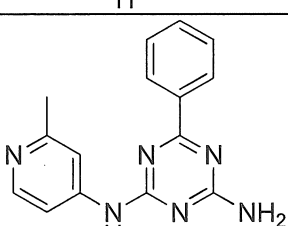
Theo một số phương án về công thức II, vòng B' được chọn từ 2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl, 2-dimetylaminopyridin-4-yl, 3-(2-methoxyetyl)phenyl, 3,5-diflophenyl, 3-clophenyl, 3-xyanometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-(xyclopropylmetyl)phenyl, 3-xyclopropylaminosulfonylphenyl, 3-dimetylaminosulfonylphenyl, 3-etylsulfonylphenyl, 3-flophenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 4-flophenyl, 3-(1-hydroxyisopropyl)phenyl, 3-metylsulfonyl-5-clophenyl, 3-metylsulfonyl-5-flophenyl, 3-(N-2,2,2-trifloetylaminosulfonyl)phenyl, 3-(N-xyclopropyl)benzamid, 5-clopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-4-yl, 5-flopyridin-3-yl, 2-(1-hydroxyisopropyl)pyridin-4-yl, 5-triflomethylpyridin-3-yl, 2-triflometylpyridin-4-yl, 2-diflometylpyridin-4-yl, 2-clopyridin-4-yl, 6-clopyridin-4-yl, 6-xyanopyridin-4-yl, 2-xyanopyridin-4-yl, 6-xyclopropylpyridin-4-yl, 6-etoxypyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl, 2-flopyridin-4-yl, 5,6-diflopyridin-3-yl, 6-flopyridin-4-yl, 6-metylpyridin-4-yl, 2-diflometylpyridin-4-yl, 6-triflometylpyridin-4-yl, 2-(1-metoxycyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-xyclopropylpyridin-4-yl, 2-(propan-1-one)pyridin-4-yl, 2-(1-metylxcyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-(1-xyanoxycyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-(1-xyanoisopropyl)pyridin-4-yl, isoxazol-4-yl, phenyl, pyridin-4-yl, picolinat-2-yl, pyrimidin-5-yl, 1-propylpyrazol-4-yl, 6-metylpyridazin-4-yl, và thiazol-5-yl.

Các phương án khác được đề xuất ở đây bao gồm tổ hợp của một hoặc nhiều phương án trong số các phương án cụ thể được đề cập trên đây.

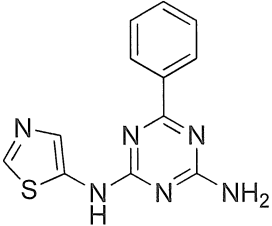
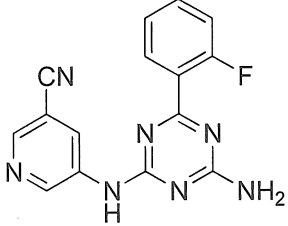
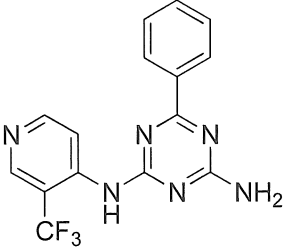
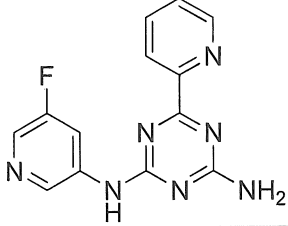
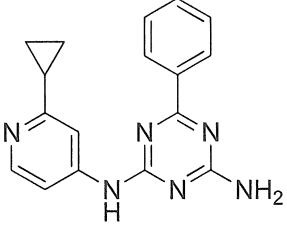
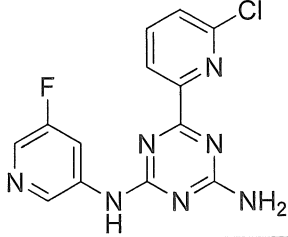
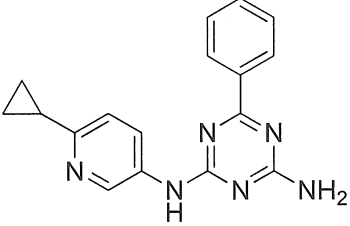
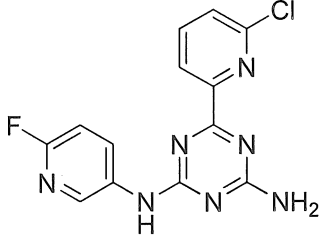
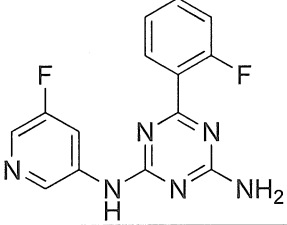
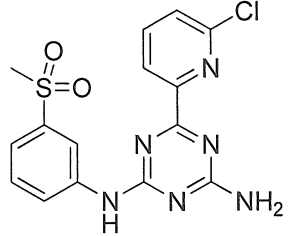
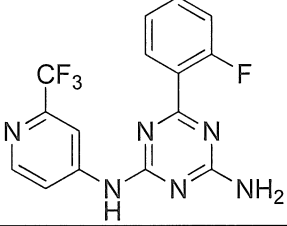
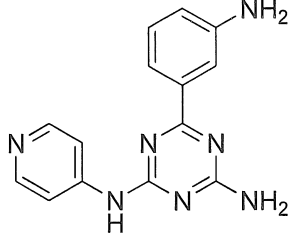
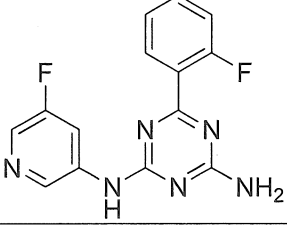
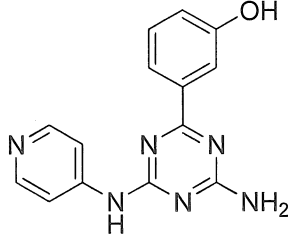
Theo phương án khác, hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu trong bảng 1, dưới đây.

Bảng 1. Các hợp chất đại diện

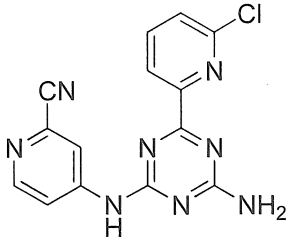
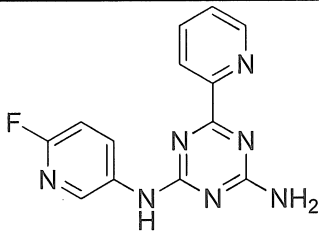
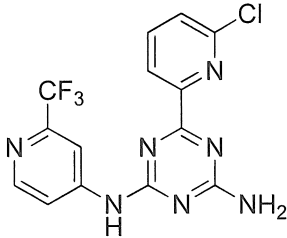
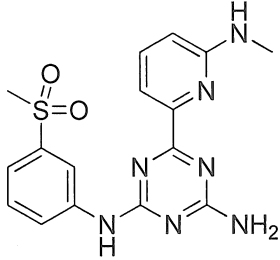
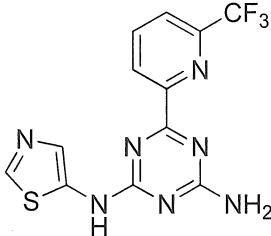
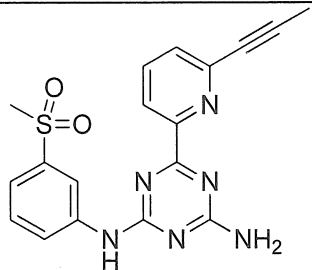
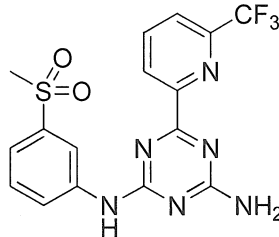
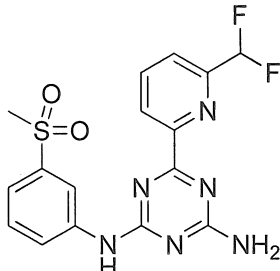
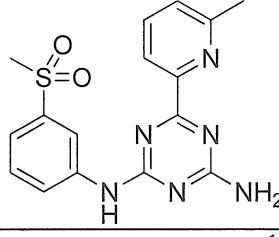
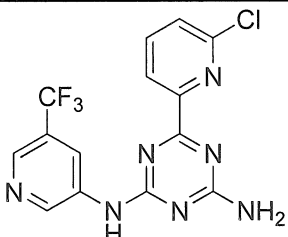
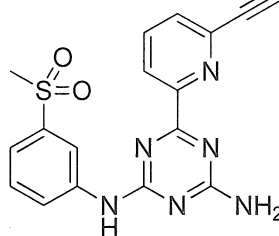
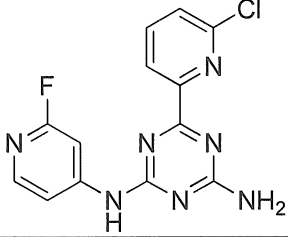
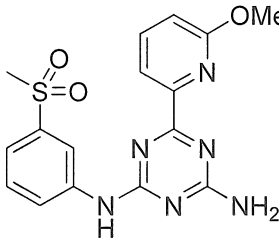
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
114		184	
129		185	
147		193	
154		196	
155		197	
156		199	
169		200	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
202		231	
224		246	
226		247	
227		266	
228		270	
229		281	
230		288	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
289		302	
290		303	
292		308	
293		309	
298		310	
299		311	
301		312	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
313		321	
314		322	
315		323	
316		325	
318		326	
319		327	
320		328	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
329		343	
330		344	
331		345	
332		346	
334		350	
337		353	
340		354	

