



(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)



1-0032884

(51)⁷ C07D 401/12; C07D 239/94; A61K
31/517; A61P 31/18

(13) B

(21) 1-2017-02806

(22) 23/12/2015

(86) PCT/US2015/000460 23/12/2015

(87) WO2016/105564 30/06/2016

(30) 62/096,748 24/12/2014 US

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/10/2017 355A

(73) 1. GILEAD SCIENCES, INC. (US)

333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America

2. INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY OF THE AS
CR, V.V.I. (CZ)

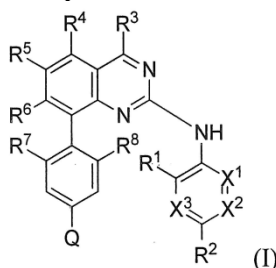
Flemingovo Nam. 2, 166 10 Praha 6, Czech Republic

(72) Petr JANSÁ (US); Petr SIMON (CZ); Eric LANSDON (US); Yunfeng Eric HU
(US); Ondrej BASZCZYNSKI (CZ); Milan DEJMEK (CZ); Richard, L.
MACKMAN (US).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) CHẤT DẪN XUẤT QUINAZOLIN, DƯỢC PHẨM, KIT VÀ VẬT PHẨM CHỨA
DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) và các chất hồ biến và các muối được
dùng của chúng, dược phẩm, kit và vật phẩm chứa các hợp chất này.



LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề cập tới các chất dẫn xuất quinazolin, dược phẩm, kit và vật phẩm chứa dẫn xuất này.

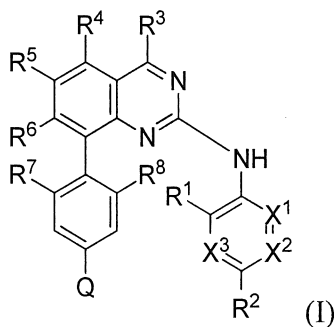
TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Mặc dù đã có tiến bộ trong việc điều trị HIV (virus suy giảm miễn dịch ở người) và AIDS (hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải), song nhiễm HIV vẫn đang là một vấn nạn sức khỏe trên toàn cầu. Là một phần của các cách điều trị này, các chất ức chế transcriptaza ngược phi nucleosit (NNRTI) thường được sử dụng, đặc biệt là một phần của phác đồ điều trị bệnh theo cách điều trị kháng retrovirus đặc biệt tích cực (HAART). Mặc dù có tiềm năng, vẫn tồn tại hạn chế đối với nhiều NNRTI trong số các NNRTI đã biết do việc sử dụng chúng kèm theo đột biến ở virus HIV mà có thể gây ra kháng thuốc. Do vậy, vẫn có nhu cầu phát triển tiếp các NNRTI tiềm năng.

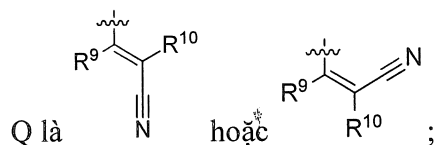
Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng, các dược phẩm và các chế phẩm chứa các hợp chất này, hoặc muối dược dụng của chúng, và các phương pháp sử dụng và tạo ra các hợp chất này, hoặc muối dược dụng của nó.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I) hoặc chất hỗ biến của chúng,



trong đó:



X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, với điều kiện rằng nhiều nhất 2 trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N;

R^1 là -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là -H, -CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^3 là -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^4 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^5 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^6 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, halogen, -OR^a, -CN, hoặc -NO₂, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là $-H$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{10} là $-H$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^{11} độc lập là $-H$, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^{12} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, hoặc $-NO_2$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, và heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn từ các nhóm halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, và $-NO_2$, mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là $-H$, $-NH_2$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{13} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau; hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có tạo ra 5 đến 10 cạnh; và

mỗi nhóm R^{13} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh;

hoặc muối được dựng của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất vật phẩm chứa liều lượng đơn vị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế transcriptaza ngược ở đối tượng có nhu cầu điều trị, bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cho đối tượng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở đối tượng có nhu cầu điều trị, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp phòng ngừa nhiễm HIV ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án nhất định, đối tượng đang chịu nguy cơ nhiễm HIV, như đối tượng mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đã biết liên quan đến nhiễm HIV.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở đối tượng có nhu cầu điều trị, bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong việc điều trị y học.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở đối tượng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở đối tượng.

Các phương án bổ sung theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này.

MÔ TẢ VẤN TẮT HÌNH VẼ

Hình 1 thể hiện kết quả về biên dạng kháng lại các thể đột biến HIV-1 RT (transcriptaza ngược) của một số hợp chất.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Phần dưới đây được bộc lộ với hiểu biết rằng bản mô tả này được xem là để minh họa làm ví dụ đối tượng yêu cầu bảo hộ, và không nhằm giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo ở các phương án cụ thể được minh họa. Các đề mục được dùng trong toàn bộ bản mô tả này được nêu cho tiện theo dõi và không nên xem là giới hạn các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Các phương án đã được minh họa ở đề mục bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án đã được minh họa ở đề mục khác.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học được dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Dấu gạch ngang ở trước hoặc sau nhóm hóa chất chỉ là để thuận tiện nhằm chỉ điểm gắn vào gốc ban đầu; các nhóm hóa chất có thể được thể hiện cùng với hoặc không cùng với một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không mất nghĩa thông thường của nó. Đường lượn sóng qua đường thẳng ở công thức hóa học hoặc đường gạch ngang qua đường thẳng ở công thức hóa học biểu thị điểm gắn của nhóm. Đường gạch ngang trong công thức hóa học biểu thị liên kết tùy ý. Tiền tố như “C_{u-v}” hoặc (C_u-C_v) biểu thị rằng nhóm theo sau có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C₁₋₆ alkyl” biểu thị nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Nếu tên thương mại được dùng trong bản mô tả này, thì nó nhằm để bao gồm một cách độc lập sản phẩm có tên thương mại đó và (các) được chất của sản phẩm có tên thương mại đó.

Như được dùng trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng quán từ số ít "một" và "cái", và "này" bao gồm cả viện dẫn ở dạng số nhiều trừ khi có quy định rõ ràng khác. Do đó, ví dụ, việc viện dẫn đến "hợp chất" bao gồm cả nhiều hợp chất đó và việc viện dẫn đến "thử nghiệm" bao gồm cả viện dẫn đến một hoặc nhiều thử nghiệm, vân vân.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả này là hydrocacbon no hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là (C₁₋₂₀)alkyl) hoặc nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon (tức là (C₁₋₁₀)alkyl), hoặc nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là (C₁₋₈)alkyl), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là (C₁₋₆)alkyl), hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là (C₁₋₄)alkyl). Các ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (*n*-Pr, *n*-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (*i*-Pr, *i*-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (*n*-Bu, *n*-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (*i*-Bu, *i*-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (*s*-Bu, *s*-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (*t*-Bu, *t*-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (*n*-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-

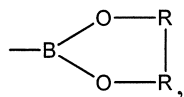
butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), và octyl ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

Thuật ngữ “aryl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ một nhân thơm chỉ gồm toàn nguyên tử cacbon hoặc hệ đa nhân ngưng tụ chỉ gồm toàn nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một trong số các nhân là thơm. Ví dụ, theo các phương án nhất định, nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng, có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng. Aryl bao gồm gốc phenyl. Aryl còn bao gồm hệ đa nhân ngưng tụ (ví dụ, các hệ nhân gồm 2, 3 hoặc 4 nhân) có từ 9 đến 20 nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một nhân là thơm và trong đó các nhân khác có thể là thơm hoặc không thơm (tức là vòng cacbon). Các hệ đa nhân ngưng tụ này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo ở phần bất kỳ của vòng cacbon của hệ đa nhân ngưng tụ này. Các nhân của hệ đa nhân ngưng tụ có thể được liên kết với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, spiro hoặc liên kết cầu khi đáp ứng các yêu cầu về mặt hóa trị. Cũng cần phải hiểu rằng khi đề cập đến aryl có số cạnh nằm trong một khoảng số nguyên tử nhất định (ví dụ, aryl có từ 6 đến 12 cạnh), thì khoảng số nguyên tử này là tổng số nguyên tử trên nhân (vòng) của aryl đó. Ví dụ, aryl có 6 cạnh sẽ bao gồm phenyl và aryl có 10 cạnh sẽ bao gồm naphthyl và 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, indenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, anthracenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “arylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon được thể bằng gốc aryl như được bộc lộ trong bản mô tả này (tức là gốc aryl-alkyl-). Nhóm alkyl của “arylalkyl” bao gồm các nhóm alkyl mà có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là aryl($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl). Các nhóm arylalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, 1-phenylpropan-1-yl, naphthylmetyl, 2-naphthyletan-1-yl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “axit boronic” được dùng để chỉ nhóm $-\text{B}(\text{OH})_2$.