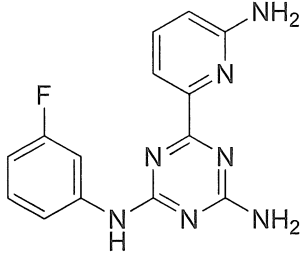
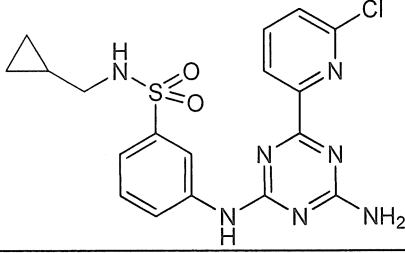
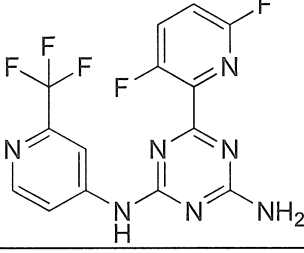
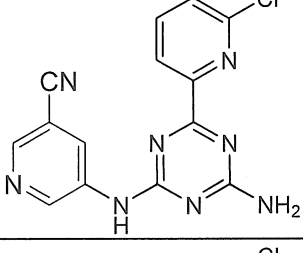
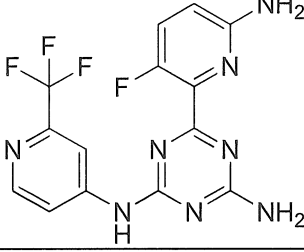
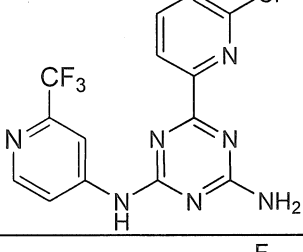
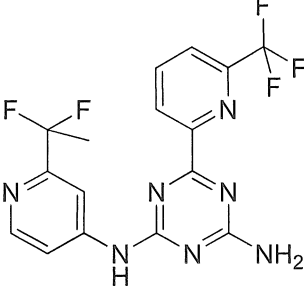
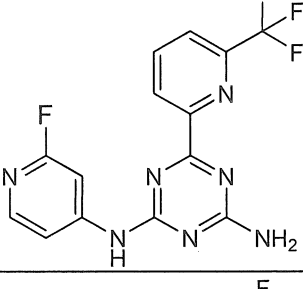
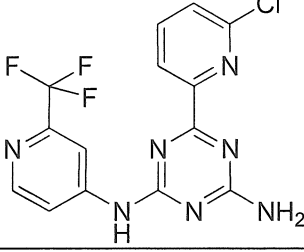
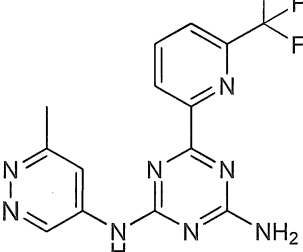
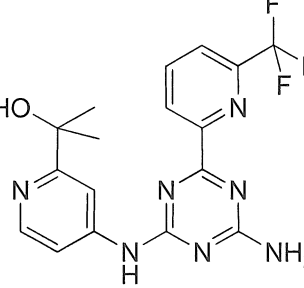
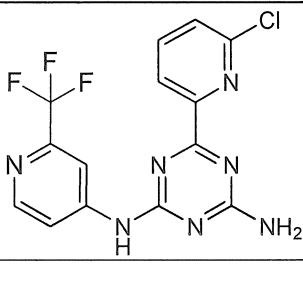
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
355		363	
356		364	
357		365	
358		366	
359		367	
360		368	
361			

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
369		382	
371		383	
377		386	
378		387	
379		388	
380		389	
381		392	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
393		401	
395		403	
397		410	
398		450	
399		454	
400		455	
		456	

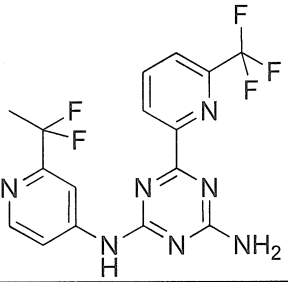
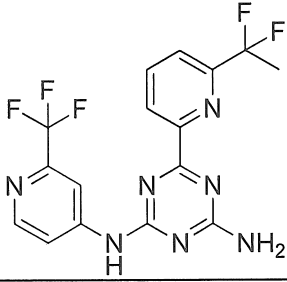
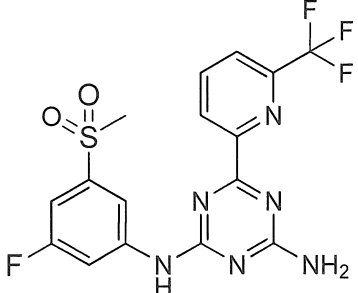
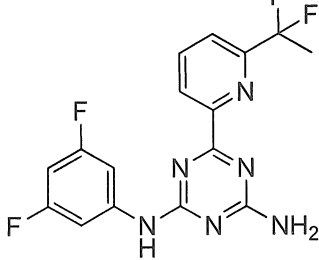
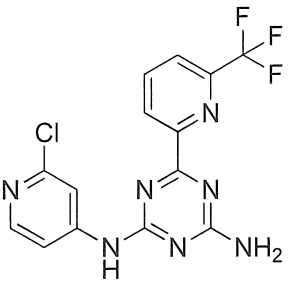
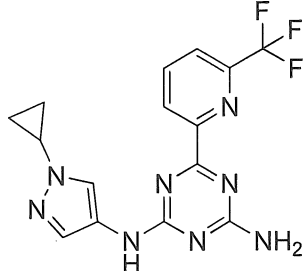
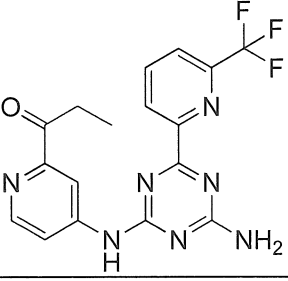
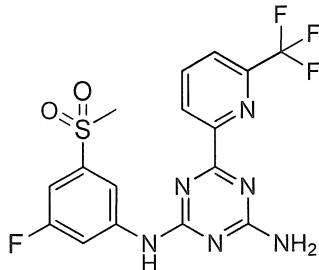
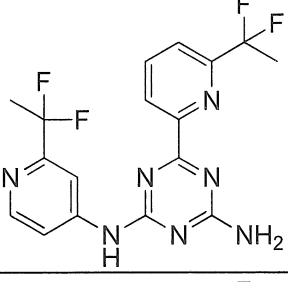
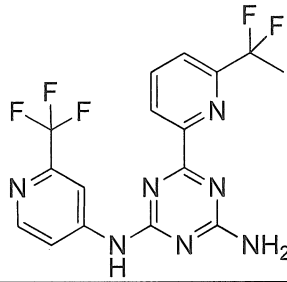
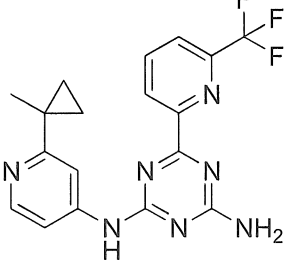
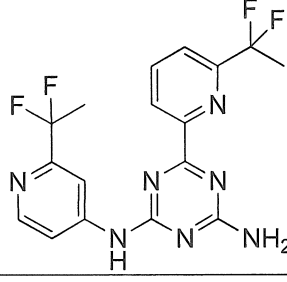
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
458		464	
459		467	
460		468	
461		469	
462		470	
463		474	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
477		486	
481		487	
482		488	
483		489	
484		490	
485		491	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
492		498	
493		499	
494		500	
495		501	
496		502	
497		503	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
511		521	
514		522	
515		528	
516		535	
518		536	
519		537	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
538		555	
540		557	
541		559	
543		560	
551		561	
554		563	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
567		582	
570		583	
572		586	
574		592	
576		594	
581		596	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
598		607	
599		608	
604		609	
605		610	
606		611	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
612		624	
614		627	
618		629	
621		630	
622		632	
623		633	

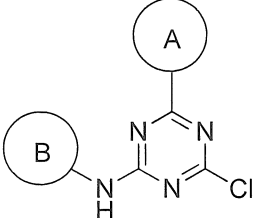
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
634		647	
635		648	
639		649	
640		650	
644		651	
645		652	

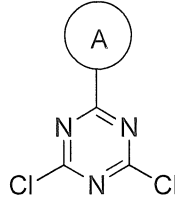
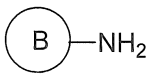
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
653		663	
654		664	
655		665	
657		669	
658		670	
662		671	

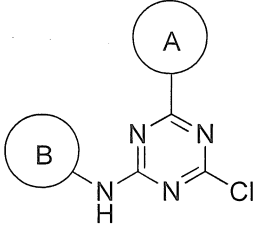
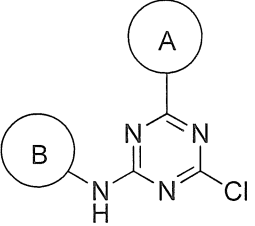
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
672		682	
673		683	
674		686	
675		687	
676		691	
678		696	

Hợp chất số	Cấu trúc
697	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2nc(NC3=CC=CC=C3C(F)(F)F)cnc2n1</chem>

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức I hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây bao gồm

việc cho  phản ứng với NH_3 . Theo một số phương án, phương pháp

nêu trên bao gồm bước (1) cho  phản ứng với  tạo ra

; và bước (2) cho  phản ứng với NH_3 . Hợp chất

theo khía cạnh bất kỳ của sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó tồn tại dưới dạng các chất triệt quang, hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh không theo tỷ lệ 1:1 (scalemic mixture), và hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, cũng như các chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân lập thể đơn mà gần như không chứa chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể khác. Thuật ngữ “gần như không chứa các chất đồng phân lập thể khác” như được sử dụng ở đây chỉ chế phẩm được làm giàu về hợp chất có hóa học lập thể được chọn ở một hoặc nhiều tâm lập thể được chọn ít nhất khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Thuật ngữ “được làm giàu” chỉ ít nhất tỷ lệ phần trăm được nêu của chế phẩm là hợp chất có hóa học lập thể được chọn ở một hoặc nhiều tâm lập thể được chọn. Phương pháp thu được hoặc tổng hợp chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể đơn đối với hợp chất đề xuất là đã biết trong lĩnh vực này và có thể được áp dụng khi thích hợp cho các hợp chất cuối hoặc cho vật liệu ban đầu hoặc các chất trung gian.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc II được làm giàu về một cấu trúc hoặc các cấu trúc có hóa học lập thể được chọn ở một hoặc nhiều nguyên tử

cacbon. Ví dụ, hợp chất được làm giàu chất đồng phân lập thể cụ thể ít nhất là 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Hợp chất có công thức I hoặc II còn có thể có một hoặc nhiều sự thay thế đồng vị. Ví dụ, H có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D hoặc đơteri), và ^3H (T hoặc triti); C có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; N có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{13}N , ^{14}N và ^{15}N ; O có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{15}O , ^{16}O và ^{18}O ; F có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{18}F ; và dạng đồng vị tương tự. Ví dụ, hợp chất được làm giàu ở dạng đồng vị cụ thể trong số H, C, N, O và/hoặc F ít nhất là 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%.