Thuật ngữ “este của axit boronic” được dùng để chỉ dẫn xuất este của hợp chất axit boronic. Các chất dẫn xuất thích hợp của este của axit boronic bao gồm các hợp chất có công thức $-B(OR)_2$, trong đó mỗi nhóm R độc lập là alkyl, aryl, aryl alkyl, heteroalkyl, hoặc hetero-aryl. Ngoài ra, hai nhóm R của $-B(OR)_2$ có thể cùng nhau tạo ra este vòng, ví dụ có cấu trúc



trong đó mỗi nhóm R có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về este của axit boronic bao gồm pinacol este của axit boronic và catechol este của axit boronic.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng để chỉ một nhân no hoặc không no một phần chỉ bao gồm nguyên tử cacbon có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là C_3 - C_{20} xycloalkyl), ví dụ, có từ 3 đến 12 nguyên tử trên vòng, ví dụ, có từ 3 đến 10 nguyên tử trên vòng. Thuật ngữ “xycloalkyl” còn bao gồm nhiều các hệ nhân ngưng tụ, no và không no một phần chỉ gồm nguyên tử cacbon (ví dụ, các hệ nhân chứa 2, 3 hoặc 4 nhân vòng cacbon). Do đó, xycloalkyl bao gồm các vòng cacbon đa vòng như các vòng cacbon hai vòng (ví dụ, các vòng cacbon hai vòng có từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng như bi xyclo[3.1.0]hexan và bi xyclo[2.1.1]-hexan), và các vòng cacbon nhiều vòng (ví dụ, vòng cacbon ba vòng và vòng cacbon bốn vòng có đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng). Các nhân của hệ đa nhân ngưng tụ có thể được liên kết với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, spiro hoặc liên kết cầu khi đáp ứng các yêu cầu về mặt hóa trị. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl và 1-xyclohex-3-enyl.

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

Thuật ngữ “heteroalkyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của alkyl này được thế bằng O, S, hoặc NR^q , (hoặc nếu nguyên tử cacbon được thế là nguyên tử cacbon ở đầu tận cùng với OH, SH hoặc $N(R^q)_2$), trong đó mỗi nhóm R^q độc lập là H hoặc (C_1-C_6) alkyl. Ví dụ, thuật ngữ (C_1-C_8) heteroalkyl dự định chỉ heteroalkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của C_1-C_8 alkyl được thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, S, NR^q , OH, SH hoặc $N(R^q)_2$), mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các ví dụ về heteroalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxymetyl, etoxymetyl, metoxy, 2-hydroxyetyl và N,N'-đimetylpropylamin. Nguyên tử khác loại của heteroalkyl có thể tùy ý được oxy hóa hoặc được alkyl hóa. Nguyên tử khác loại có thể ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heteroalkyl hoặc ở vị trí mà tại đó nhóm này được gắn vào