Trừ khi có quy định khác, nếu hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc mà không chỉ rõ hóa học lập thể và có một hoặc nhiều tâm bất đối, cần hiểu rằng hợp nó thể hiện tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có của hợp chất này.

Hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được thể hiện ở nhiều dạng hỗn hợp, trong các trường hợp này, một khía cạnh của sáng chế bao gồm tuyệt đối tất cả các dạng hỗn hợp của các hợp chất được mô tả ở đây, mặc dù chỉ một dạng hỗn hợp duy nhất có thể được thể hiện (ví dụ, alkyl hóa hệ vòng có thể dẫn đến sự alkyl hóa ở nhiều vị trí, một khía cạnh của sáng chế bao gồm tuyệt đối tất cả các sản phẩm phản ứng này; và các chất hỗn hợp keto-enol). Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này được bao gồm một cách tuyệt đối ở đây.

Có thể thuận tiện hoặc mong muốn để điều chế, tinh chế, và/hoặc xử lý muối tương ứng của hợp chất hoạt tính, ví dụ, muối được dụng. Ví dụ về các muối được dụng được đề cập trong Berge et al., 1977, "Dược dụng muối." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Ví dụ, nếu hợp chất là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, $-\text{COOH}$ có thể là $-\text{COO}^-$), thì muối có thể được tạo ra với cation thích hợp. Ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion kim loại kiềm như Na^+ và K^+ , cation kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+} , và các cation khác như Al^{3+} . Ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion amoni (tức là, NH_4^+) và ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Ví dụ về một

số ion amoni được thể thích hợp là các ion được có nguồn gốc từ: etylamin, dietylamin, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, colin, meglumin, và trometamin, cũng như các axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn phổ biến là $N(CH_3)_4^+$.

Nếu hợp chất là cation, hoặc có nhóm chức có thể là cation (ví dụ, $-NH_2$ có thể là $-NH_3^+$), thì muối có thể được tạo ra với anion phù hợp. Ví dụ về các anion vô cơ phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit vô cơ sau: axit clohydric, bromhydric, iohydric, sulfuric, sulfuro, nitric, nitơ, phosphoric, và phosphor.

Ví dụ về các anion hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit hữu cơ sau: 2-axetyoxybenzoic, axetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camphorsulfonic, xinnamic, xitric, edetic, etandisulfonic, etansulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, hydroxymaleic, hydroxynaphtalen carboxylic, isethionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantosau đóic, phenylaxetic, phenylsulfonic, propionic, pyruvic, salixylic, stearic, succinic, sulfanilic, tartaric, toluensulfonic, và valeric. Mesylat của mỗi hợp chất trong Bảng 1 rõ ràng được bao gồm ở đây. Ví dụ về các anion hữu cơ polyme thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các anion có nguồn gốc từ các axit polyme sau: axit tanic, carboxymetyl xenluloza.

Do đó các hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm chính các hợp chất này, cũng như các muối của chúng, hydrat và tiền dược chất của chúng, nếu có thể sử dụng được. Các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được cải biến và được chuyển hóa thành các tiền dược chất bằng cách gắn vào các nhóm chức phù hợp để làm tăng đặc tính sinh học chọn lọc, ví dụ, hướng đích đến một mô cụ thể. Các cải biến này (tức là, các tiền dược chất) là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm các cải biến mà làm tăng sự thẩm thấu sinh học vào khoang sinh học đã nêu (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), làm tăng độ khả dụng qua đường miệng, làm tăng độ hòa tan để cho phép việc dùng bằng cách tiêm, làm thay đổi quá trình chuyển hóa và làm thay đổi tốc độ bài tiết. Ví dụ về các tiền dược chất bao gồm este (ví dụ, phosphat, axit amin (ví

dù, valin) este), carbamat và các chất dẫn xuất được dùng khác, mà, khi dùng cho đối tượng, có thể tạo ra hợp chất có hoạt tính. Canxi và natri phosphat của mỗi hợp chất trong Bảng 1, nếu thích hợp, rõ ràng là được bao gồm ở đây. Các este của axit amin (ví dụ, valin) của mỗi hợp chất trong Bảng 1, nếu thích hợp, rõ ràng là được bao gồm ở đây.

Chế phẩm và đường sử dụng

Chế phẩm được sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây có thể được bào chế cùng với chất mang được dùng hoặc tá dược thành chế phẩm được dùng trước khi dùng cho đối tượng. Theo phương án khác, chế phẩm được dùng này còn bao gồm các tác nhân chữa bệnh bổ sung với lượng có hiệu quả để đạt được sự điều biến bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh, bao gồm các bệnh được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “chất mang hoặc tá dược được dùng” chỉ chất mang hoặc tá dược mà có thể được dùng cho đối tượng, cùng với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế, và không làm mất hoạt tính dược lý của nó và không gây độc khi được dùng ở các liều đủ để phân phối lượng điều trị bệnh của hợp chất.

Chất mang, tá dược và chất dẫn thuốc được dùng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm ôxit, nhôm stearat, lecithin, hệ phân phối thuốc tự nhũ tương hóa (self-emulsifying drug delivery system-SEDD) như d- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong các dạng liều được như Tweens hoặc các nền phân phối dạng polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo no từ thực vật, nước, muối hoặc các chất điện giải, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, keo silica, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất có thành phần chính là xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lỏng cừu. Xyclodextrin như α -, β -, và γ -xyclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất được cải biến hóa học như hydroxyalkylxyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl- β -xyclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất được hòa tan khác cũng có

thể được sử dụng một cách có lợi để làm tăng cường sự phân phối của hợp chất có công thức được mô tả ở đây.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông hít, dùng khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, trong khoang miệng, qua âm đạo hoặc qua ổ cây dưới da, tốt hơn là dùng qua đường miệng hoặc dùng bằng cách tiêm. Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc được dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ, chất đệm được dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong vỏ, trong thương tổn và trong sọ.

Dược phẩm này có thể ở dạng chế phẩm vô trùng tiêm được, ví dụ, như huyền phù chứa nước hoặc có dầu vô trùng tiêm được. Huyền phù này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất làm ướt thích hợp (như, ví dụ, Tween 80) và chất tạo huyền phù. Chế phẩm vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc, chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Cho mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Các axit béo, như axit oleic và các chất dẫn xuất glyxerit của nó là hữu dụng trong bào chế các dạng tiêm được, như dầu tự nhiên được dụng, như dầu ôliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở dạng được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc huyền phù chứa dầu này cũng có thể chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán là rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc chất phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong bào chế các dạng liều được dụng như nhũ tương và hoặc huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng khác như Tweens hoặc Spans và/hoặc các chất nhũ hóa tương tự khác hoặc các chất làm tăng cường độ sinh khả dụng mà thường được sử

dùng trong sản xuất các dạng liệu rắn, lỏng hoặc dạng liệu được dụng khác cũng có thể được sử dụng cho mục đích bào chế.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dung qua đường miệng ở dạng liệu chấp nhận được qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền phù, dạng phân tán và dung dịch trong nước. Trong trường hợp các viên nén để dùng qua đường miệng, chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu các huyền phù và/hoặc nhũ tương trong nước được dùng qua đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong pha dầu được kết hợp với chất tạo nhũ tương và/hoặc chất tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất tạo ngọt và/hoặc tạo mùi và/hoặc tạo màu có thể được bổ sung.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng viên dạng để dùng qua đường trực tràng. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế với tá dược thích hợp không gây kích thích là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các vật liệu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Việc dùng khu trú dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế là hữu dụng khi phép điều trị mong muốn liên quan đến các vị trí hoặc cơ quan dễ dàng tiếp cận được bằng cách dùng khu trú. Để dùng khu trú trên da, dược phẩm cần được bào chế với pomat thích hợp chứa thành phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Chất mang để dùng khu trú hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỡ lỏng, dầu mỡ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm này có thể được bào chế với dung dịch dưỡng da hoặc kem thích hợp chứa hợp chất hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang với tác nhân nhũ hóa thích hợp. Chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu

xetearylic, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước. Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế cũng có thể được sử dụng khu trú lên đường tiêu hóa dưới dạng bào chế viên đạn đặt ở trực tràng hoặc ở dạng bào chế dùng để thụt thích hợp. Miếng đắp qua chân bì khu trú cũng có thể được bao gồm trong một khía cạnh của sáng chế.

Dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng bằng cách hít dung hoặc xông hít qua đường mũi. Các chế phẩm này được bào chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược và có thể được điều chế dưới dạng dung dịch trong nước muối sinh lý, sử dụng rượu benzyl hoặc các chất bảo quan phù hợp khác, các chất thúc đẩy sự hấp thụ để tăng cường độ sinh khả dụng, floccarbons, và/hoặc các chất ổn định hoặc phân tán khác đã biết trong lĩnh vực.