phần còn lại của phân tử. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHCHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHOCH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ một nhân thơm mà có ít nhất một nguyên tử không là cacbon trên nhân, trong đó nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh; thuật ngữ còn bao gồm hệ đa nhân ngưng tụ mà có ít nhất một nhân thơm như vậy, mà hệ đa nhân ngưng tụ được bộc lộ thêm dưới đây. Do đó, thuật ngữ này bao gồm các nhân thơm đơn có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh ở các nhân. Các nguyên tử lưu huỳnh và nitơ còn có thể có mặt ở dạng đã được oxy hóa với điều kiện nhân này là thơm. Các nhân này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl hoặc furyl. Thuật ngữ này còn bao gồm hệ đa nhân ngưng tụ (ví dụ, các hệ nhân chứa 2, 3 hoặc 4 nhân) trong đó nhóm hetero aryl, như được định nghĩa trên đây, có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhân được chọn từ các heteroaryl (để tạo ra, ví dụ, naphthyridinyl như 1,8-naphthyridinyl), các hetero xycloalkyl, (để tạo ra, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyridinyl như 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridinyl), các xycloalkyl (để tạo ra, ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl) và các aryl (để tạo ra, ví dụ, indazolyl) để tạo ra hệ đa nhân ngưng tụ. Do vậy, heteroaryl (nhân thơm đơn hoặc hệ đa nhân ngưng tụ) có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng và từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại trên vòng. Hệ đa nhân ngưng tụ này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm oxo trên phần vòng cacbon hoặc phần dị vòng của nhân ngưng tụ. Các nhân của hệ đa nhân ngưng tụ có thể được liên kết với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, spiro hoặc liên kết cầu khi đáp ứng các yêu cầu về mặt hóa trị. Cần hiểu rằng từng nhân của hệ đa nhân ngưng tụ có thể được liên kết với nhau theo trình tự bất kỳ. Cũng cần phải hiểu rằng điểm gắn của hệ đa nhân ngưng tụ (như đã nêu trên đối với heteroaryl) có thể ở vị trí bất kỳ của hệ đa nhân ngưng tụ bao gồm hetero aryl, dị vòng, aryl hoặc phần vòng cacbon của hệ đa nhân ngưng tụ và ở nguyên tử thích hợp bất kỳ của hệ đa nhân ngưng tụ bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ). Các heteroaryl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, thienyl, indolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, furyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, quinoxalyl, quinazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolylbenzofuranyl, benzimidazolyl và thianaphthenyl.

Các thuật ngữ “hetero xycloalkyl” hoặc “heteroxyclyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhân đơn không thơm no hoặc không no một phần hoặc hệ đa nhân không thơm mà có ít nhất một nguyên tử khác loại trên nhân (ít nhất một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ các nguyên tử oxy, nitơ, và lưu huỳnh). Trừ khi có quy định khác, nhóm hetero xycloalkyl có từ 5 đến 20 nguyên tử trên vòng, ví dụ, có từ 5 đến 14 nguyên tử trên vòng, ví dụ, có từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng. Do vậy, thuật ngữ này bao gồm các nhân đơn no hoặc không no một phần (ví dụ, nhân có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh) có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh ở nhân. Thuật ngữ này còn bao gồm các nhân đơn no hoặc không no một phần (ví dụ, các nhân có 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh) có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon trên vòng và từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh ở nhân. Các nhân của hệ đa nhân ngưng tụ có thể được liên kết với nhau thông qua liên kết ngưng tụ, spiro hoặc liên kết cầu khi đáp ứng các yêu cầu về mặt hóa trị. Các nhóm hetero xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidín, aziridín, imidazolidín, imino-oxoimidazolidín, morpholin, oxiran (epoxít), oxetan, piperazin, piperidín, pyrazolidín, piperidín, pyrrolidín, pyrrolidínon, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, dihydropyridín, tetrahydropyridín, quinuclidín, N-brompyrrolidín, N-clopiperidín, và các nhóm tương tự.