Nếu các chế phẩm theo một khía cạnh của sáng chế chứa hỗn hợp gồm hợp chất có công thức được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tác nhân chữa bệnh hoặc phòng bệnh bổ sung, thì cả hợp chất và tác nhân bổ sung này cần có mặt với nồng độ trong liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 100%, và tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 đến 95% liều dùng thường được sử dụng trong phác đồ đơn trị. Tác nhân bổ sung có thể được dùng riêng rẽ, là một phần của phác đồ đa liều, với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế. Theo cách khác, các tác nhân này có thể là một phần của dạng liều đơn, được phối hợp với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế trong một chế phẩm.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể, ví dụ, được dùng bằng cách tiêm, trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới bì, trong bụng, trong cơ, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, trong khoang miệng, qua đường mũi, qua niêm mạc, khu trú, trong chế phẩm dùng cho mắt, hoặc bằng cách xông hít, cùng với khoảng liều dùng từ 0,5 đến 100mg/kg cân nặng cơ thể, theo cách khác các liều dùng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg/liều, mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của thuốc cụ thể. Các phương pháp ở đây dự tính việc sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất để đạt được hiệu quả mong muốn hoặc đã định. Thông thường, dược phẩm theo một khía cạnh của sáng chế sẽ được dùng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày hoặc theo cách khác, là truyền liên tục. Việc dùng như vậy có thể được sử dụng làm phép trị liệu mạn tính hoặc cấp tính. Lượng thành phần hoạt tính có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi phụ thuộc vào vật chủ được điều trị và đường dùng cụ thể. Chế phẩm thường chứa từ 5% đến 95% hợp chất hoạt tính (theo

khối lượng). Theo cách khác, các chế phẩm này chứa từ 20% đến 80% hợp chất hoạt tính.

Các liều thấp hoặc cao hơn các liều được nêu trên đây có thể được yêu cầu. Liều dùng và phác đồ điều trị cụ thể cho đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, khối lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ dinh dưỡng, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, mức độ trầm trọng và diễn biến của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc triệu chứng, khuynh hướng của người bệnh đối với bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc triệu chứng, và chỉ định của bác sỹ điều trị.

Khi đã cải thiện được tình trạng bệnh lý của đối tượng, liều duy trì của hợp chất, chế phẩm, hoặc kết hợp theo một khía cạnh của sáng chế có thể được dùng, nếu cần thiết. Do đó, liều dùng hoặc tần suất dùng thuốc, hoặc cả hai, có thể được giảm, theo hàm số của triệu chứng, đến mức độ mà tại đó duy trì được tình trạng bệnh lý được cải thiện khi các triệu chứng được làm thuyên giảm đến mức độ mong muốn. Tuy nhiên, các đối tượng này có thể, có thể yêu cầu việc điều trị từng đợt trong khoảng thời gian dài dựa trên sự tái phát bất kỳ của các triệu chứng bệnh.

Dược phẩm được mô tả trên đây chứa hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, có thể còn chứa tác nhân chữa bệnh khác hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Phương pháp sử dụng

Hoạt tính ức chế của các hợp chất được đề xuất ở đây đối với các thể đột biến IDH2 (ví dụ, IDH2R140Q và IDH2R172K) có thể được thử nghiệm bằng các phương pháp được mô tả trong ví dụ A hoặc các phương pháp tương tự.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính gây đột biến IDH2 bao gồm việc cho đối tượng cần ức chế tiếp xúc với hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc II, hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối được dùng của nó. Theo một phương án, bệnh ung thư cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 này tạo ra khả năng mới của enzym để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành R(-)-2-hydroxyglutarat ở đối tượng. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến IDH2 có đột biến R140X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là

đột biến R140Q. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến IDH2 có đột biến R172X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự có mặt của alen đột biến của IDH2 bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng (a) hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc II, hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án ở đây, hoặc muối được dung của nó, hoặc (b) được phẩm chứa (a) và chất mang được dung.

Theo một phương án, bệnh ung thư cần được điều trị được đặc trưng bởi alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 này tạo ra khả năng mới của enzym để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat ở người bệnh. Theo một khía cạnh của phương án này, đột biến IDH2 có đột biến R140X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140Q. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140W. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R140X là đột biến R140L. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến IDH2 có đột biến R172X. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172K. Theo khía cạnh khác của phương án này, đột biến R172X là đột biến R172G. Bệnh ung thư có thể được phân tích bằng cách xác định trình tự mẫu tế bào để xác định sự có mặt và bản chất cụ thể của (ví dụ, sự có mặt của axit amin bị biến đổi ở) đột biến ở axit amin 140 và/hoặc 172 của IDH2.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết, người nộp đơn tin rằng các alen đột biến của IDH2 trong đó đột biến IDH2 này tạo ra khả năng mới của enzym để xúc tác cho phản ứng khử phụ thuộc NADPH khử α -ketoglutarat thành *R*(-)-2-hydroxyglutarat, và cụ thể là các đột biến R140Q và/hoặc R172K của IDH2, biểu thị đặc trưng tập hợp con của tất cả các loại bệnh ung thư, mà không kể đến bản chất tế bào hoặc vị trí của chúng trong cơ thể. Do đó, hợp chất và phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế là hữu dụng để điều trị loại bệnh ung thư bất kỳ mà được đặc trưng bởi sự có mặt của

alen đột biến của IDH2 tạo ra hoạt tính này và cụ thể là đột biến IDH2 R140Q và/hoặc R172K.

Theo một khía cạnh của phương án này, hiệu quả điều trị bệnh ung thư được theo dõi bằng cách đo mức 2HG của đối tượng. Thông thường, mức 2HG được đo trước khi điều trị, trong đó mức tăng là biểu thị cho việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây để điều trị bệnh ung thư. Khi đã tạo ra được mức tăng này, mức 2HG được xác định trong suốt quá trình và/hoặc sau khi kết thúc điều trị để tạo ra hiệu quả. Theo một số phương án, mức 2HG chỉ được xác định trong suốt quá trình và/hoặc sau khi kết thúc điều trị. Sự giảm mức 2HG trong quá trình điều trị và sau khi điều trị là chỉ báo về hiệu quả. Tương tự, việc xác định rằng mức 2HG không gia tăng trong suốt quá trình điều trị hoặc sau khi điều trị cũng biểu thị hiệu quả. Thông thường, các phép đo 2HG này sẽ được sử dụng cùng với các phương pháp xác định hiệu quả của phương pháp điều trị bệnh ung thư đã biết khác, như sự giảm về số lượng và kích thước khối u và/hoặc các tổn thương đi kèm với bệnh ung thư khác, việc cải thiện tình trạng sức khỏe chung của đối tượng, và sự thay đổi về các dấu chuẩn sinh học khác mà đi kèm với hiệu quả điều trị bệnh ung thư.

2HG có thể được xác định trong mẫu bằng LC/MS. Mẫu này được trộn theo tỷ lệ 80:20 với metanol, và được ly tâm ở tốc độ 3.000 vòng/phút trong 20 phút ở 4 độ C. Có thể thu gom phần dịch nổi tạo thành và giữ ở -80 độ C trước khi LC-MS/MS để đo mức 2-hydroxyglutarat. Rất nhiều phương pháp phân tách bằng sắc ký lỏng (LC) khác nhau có thể được sử dụng. Mỗi phương pháp có thể kết hợp với kỹ thuật ion hóa phun điện tử âm (ESI, -3,0 kV) để khối phổ kế ba tứ cực hoạt động trong mô hình quan trắc nhiều phản ứng (MRM), với thông số MS được tối ưu trên các dung dịch chất chuyển hóa chuẩn được đưa vào. Các chất chuyển hóa có thể được phân tách bằng sắc ký pha đảo sử dụng tributyl-amin 10mM làm chất bắt cặp ion trong pha động chứa nước, theo biến thể của phương pháp được báo cáo trước đó (Luo et al. *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). Một phương pháp cho phép sự phân giải các chất chuyển hóa TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, trong đó B chỉ pha hữu cơ động chứa metanol 100%. Một phương pháp khác đặc hiệu đối với 2-hydroxyglutarat, chạy gradien tuyến tính nhanh từ 50% -95% B (dung dịch đệm như được định nghĩa trên đây) trong 5 phút. Synergi Hydro-RP, 100mm × 2 mm, kích thước hạt 2,1µm

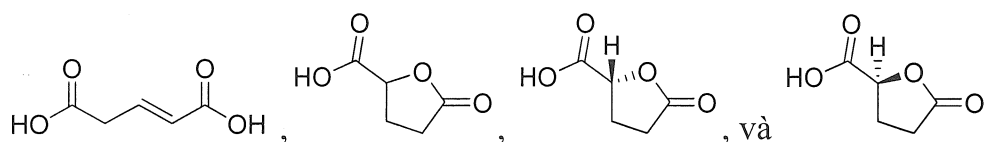
(Phenomex) có thể được sử dụng làm cột, như được mô tả trên đây. Các chất chuyển hóa có thể được định lượng bằng cách so sánh các diện tích đỉnh với các chuẩn chất chuyển hóa tinh khiết ở nồng độ đã biết. Các nghiên cứu hồi lưu chất chuyển hóa từ ^{13}C -glutamin có thể được thực hiện như được mô tả, ví dụ, trong Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

Theo một phương án 2HG được đánh giá trực tiếp.

Theo phương án khác chất dẫn xuất của 2HG được tạo ra trong quá trình thực hiện phương pháp phân tích này được đánh giá. Ví dụ, chất dẫn xuất như vậy có thể là chất dẫn xuất được tạo ra trong phân tích MS. Các chất dẫn xuất này có thể bao gồm sản phẩm cộng muối, ví dụ, sản phẩm cộng của Na, biến thể hydrat hóa, hoặc biến thể hydrat hóa mà cũng là sản phẩm cộng muối, ví dụ, sản phẩm cộng của Na, ví dụ, như được tạo ra trong phân tích MS.

Theo phương án khác chất dẫn xuất chuyển hóa của 2HG được định lượng. Các ví dụ bao gồm các loại được tạo ra hoặc được gia tăng, hoặc được giảm, do sự có mặt của 2HG, như glutarat hoặc glutamat tương quan với 2HG, ví dụ, R-2HG.

Các chất dẫn xuất 2HG ví dụ bao gồm các chất dẫn xuất khử hydrat như hợp chất được đưa ra dưới đây hoặc sản phẩm cộng muối của nó:



Theo một phương án bệnh ung thư là khối u trong đó ít nhất 30, 40, 50, 60, 70, 80 hoặc 90% tế bào khối u mang đột biến IDH2, và cụ thể là đột biến IDH2 R140Q, R140W, hoặc R140L và/hoặc R172K hoặc R172G, tại thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị.

Theo phương án khác, một khía cạnh của sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn từ u nguyên bào đệm (u thần kinh đệm), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh ung thư tăng sinh tủy (MPN), bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), ung thư mô liên kết, u melanin, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư mô liên kết sụn, ung thư đường mật hoặc u lympho nguyên bào miễn dịch mạch máu ở người

bệnh bằng cách cho người bệnh dùng hợp chất có công thức I hoặc công thức II với lượng có hiệu quả để điều trị bệnh ung thư. Theo phương án cụ thể hơn bệnh ung thư cần được điều trị là u thần kinh đệm, hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh ung thư tăng sinh tủy (MPN), bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), u melanin, ung thư mô liên kết sụn, hoặc u lympho không Hodgkin nguyên bào miễn dịch mạch máu (NHL).

Theo phương án khác, các phương pháp được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị u thần kinh đệm (u nguyên bào đệm), bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, ung thư mô liên kết, u melanin, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư đường mật (ví dụ, ung thư biểu mô đường mật vùng trong gan (IHCC)), ung thư mô liên kết sụn, hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh ung thư tăng sinh tủy (MPN), ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu tủy mạn dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp-dòng B (B-ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp-dòng B (B-ALL), ung thư mô liên kết dạng tủy, đa u tủy, ung thư ruột kết u lympho, hoặc u lympho không Hodgkin nguyên bào miễn dịch mạch máu (NHL) ở người bệnh.

Theo phương án khác, bệnh ung thư được điều trị là bệnh máu ác tính tiến triển được chọn từ u lympho (ví dụ, u lympho không Hodgkin (NHL) như u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho dạng nang, u lympho nguyên bào miễn dịch tế bào lớn, u lympho tiền nguyên bào lympho B, và u lympho tế bào vỏ) và u lympho tế bào T (ví dụ, u lympho tế bào lớn thoái biến dạng nấm do bệnh nấm và u lympho tiền nguyên bào lympho T).

2HG được biết là tích lũy trong rối loạn chuyển hóa axit niêu 2-hydroxyglutaric có tính di truyền. Bệnh này có nguyên nhân là do sự thiếu hụt enzym 2-hydroxyglutarat dehydrogenaza, chuyển hóa 2HG thành α -KG (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Người bệnh bị thiếu hụt 2-hydroxyglutarat dehydrogenaza tích lũy 2HG trong não như được đánh giá bởi phép phân tích MRI và CSF, phát triển thành bệnh não chất trắng, và có nguy cơ cao phát triển thành u não (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Hơn nữa, mức độ 2HG trong não gia tăng dẫn đến sự tăng mức ROS (Kolker, S. et al.

Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), có khả năng góp phần vào việc làm tăng nguy cơ mắc ung thư. Khả năng 2HG hoạt động như chất chủ vận thụ thể NMDA có thể góp phần vào hiệu quả này (Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG cũng có thể gây độc tế bào bằng cách ức chế cạnh tranh enzym sử dụng glutamat và/hoặc α KG. Các enzym này bao gồm transaminaza cho phép sử dụng nitơ của glutamat để tổng hợp axit amin và axit nucleic, và prolyl hydroxylaza phụ thuộc α KG như các enzym điều hòa mức Hif1-alpha.

Do đó, theo một phương án khác, một khía cạnh của sáng chế mô tả phương pháp điều trị axit niệu 2-hydroxyglutaric, cụ thể là axit niệu D-2-hydroxyglutaric, ở người bệnh bằng cách cho người bệnh dùng hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Các phương pháp điều trị được mô tả ở đây có thể còn bao gồm các bước đánh giá khác nhau trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá sự phát triển, kích thước, khối lượng, sự xâm lấn, tình trạng và/hoặc kiểu hình khác của bệnh ung thư.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước đánh giá kiểu gen IDH2 của bệnh ung thư. Phương pháp này có thể đạt được bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực này, như xác định trình tự ADN, phân tích miễn dịch và/hoặc đánh giá sự có mặt, sự phân bố hoặc mức 2HG.

Theo một phương án, trước và/hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc II hoặc hợp chất được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, phương pháp này còn bao gồm bước xác định mức 2HG ở đối tượng. Phương pháp này có thể đạt được bằng phương pháp quang phổ, ví dụ, phân

tích dựa trên cộng hưởng từ, ví dụ, phép đo MRI và/hoặc MRS, phân tích mẫu dịch thể, như phân tích huyết thanh, tủy xương, máu, nước tiểu, hoặc dịch não tủy, hoặc bằng cách phân tích nguyên liệu giải phẫu, ví dụ, bằng phương pháp quang phổ khối.

Điều trị kết hợp

Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm thêm bước cho đối tượng cần điều trị dùng đồng thời tác nhân điều trị thứ hai ví dụ, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung hoặc phương pháp điều trị bệnh ung thư bổ sung. Ví dụ về tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung bao gồm ví dụ, hóa trị liệu, trị liệu hướng đích, kháng thể trị liệu, miễn dịch trị liệu, và hormon trị liệu. Phương pháp điều trị bệnh ung thư bổ sung bao gồm, ví dụ: phẫu thuật, và xạ trị. Ví dụ về từng phương pháp điều trị này được đưa ra dưới đây.

Thuật ngữ “sử dụng đồng thời” như được sử dụng ở đây liên quan đến tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung có nghĩa là tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung có thể được dùng cùng với hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế là một phần của dạng liều đơn (như chế phẩm theo một khía cạnh của sáng chế chứa hợp chất theo khía cạnh của sáng chế và tác nhân điều trị bệnh thứ hai như được mô tả trên đây) hoặc dưới các dạng đa liều, riêng rẽ. Theo cách khác, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung có thể được dùng trước, nối tiếp với, hoặc sau khi dùng hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế. Theo phương pháp điều trị kết hợp này, cả hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và (các) tác nhân điều trị bệnh thứ hai được dùng theo các phương pháp thông thường. Việc dùng chế phẩm theo một khía cạnh của sáng chế, chứa cả hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế và tác nhân trị liệu thứ hai, cho đối tượng không loại trừ việc dùng riêng rẽ cùng tác nhân điều trị bệnh đó, tác nhân điều trị bệnh thứ hai khác bất kỳ hoặc chế phẩm bất kỳ theo một khía cạnh của sáng chế cho đối tượng này vào thời gian khác trong một liệu trình điều trị. Thuật ngữ “sử dụng đồng thời” như được sử dụng ở đây liên quan đến phương pháp điều trị bệnh ung thư bổ sung có nghĩa là phương pháp điều trị bệnh ung thư bổ sung có thể xảy ra trước, nối tiếp với, đồng thời với hoặc sau khi dùng hợp chất theo một khía cạnh của sáng chế.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân hóa trị liệu. Ví dụ về tác nhân hóa trị liệu được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (ví dụ, axit folic, các chất dẫn xuất của purin,

và pyrimidin), tác nhân alkyl hóa (ví dụ, mù tạc nitơ, nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, chất gây độc thoi phân bào, tác nhân gây độc tế bào, chất ức chế topoisomeraza và các tác nhân khác), và tác nhân hypometyl hóa (ví dụ, dexitabin (5-aza-deoxycytidin), zebularin, isothioxyanat, azaxitidin (5-azaxytidin), 5-flo-2'-deoxycytidin, 5,6-dihydro-5-azacytidin và các chất khác). Ví dụ về các tác nhân bao gồm Aclarubixin, Actinomycin, Alitretinoin, Altretamin, Aminopterin, axit Aminolevulinic, Amrubixin, Amsacrin, Anagrelit, Arsenic trioxit, Asparaginaza, Atrasentan, Belotecan, Bexaroten, bendamustin, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capexitabin, Carboplatin, Carboquone, Carmofur, Carmustin, Xelacoxib, Chlorambucil, Clometin, Cisplatin, Cladribin, Clofarabin, Crisantaspaza, Xyclophosphamid, Xytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubicin, Dexitabin, Demecolxin, Doxetaxel, Doxorubicin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitruxin, Enoxitabin, Epirubicin, Estramustin, Etoglucit, Etoposid, Floxuridin, Fludarabin, Flouraxil (5FU), Fotemustin, Gemxitabin, Gliadel implant, Hydroxycarbamid, Hydroxyure, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotexan, Irofulven, Ixabepilone, Larotaxel, Leucovorin, doxorubicin dạng liposom, daunorubicin dạng liposom, Lonidamin, Lomustin, Lucanthone, Mannosulfan, Masoprostol, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguazon, Mitotan, Mitomycin, Mitoxantron, Nedaplatin, Nimustin, Oblimersen, Omaxetaxin, Ortaxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargase, Pemetrexed, Pentostatin, Pirarubicin, Pixantron, Plicamycin, Porfimer natri, Prednimustin, Procarbazine, Raltitrexed, Ranimustin, Rubitexan, Sapaxitabin, Semustin, Sitimagen xeradenovec, Strataplatin, Streptozoxin, Talaporfin, Tegafur-uracil, Temoporfin, Temozolomit, Teniposid, Tesetaxel, Testolacton, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurin, Tioguanin, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquon, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamid, Uramustin, Valrubicin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristin, Vindesine, Vinflunin, Vinorelbin, Vorinostat, Zorubicin, và các tác nhân kiềm hãm tế bào hoặc gây độc tế bào khác được mô tả ở đây.

Bởi vì một số thuốc tác động cùng nhau tốt hơn riêng lẻ, hai hoặc nhiều thuốc thường được sử dụng cùng một thời điểm. Thông thường, hai hoặc nhiều tác nhân hóa trị được sử dụng làm hóa trị kết hợp.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là một tác nhân khác. Tác nhân khác này bao gồm retinoit (như tất cả các axit trans-retinoic (ATRA), axit 9-cis retinoic, axit 13-*cis*-retinoic (13-cRA) và 4-hydroxy-phenretinamit (4-HPR)); arsenic trioxit; chất ức chế histon deaxetylaza HDAC (như azaxytidin (Vidaza) và butyrat (ví dụ, natri phenylbutyrat)); hợp chất lai phân cực (như hexametylen bisaxetamit ((HMBA)); vitamin D; và xytokin (như yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt bao gồm G-CSF và GM-CSF, và interferon).