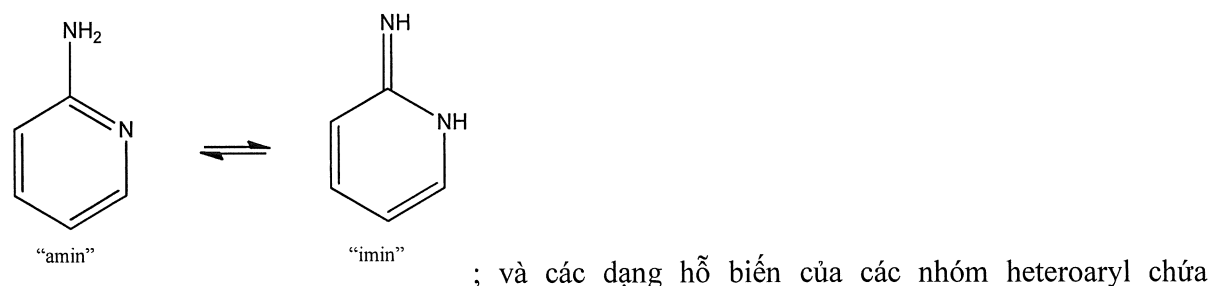
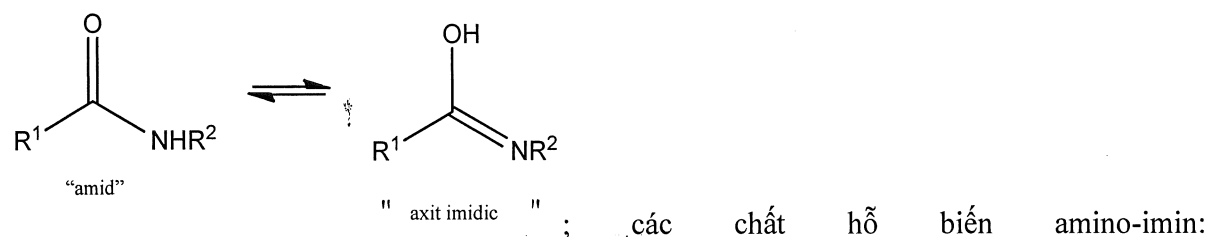
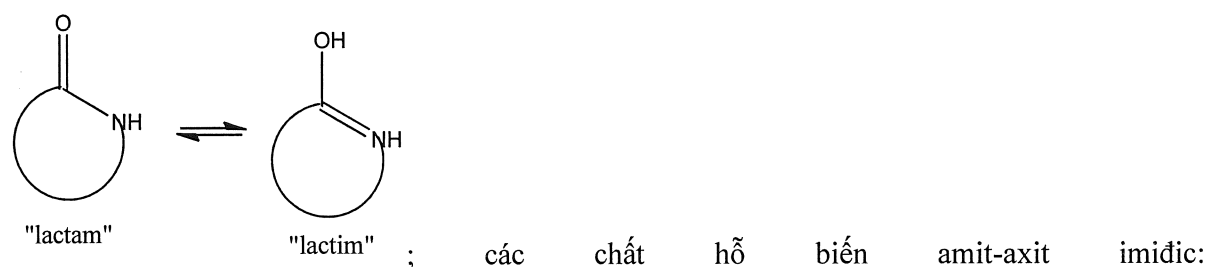
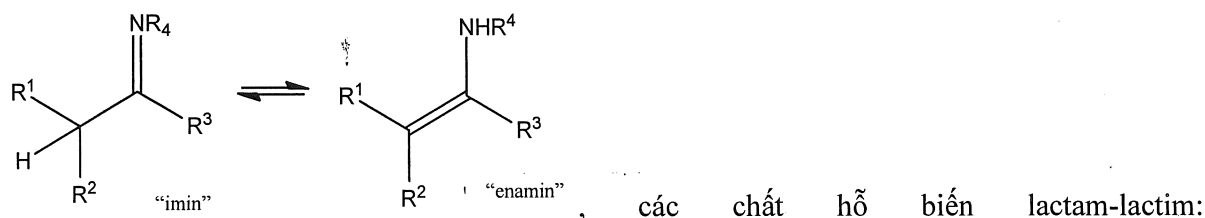
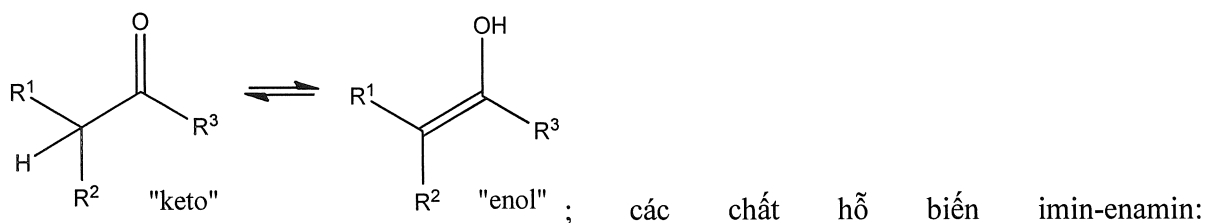
Thuật ngữ “hydroxy” hoặc “hydroxyl” được dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “oxo” được dùng để chỉ oxy liên kết đôi ($=O$). Ở các hợp chất khi nhóm oxo liên kết với nguyên tử nitơ sp^2 , thì N-oxit được biểu thị.