Theo một số phương án tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân điều trị hướng đích. Điều trị hướng đích bao gồm việc sử dụng các tác nhân đặc hiệu đối với protein mất kiểm soát của tế bào ung thư. Thuốc trị liệu hướng đích phân tử nhỏ thường là các chất ức chế các vùng enzym trên các protein bị đột biến, biểu hiện quá mức, hoặc protein tới hạn khác trong tế bào ung thư. Các ví dụ nổi bật là chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Xediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và còn chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin như Alvoxidib và Selixiclib. Liệu pháp dùng kháng thể đơn dòng là một hướng khác trong đó tác nhân điều trị bệnh là kháng thể liên kết đặc hiệu với protein trên bề mặt tế bào ung thư. Các ví dụ bao gồm kháng thể kháng HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) thường được sử dụng trong điều trị ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 rituximab và Tositumomab thường được sử dụng trong nhiều loại bệnh ác tính tế bào B khác nhau. Ví dụ khác về kháng thể bao gồm Xetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Ví dụ về protein dung hợp bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, liệu pháp hướng đích có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ, biguanit như metformin hoặc phenformin, tốt hơn là phenformin.

Trị liệu hướng đích có thể còn bao gồm các peptit nhỏ như “công cụ đưa thư” có thể liên kết với thụ thể bề mặt tế bào hoặc tác động lên chất nền ngoại bào xung quanh khối u. Nuclit phóng xạ được gắn với các peptit này (ví dụ, RGDs) cuối cùng tiêu diệt tế bào ung thư nếu nuclit này làm phân hủy vùng lân cận của tế bào này. Ví dụ về chất trị liệu này bao gồm BEXXAR®.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân miễn dịch trị liệu. Miễn dịch trị liệu ung thư chỉ tập hợp đa dạng các chiến lược điều trị bệnh được chỉ định để gây cảm ứng hệ thống miễn dịch của chính đối tượng để chống lại khối u. Các phương pháp hiện này để tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại khối u bao gồm miễn dịch trị liệu BCG trong bàng quang cho bệnh ung thư bề mặt bàng quang, và sử dụng các interferon và các xytokin khác để gây cảm ứng đáp ứng miễn dịch ở đối tượng mắc ung thư biểu mô tế bào thận và u melanin.

Phương pháp cấy tế bào gốc tạo máu dị sinh có thể được xem là một dạng miễn dịch trị liệu, bởi vì tế bào miễn dịch của người cho thường sẽ tấn công khối u theo hiệu ứng khối u chống lại mô ghép. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị bệnh ung thư bổ sung là tác nhân hormon trị liệu. Sự phát triển của một số bệnh ung thư có thể được ức chế bằng cách cung cấp hoặc phong bế một số hormon. Ví dụ phổ biến về các khối u nhạy hormon bao gồm một số loại ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt. Việc loại hoặc phong bế estrogen hoặc testosterone thường là phép điều trị bổ sung quan trọng. Trong một số bệnh ung thư, việc dùng các chất chủ vận hormon, như progestogen có thể có lợi về mặt điều trị bệnh. Theo một số phương án, tác nhân hormon trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây.

Các chất điều trị bệnh bổ sung khác có thể bao gồm imatinib, liệu pháp gen, peptit và vacxin tế bào nhánh, clorotoxin tổng hợp, và thuốc và kháng thể được đánh dấu bằng phóng xạ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

anhy. - khan	DMF - dimetylformamit
aq. – chứa nước	Et ₂ O - dietyl ete
min – phút	EtOH - rượu etyl
mL - mililit	EtOAc - etyl axetat
mmol - milimol	MeOH - rượu metyl
mol -mol	MeCN - axetonitril
MS – quang phổ khối	PE - ete dầu mỏ
NMR – cộng hưởng từ hạt nhân	THF - tetrahydrofuran
TLC - sắc ký lớp mỏng	AcOH - axit axetic
HPLC - sắc ký lỏng hiệu năng cao	HCl - axit clohydric
Hz - héc	H ₂ SO ₄ - axit sulfuric
δ – chuyển dịch hóa học	NH ₄ Cl - amoni clorua
<i>J</i> – hằng số ngẫu hợp	KOH - kali hydroxit
s – bộ đơn	NaOH - natri hydroxit
d – bộ đôi	K ₂ CO ₃ - kali cacbonat
t – bộ ba	Na ₂ CO ₃ - natri cacbonat
q – bộ bốn	TFA - axit trifloaxetic
m – nhóm bội	Na ₂ SO ₄ - natri sulfat
br – rộng	NaBH ₄ - natri borohydua
qd – bộ bốn của nhóm đôi	NaHCO ₃ - natri bicacbonat
dquin – bộ đôi của nhóm năm	LiHMDS - lithi hexametyldisilylamit
dd – bộ đôi của nhóm đôi	NaHMDS - natri hexametyldisilylamit
dt – bộ đôi của nhóm ba	LAH - lithi nhôm hydua
CHCl ₃ - cloroform	NaBH ₄ - natri borohydua
DCM - diclometan	LDA - lithi diisopropylamit

Et₃N - trietylamin

DMAP - 4-(dimethylamino)pyridin

DIPEA - *N,N*-diisopropyletylamin

NH₄OH - amoni hydroxit

EDCI

-1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbo
diimit

HOBt - 1-hydroxybenzotriazol

HATU -

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-t
etra-metyluroni

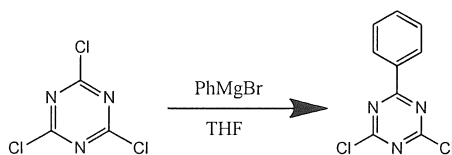
BINAP –

2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-bina
phtyl

Các chất phản ứng có thể được sử dụng ở đây được mua từ các nguồn cung cấp trên thị trường và có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được trên thiết bị Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Switzerland). Chuyển dịch hóa học được báo cáo ở dạng phần triệu (ppm, δ) trường thấp từ tetrametylsilan. Khối phổ được chạy với kỹ thuật ion hóa phun điện tử (ESI) từ thiết bị đo khối phổ Waters LCT TOF (Waters, Mỹ).

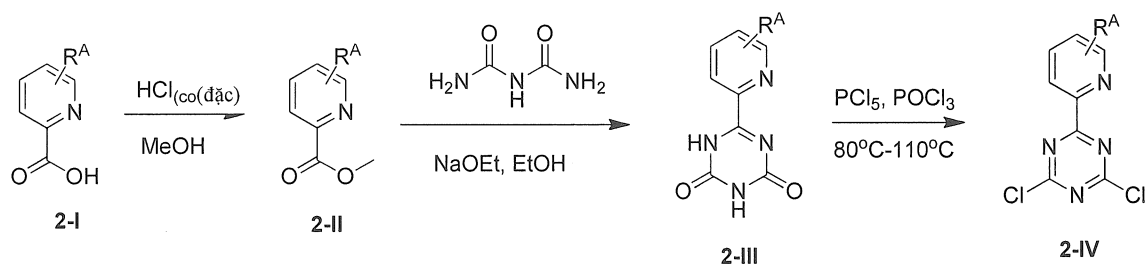
Ví dụ về các hợp chất được bộc lộ trong phần này, mô tả chất đồng phân lập thể (ví dụ, chất đồng phân (R) hoặc (S)) chỉ chế phẩm chứa hợp chất đó sao cho hợp chất được làm giàu ở tâm lập thể xác định ít nhất là 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Tên hóa học của mỗi hợp chất ví dụ được mô tả dưới đây được tạo ra bởi phần mềm ChemDraw. Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách theo các quy trình tương tự được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent quốc tế PCT/CN2013/000009 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/735,467.

Ví dụ 1. Điều chế các chất trung gian để điều chế hợp chất có công thức I trong đó A là phenyl

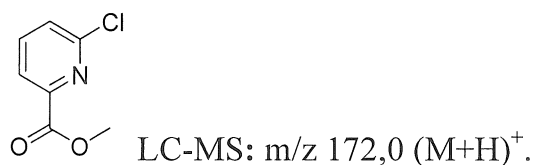


Điều chế 2,4-diclo-6-phenyl-1,3,5-triazin. Bổ sung phenylmagie bromua (217mL, 0,651mol, 3 M trong ete) nhỏ giọt ở -10 đến -0°C trong bầu khí N₂ vào dung dịch chứa 2,4,6-triclo-[1,3,5]triazin (120g, 0,652mol) trong THF khan (1200mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và dừng bằng cách bổ sung NH₄Cl bão hòa (200mL), sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô, cô và tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng ete dầu mỏ) tạo ra 2,4-diclo-6-phenyl-1,3,5-triazin dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51-7,55 (m, 2H), 7,64-7,67 (m, 1H), 8,49-8,63 (m, 2H).

Ví dụ 2. Điều chế chất trung gian để điều chế hợp chất có công thức I trong đó vòng A là pyridin-2-yl được thể

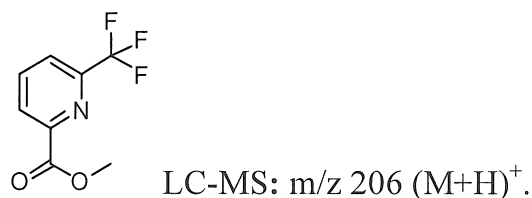


Bước 1: Điều chế methyl este (2-II) của axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic. Bổ sung HCl đậm đặc (6mL) vào dung dịch chứa axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic (48g, 0,31mol) trong metanol (770mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 48 giờ sau đó được cô để loại chất bay hơi. Sản phẩm thô được pha loãng với etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lỏng hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô tạo ra methyl este của axit 6-clo-pyridin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng.

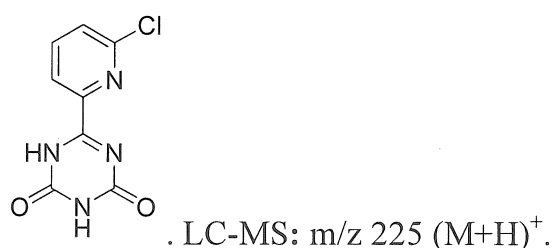


Quy trình được nêu trong bước 1 được sử dụng để tạo ra các chất trung gian sau (2-II) bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu phù hợp 2-I.

methyl este của axit 6-triflometyl-pyridin-2-carboxylic.

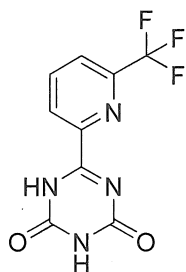


Bước 2: Điều chế 6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-dion. Bổ sung methyl 6-clopicolinat (32g, 0,16mol) và biuret (5,3g, 0,052mol) vào dung dịch chứa Na (32g, 0,16mol) trong etanol (500mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó cô tạo ra phần cặn được đổ vào nước và được bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa để điều chỉnh pH đến 7, chất rắn kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và làm khô tạo ra 6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4-dion.



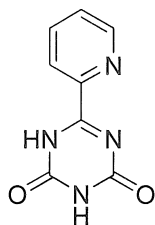
Bước 2 được sử dụng để tạo ra các chất trung gian sau (2-III) bắt đầu với chất trung gian phù hợp 2-II.

6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.



. LC-MS: m/z 259 (M+H)⁺.

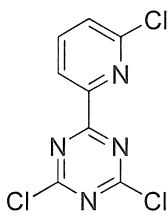
6-pyridin-2-yl-1H-1,3,5-triazin-2,4-dion.



¹H NMR (DMSO-d₄): δ 11,9-12,5 (s, 1H), 11,3-11,6 (s, 1H), 8,7-8,9 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế 2,4-diclo-6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin

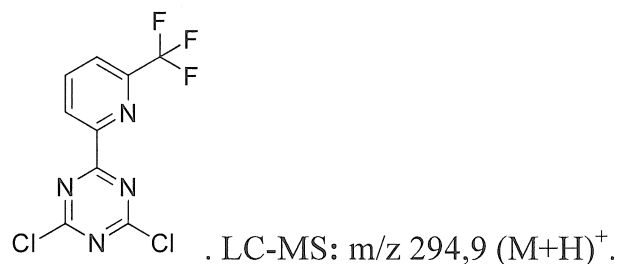
Bổ sung PCl₅ (23g, 0,1mol) vào dung dịch chứa 6-(pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin-2,4(1H,3H)-dion (3,0g, 013mol) trong POCl₃ (48mL) được. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ sau đó được cô để loại chất bay hơi. Phần còn lại được pha loãng bằng etyl axetatd và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô tạo ra 2,4-diclo-6-(6-clopyridin-2-yl)-1,3,5-triazin dưới dạng chất rắn màu nâu.



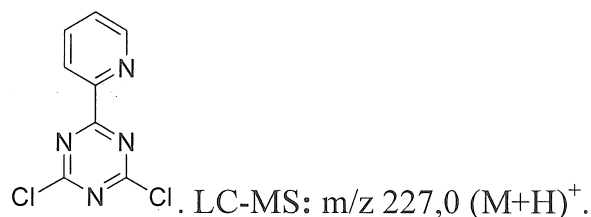
. LC-MS: m/z 260.9 (M+H)⁺.

Quy trình được nêu trong bước 3 cùng với chất trung gian khởi đầu thích hợp 2-III được sử dụng để tạo ra các chất trung gian sau (2-IV).

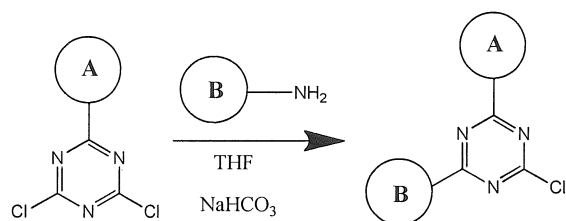
2, 4-diclo-6-(6-triflometyl-pyridin-2-yl)-1,3,5-triazin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.



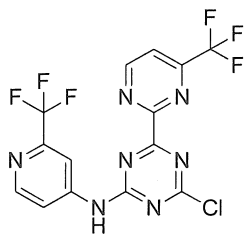
2,4-diclo-6-pyridin-2-yl-[1,3,5]triazin (1,0g, 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu.



Ví dụ 3. Điều chế hợp chất có công thức I trong đó vòng A là aryl hoặc heteroaryl được thể



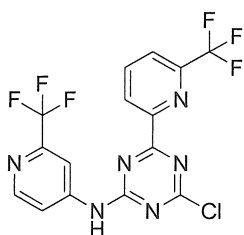
Điều chế 4-clo-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-amin. Bổ sung 2-(triflometyl)pyridin-4-amin (590mg, 3,64mmol) và NaHCO_3 (556mg, 6,6mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-6-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1,3,5-triazin (981mg, 3,31mmol) trong THF (80mL). Hỗn hợp này được khuấy ở hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô và đổ vào nước, được chiết bằng etyl axetat, làm khô trên natri sulphat, được lọc và cô tạo ra phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 tạo ra 4-clo-6-(4-triflometyl-pyrimidin-2-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-amin.



LCMS: m/z 422,2 ($M+H$)⁺

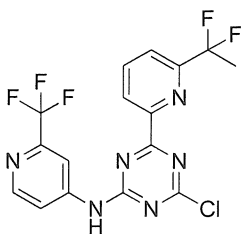
Chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự:

4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin



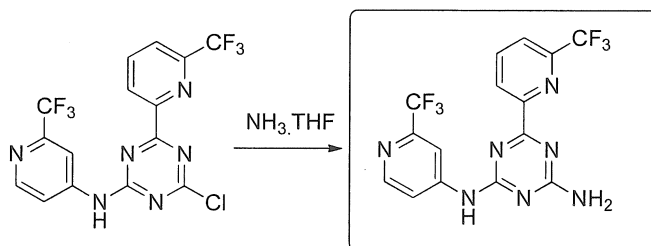
LCMS: m/z 421,2 ($M+H$)⁺

4-clo-6-(6-(1,1-difloetyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin



LCMS: m/z 416,3 ($M+H$)⁺

Ví dụ 4: Điều chế 6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (hợp chất 378)



Bổ sung 4-clo-6-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amin (2,0g, 4,76mmol) vào NH₃ trong THF (10%, 15mL), kết tủa được tạo ra tại cùng thời điểm đó. Sau khi khuấy thêm 2 giờ nữa, chất rắn được lọc và làm khô

tạo ra sản phẩm mong muốn 1,6 g (hiệu suất: 82%). MW (402,2, M+1). ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d) δ : 8,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (br, s, 1H), 8,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (br, s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Ví dụ A. Thử nghiệm enzym và tế bào

Thử nghiệm enzym. Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính ức chế IDH2 R172K thông qua thử nghiệm làm tan đồng yếu tố. Các hợp chất được ủ trước với enzym, sau đó, phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung NADPH và α -KG, và được để diễn ra trong 60 phút trong các điều kiện được chứng minh trước đó là tuyến tính với thời gian tiêu thụ cả đồng yếu tố và cơ chất. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung enzym thứ hai, diaphoraza, và cơ chất tương ứng, resazurin. Diaphoraza khử resazurin resorufin phát huỳnh quang mạnh với phản ứng oxi hóa đồng thời NADPH thành NADP, cả hai làm dừng phản ứng IDH2 bằng làm tan lỗ chứa đồng yếu tố có sẵn và tạo thuận lợi cho việc định lượng lượng đồng yếu tố còn lại sau khoảng thời gian cụ thể thông qua việc tạo ra định lượng nhóm huỳnh quang dò được một cách dễ dàng.

Cụ thể là, 1 μl dãy pha loãng hợp chất 100x được đặt vào mỗi lỗ trong số 12 lỗ của đĩa 384 lỗ, sau đó bổ sung 40 μl dung dịch đệm (50 mM kali phosphat (K_2HPO_4), pH 7,5; 150 mM NaCl; 10 mM MgCl_2 , 10% glyxerol, 0,05% albumin huyết thanh bò, 2 mM beta-mercaptoetanol) chứa 1,25 $\mu\text{g/ml}$ IDH2 R172K. Sau đó, hợp chất thử nghiệm được ủ trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng với enzym; trước khi bắt đầu phản ứng IDH2 bằng cách bổ sung 10 μl hỗn hợp cơ chất chứa 50 μM NADPH và 6,3 mM α -KG trong dung dịch đệm được mô tả trên đây. Sau khi ủ thêm một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được tạm dừng và lượng NADPH còn lại được đo thông qua sự chuyển hóa của resazurin thành resorufin bằng cách bổ sung 25 μl Hỗn hợp dừng (36 $\mu\text{g/ml}$ enzym diaphoraza và 60 μM resazurin; trong dung dịch đệm). Sau một phút ủ, đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩa ở Ex544/Em590.

Để xác định khả năng ức chế của hợp chất đối với IDH2 R140Q trong dạng thức thử nghiệm tương tự trên đây, quy trình tương tự được thực hiện, ngoại trừ nồng độ thử nghiệm cuối là 0,25 $\mu\text{g/ml}$ IDH2 R140Q protein, 4 μM NADPH và 1,6 mM α -KG, và thời gian ủ trước là một giờ hoặc 16 giờ.

Để xác định khả năng ức chế của hợp chất đối với IDH2 R140Q ở dạng thức sàng lọc lưu lượng cao, quy trình tương tự được thực hiện, ngoại trừ 0,25 $\mu\text{g/ml}$ IDH2

R140Q protein được sử dụng trong bước ủ trước, và phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung $4\mu\text{M}$ NADPH và $8\mu\text{M}$ α -KG.