Cần hiểu rằng việc kết hợp các nhóm hóa chất có thể được áp dụng và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra được. Ví dụ, nhóm “hydroxyalkyl” biểu thị nhóm hydroxyl đã được gắn vào nhóm alkyl.

Các thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là sự việc được mô tả tiếp đó có thể nhưng không nhất thiết xảy ra, và rằng bản mô tả này bao gồm các trường hợp khi một sự việc hoặc một tình huống xảy ra và các trường hợp khi sự kiện hoặc tình huống đó không xảy ra.

Thuật ngữ “hỗ biến” được dùng trong bản mô tả này để chỉ các chất đồng phân của hợp chất mà khác nhau ở vị trí của proton và/hoặc về phân phối điện tử. Do đó, cả các chất hỗ biến di chuyển proton và các chất hỗ biến theo hóa trị được dự tính đến và được bộc lộ và cần hiểu rằng có thể tồn tại nhiều hơn hai chất hỗ biến cho mỗi hợp chất đã định. Các ví dụ về chất hỗ biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất hỗ biến enol-keto:



nguyên tử trên nhân đã được gắn vào cả gốc -NH- ở nhân và gốc =N- ở nhân như có ở các pyrazol, imidazol, benzimidazol, triazol và tetrazol (ví dụ, xem tài liệu: Smith, *March's Advanced Organic Chemistry* (5th ed.), pp. 1218-1223, Wiley-Interscience, 2001; Katritzky A. và Elguero J, et al., *The Tautomerism of Heterocycles*, Academic Press (1976)).

Thuật ngữ “dược dụng” được dùng để chỉ các hợp chất, các muối, các dược phẩm, các dạng liều và các nguyên liệu khác có thể được dùng trong quá trình bào chế dược phẩm mà là thích hợp đối với thuốc thú y hoặc thuốc cho người.

Thuật ngữ “muối được dụng” được dùng để chỉ muối của hợp chất mà là được dụng và có (hoặc có thể được chuyển hóa thành dạng có) được tính mong muốn của hợp chất gốc. Các muối này bao gồm các muối cộng axit được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc được tạo ra với các axit hữu cơ như axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit lactic, axit maleic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 2-naphthalenesulfonic, axit oleic, axit palmitic, axit propionic, axit stearic, axit succinic, axit tartaric, axit p-toluensulfonic, axit trimethylaxetic, và các axit tương tự, và các muối được tạo ra khi proton của axit có mặt trong hợp chất gốc được thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm (ví dụ, natri hoặc kali), ion kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi hoặc magie), hoặc ion nhôm; hoặc phối trí với bazơ hữu cơ như dietanolamin, trietanolamin, *N*-metylglucamin và các chất tương tự. Định nghĩa này còn bao gồm amoni và các muối amoni đã được thế hoặc các muối amoni bậc bốn. Danh mục các muối được dụng tiêu biểu không giới hạn phạm vi của sáng chế có thể được tìm thấy trong tài liệu: S.M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), và Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), trang 732, Bảng 38-5, cả hai tài liệu này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các thuật ngữ “đối tượng” và “các đối tượng” được dùng để chỉ người, vật nuôi ở nhà (ví dụ, chó và mèo), động vật ở trang trại (ví dụ, gia súc, ngựa, cừu, dê và lợn), các động vật phòng thí nghiệm (ví dụ, chuột nhắt, chuột to, chuột đồng, chuột lang, lợn, thỏ, chó, và khỉ), và các đối tượng tương tự.

Các thuật ngữ “điều trị bệnh” hoặc “việc điều trị bệnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ cách thức nhằm đạt được các kết quả có lợi hoặc các kết quả mong muốn. Nhằm các mục đích theo sáng chế, các kết quả có lợi hoặc các kết quả mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc làm thuyên giảm triệu chứng và/hoặc làm giảm bớt mức độ của triệu chứng và/hoặc phòng ngừa triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trở nên xấu hơn. Theo một phương án, “điều trị bệnh” hoặc “việc điều trị bệnh” bao gồm một hoặc nhiều bước sau: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này (ví dụ, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng tạo ra từ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, và/hoặc làm giảm mức độ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này); b) làm chậm hoặc ngăn chặn sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, trì hoãn

sự xấu đi hoặc tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này); và c) làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này, ví dụ, khiến các triệu chứng lâm sàng thoái triển, làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý, trì hoãn tiến triển của bệnh, nâng cao chất lượng sống, và/hoặc kéo dài thời gian sống.

Thuật ngữ “trì hoãn” sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là làm trễ, cản trở, làm chậm, làm muộn, làm ổn định và/hoặc hoãn sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Mức độ trì hoãn có thể dài ngắn khác nhau theo thời gian, tùy theo bệnh sử và/hoặc cá thể được điều trị. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ rằng, việc trì hoãn đáng kể hoặc đủ lâu có thể có tác dụng ngăn chặn cá thể không phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này. Ví dụ, phương pháp mà “trì hoãn” sự phát triển của AIDS là phương pháp làm giảm khả năng phát triển bệnh trong khung thời gian nhất định và/hoặc làm giảm mức độ của bệnh trong khung thời gian nhất định, so với khi không áp dụng phương pháp này. So sánh này có thể dựa trên các nghiên cứu lâm sàng, bằng cách sử dụng số lượng đối tượng đáng kể về mặt thống kê. Ví dụ, sự phát triển của AIDS có thể được phát hiện bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết, như xác nhận tình trạng HIV⁺ của cá thể và đánh giá số tế bào T của cá thể hoặc biểu hiện khác về sự phát triển của AIDS, như rất mệt, giảm cân, bệnh tiêu chảy dai dẳng, sốt cao, sưng hạch bạch huyết ở cổ, chỗ trũng ở vai dưới cánh tay hoặc háng, hoặc sự có mặt của tình trạng bệnh lý mang tính cơ hội mà đã biết là liên quan đến AIDS (ví dụ, tình trạng bệnh lý mà thường không xuất hiện ở cá thể có hệ miễn dịch đang hoạt động nhưng xuất hiện ở bệnh nhân AIDS). Sự phát triển còn có thể liên quan đến diễn tiến của bệnh mà có thể không phát hiện thấy ban đầu và bao gồm xuất hiện, tái xuất hiện và tấn công.

Thuật ngữ “phòng ngừa” hoặc “tránh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ phác đồ bảo vệ đối với sự tấn công của bệnh hoặc rối loạn sao cho các triệu chứng bệnh lý lâm sàng này không phát triển. Do đó, “phòng ngừa” liên quan đến việc áp dụng cách điều trị (ví dụ, dùng được chất) cho đối tượng trước khi các dấu hiệu của bệnh có thể phát hiện được (ví dụ, cho đối tượng dùng được chất khi không có mặt tác nhân lây nhiễm dễ phát hiện (ví dụ, virus) ở đối tượng). Đối tượng có thể là cá thể có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn bệnh lý, như cá thể mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đã biết là liên quan đến sự phát triển hoặc tấn công của bệnh hoặc rối loạn này. Do đó, thuật ngữ “tránh nhiễm HIV” để chỉ việc cho đối tượng chưa nhiễm HIV ở mức độ phát hiện được dùng được chất kháng HIV. Cần hiểu rằng đối tượng của điều trị phòng ngừa kháng HIV có thể là cá thể có nguy cơ nhiễm HIV.

Thuật ngữ cá thể “có nguy cơ” được dùng trong bản mô tả này là cá thể mà có nguy cơ phát triển tình trạng bệnh lý cần được điều trị. Cá thể “có nguy cơ” có thể mắc hoặc không mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý dễ phát hiện, và có thể mắc hoặc không mắc bệnh đã biểu hiện có thể phát hiện được trước khi điều trị theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này. Thuật ngữ “có nguy cơ” biểu thị rằng cá thể có một hoặc nhiều yếu tố được gọi là nguy cơ, mà là các thông số đo được mà tương quan với mức độ phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý và là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này có khả năng phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cao hơn cá thể không có Các yếu tố nguy cơ này. Ví dụ, các cá thể có nguy cơ đối với AIDS là các cá thể có HIV.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng mà là hữu hiệu để biểu lộ đáp ứng sinh học hoặc y học mong muốn, bao gồm lượng hợp chất mà khi được cho dùng đối tượng để điều trị bệnh là đủ để có tác dụng điều trị đối với bệnh. Lượng hữu hiệu thay đổi tùy theo hợp chất, bệnh, và mức độ nặng của nó và lứa tuổi, thể trọng, v.v., của đối tượng cần được điều trị. Lượng hữu hiệu có thể bao gồm một khoảng lượng. Như có thể hiểu được trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hữu hiệu có thể là một hoặc nhiều liều lượng, tức là có thể cần một liều hoặc nhiều liều để đạt được kết quả điều trị mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được xem xét trong tình huống dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh, và một tác nhân duy nhất có thể được xem xét dùng với lượng hữu hiệu nếu, cùng với một hoặc nhiều tác nhân khác, có thể hoặc đã đạt được kết quả mong muốn hoặc kết quả có lợi. Các liều lượng thích hợp của các hợp chất được dùng đồng thời bất kỳ có thể giảm một cách tùy ý nhờ tác dụng kết hợp (ví dụ, các tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng) của các hợp chất.