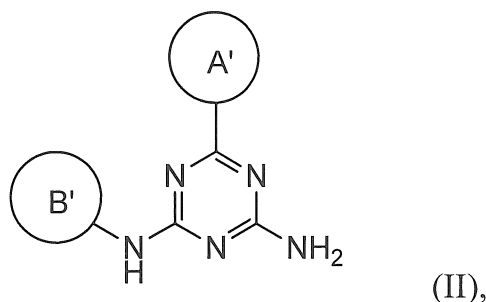
Thử nghiệm trên cơ sở tế bào mới U87MG pLVX-IDH2 R140Q. Tế bào mới U87MG pLVX-IDH2 R140Q được cho sinh trưởng trong bình T125 trong DMEM chứa 10% FBS, 1x penixilin/streptomycin và $500\mu\text{g/mL}$ G418. Chúng được thu lại nhờ trypsin và được tạo hạt trong đĩa đáy trắng 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào/lỗ trong $100\mu\text{L}$ /lỗ trong DMEM với 10% FBS. Không có tế bào được rải trong cột 1 và 12. Tế bào được ủ qua đêm ở 37°C trong 5% CO_2 . Ngày tiếp theo, hợp chất được chuẩn bị sẵn ở nồng độ 2x và $100\mu\text{L}$ được bổ sung vào mỗi lỗ tế bào. Nồng độ DMSO cuối là 0,2% và lỗ DMSO đối chứng được cấy ở hàng G. Sau đó, các đĩa được đặt trong tủ nuôi cấy trong 48 giờ. Ở thời điểm 48 giờ, $100\mu\text{L}$ môi trường được lấy ra từ mỗi lỗ và được phân tích bằng LC-MS về nồng độ 2-HG. Đĩa tế bào được đặt trở lại trong tủ nuôi cấy trong 24 giờ nữa. Vào 72 giờ sau khi bổ sung hợp chất, 10mL /đĩa chất phản ứng Promega Cell Titer Glo được rải đông và trộn. Đĩa tế bào được lấy ra từ tủ nuôi cấy và được để cho cân bằng ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó $100\mu\text{L}$ chất phản ứng được bổ sung vào mỗi lỗ môi trường. Đĩa tế bào sau đó được đặt lên máy lắc quỹ đạo trong 10 phút và sau đó được để tĩnh ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, đĩa được đọc sự phát quang với thời gian tích hợp là 500 miligiây để xác định tác dụng của hợp chất lên sự ức chế sinh trưởng.

Hợp chất đại diện 378 được thử nghiệm trong thử nghiệm enzym R140Q (thời gian ủ trước 16 giờ) và thử nghiệm trên cơ sở tế bào R140Q như được mô tả trên đây hoặc tương tự, có IC_{50} nhỏ hơn 50nM trong cả hai thử nghiệm.

Do đó, từ phần mô tả một số khía cạnh của một số phương án, cần phải hiểu rằng các biến đổi, cải biến và cải tiến khác nhau là dễ dàng xảy ra đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các biến đổi, cải biến và cải tiến này được dự tính là một phần của bộ lộ này và được dự tính nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế. Do đó, phần mô tả trên đây và các hình vẽ chỉ để ví dụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

vòng A' được chọn từ phenyl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, pyridin-3-yl và pyridin-2-yl, trong đó vòng A' tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn độc lập từ 1-propenyl, -xyclopropyl-OH, clo, flo, -CF₃, -CHF₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂CH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)CF₃, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -C(O)-NH₂, -CH₂NH₂, -NH₂, -NH(CH₃), -CN và -N(CH₃)₂; và

vòng B' được chọn từ phenyl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-4-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-5-yl, pyrimidin-5-yl và pyrazol-4-yl, trong đó vòng B' tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn độc lập từ halo; -CN; -OH; C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng halo, CN hoặc -OH; -S(O)₂-C₁-C₄ alkyl; -S(O)-C₁-C₄ alkyl; -S(O)₂-NH-C₁-C₄ alkyl; -S(O)₂-NH-CH₂-CF₃; -S(O)₂-N(C₁-C₄ alkyl)₂; -S(O)₂-azetidin-1-yl; -O-C₁-C₄ alkyl; -CH₂-O-CH₃, morpholin-4-yl, xyclopropyl, 1-xyclopropyl-C₁-C₄alkyl, 1-xyclopropyl-C₁-C₄alkoxy, xyclopropyl-CN, -S(O)₂-NH-xyclopropyl; -S(O)₂-NH-CH₂-xyclopropyl; -C(O)-C₁-C₄ alkyl, -C(O)-O-CH₃; trong đó:

- a. cả vòng A' và vòng B' đều không phải phenyl tùy ý được thế;
- b. nếu vòng A' là pyridyl không được thế, thì vòng B' không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm được chọn độc lập từ metyl, etyl, t-butyl, metoxy, CH(OH)CH₃, Cl, Br, và CF₃;

c. nếu vòng A' là heteroaryl 5 cạnh, thì vòng B' không phải là phenyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, SO₂CH₃, C(O)OCH₃, methyl, ethyl, t-butyl, metoxy, etoxy, CF₃, và OH;

d. hợp chất này không phải là:

(1) 6-(6-metoxi-3-pyridinyl)-N²-(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin; hoặc

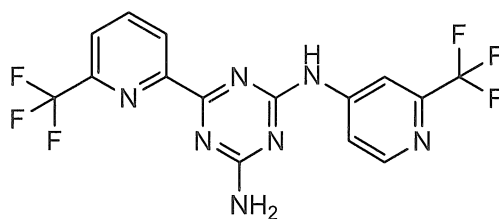
(2) 6-(2-metoxi-3-pyridinyl)-N²-(4-metylphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A' được chọn từ 2-clophenyl, 2-flophenyl, 2-metoxi-phenyl, 3-hydroxyphenyl, 3-metylsulfinylphenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 3-metylaminophenyl, 3-metoxi-2-flophenyl, 5-metoxi-2-flophenyl, 3-hydroxy-2-flophenyl, 5-hydroxy-2-flophenyl, 5-hydroxy-3-flophenyl, 3-hydroxymetylphenyl, 3,5-dihydroxyphenyl, 3-triflometyl-5-clophenyl, 3-(1-hydroxy-2,2,2-trifloetyl)phenyl, 3-(1-hydroxyetyl)phenyl, 3-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl, pyridin-2-yl, 3-flopyridin-2-yl, 3-xyanopyridin-2-yl, 3,6-diflopyridin-2-yl, 3-flo-6-metoxypyridin-2-yl, 3-flo-6-hydroxypyridin-2-yl, 3-flo-6-aminopyridin-2-yl, 4-flo-6-aminopyridin-2-yl, 6-propen-1-ylpyridin-2-yl, 6-metylaminopyridin-2-yl, 3-flo-6-triflometylpyridin-2-yl, 4-clo-6-aminopyridin-2-yl, 4-flo-6-aminopyridin-2-yl, 4-clo-6-metoxypyridin-2-yl, 6-aminopyridin-3-yl, 2-metoxypyridin-3-yl, 6-aminopyridin-2-yl, 6-clopyridin-2-yl, 6-triflometylpyridin-2-yl, 6-diflometylpyridin-2-yl, 4-(hydroxymetyl)-6-triflometylpyridin-2-yl, 4-(hydroxymetyl)-6-clo-pyridin-2-yl, 6-(1,1-difloetyl)-4-flopyridin-2-yl, 4-triflometylpyrimidin-2-yl, 4-aminopyrimidin-2-yl, 6-triflometyl-4-aminopyrimidin-2-yl, 4-triflometyl-6-aminopyrimidin-2-yl, 4-aminopyrimidin-2-yl, 2-aminopyrimidin-4-yl, 2-aminopyrimidin-5-yl, 4,6-diclopyridin-2-yl, 3,5-diclophenyl, 2,6-diflophenyl, 2-metyloxazol-4-yl, 4-triflometyl-thiazol-2-yl, 4-metylthiazol-2-yl và phenyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng B' được chọn từ 2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl, 3,5-diflophenyl, 3-clophenyl, 3-xyanometylphenyl, 3-xyanophenyl, 3-(xyclopropylmetyl)phenyl, 3-xyclopropylaminosulfonylphenyl, 3-dimetylaminosulfonylphenyl, 3-etylsulfonylphenyl, 3-flophenyl, 3-metylsulfonylphenyl, 4-flophenyl, 3-(1-hydroxyisopropyl)phenyl, 3-metylsulfonyl-5-clophenyl, 3-metylsulfonyl-5-flophenyl, 3-(N-2,2,2,-trifloetylaminosulfonyl)phenyl,

5-clopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-3-yl, 5-xyanopyridin-4-yl, 5-flopyridin-3-yl, 5-triflomethypyridin-3-yl, 2-triflometylpyridin-4-yl, 2-diflometylpyridin-4-yl, 2-clopyridin-4-yl, 6-clopyridin-4-yl, 6-xyanopyridin-4-yl, 2-xyanopyridin-4-yl, 6-xyclopropylpyridin-4-yl, 6-etoxypyridin-4-yl, 6-flopyridin-3-yl, 2-flopyridin-4-yl, 5,6-diflopyridin-3-yl, 6-flopyridin-4-yl, 6-metylpyridin-4-yl, 2-diflometylpyridin-4-yl, 6-triflometylpyridin-4-yl, 2-(1-metoxycyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-xyclopropylpyridin-4-yl, 2-propanoylpyridin-4-yl, 2-(1-metylxcyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)pyridin-4-yl, 2-(1-xyanoisopropyl)pyridin-4-yl, isoxazol-4-yl, phenyl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, 1-propylpyrazol-4-yl, 6-metyl-pyridazin-4-yl, và thiazol-5-yl.

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



hoặc muối được dụng của nó.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1. và chất mang được dụng.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này còn bao gồm tác nhân trị liệu thứ hai hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư, trong đó tác nhân trị liệu thứ hai này được chọn từ tác nhân hóa trị, tác nhân biệt hóa, tác nhân trị liệu hướng đích, tác nhân miễn dịch trị liệu hoặc tác nhân trị liệu hormon.