Trừ khi được quy định rõ ràng theo cách khác, bản mô tả này bao gồm tất cả các chất hỗ biến của các hợp chất đã được bộc lộ chi tiết trong bản mô tả này, thậm chí nếu chỉ một chất hỗ biến được thể hiện một cách rõ ràng (ví dụ, cả hai dạng hỗ biến được dự định và được bộc lộ bởi sự thể hiện một dạng hỗ biến khi cặp hai chất hỗ biến có thể tồn tại). Ví dụ, nếu đề cập đến hợp chất chứa lactam (ví dụ, bằng cấu trúc hoặc tên hóa học), thì cần hiểu rằng chất hỗ biến lactim tương ứng được bao gồm trong bản mô tả này và được bộc lộ như khi lactim được đề cập đến một cách rõ ràng dù riêng rẽ hoặc cùng với lactam. Khi nhiều hơn hai chất hỗ biến có thể tồn tại, bản mô tả này bao gồm tất cả các chất hỗ biến đó kể cả khi chỉ một dạng hỗ biến được thể hiện bằng tên hóa học và/hoặc cấu trúc.

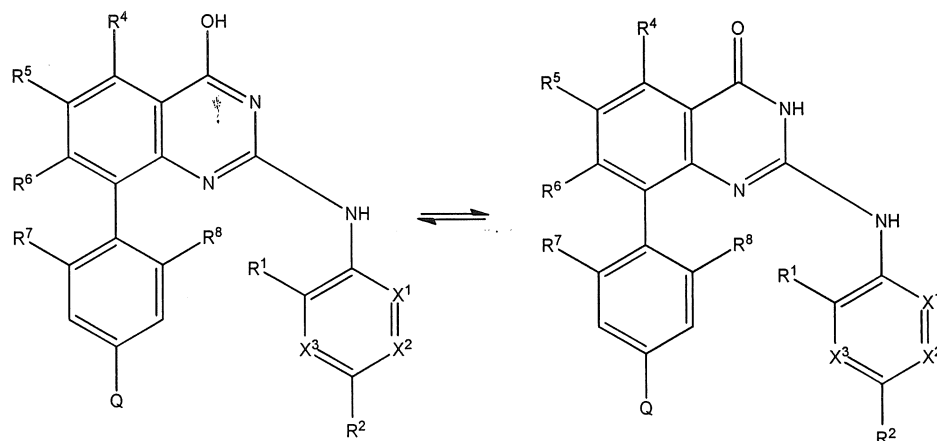
Các chế phẩm bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất theo sáng chế trong hỗn hợp triệt quang hoặc không triệt quang của các chất đồng phân lập thể hoặc có thể chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân hầu như tinh khiết. Các chất đồng phân lập thể bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang. Các hợp chất có thể tồn tại ở dạng đồng phân lập thể nếu chúng có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng hoặc liên kết đôi với thay thế bất đối xứng và, do đó, có thể được tạo ra ở dạng từng chất đồng phân lập thể hoặc ở dạng hỗn hợp. Trừ khi có quy định cụ thể khác, bản mô tả này dự định bao gồm từng chất đồng phân lập thể cũng như hỗn hợp. Các phương pháp xác định hóa học lập thể và tách các chất đồng phân lập thể là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem Chương 4 của tài liệu: *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này hiểu được rằng bản mô tả này còn bao gồm hợp chất bất kỳ đã được bộc lộ ở đây mà có thể được làm giàu ở nguyên tử bất kỳ hoặc tất cả các nguyên tử hơn tỷ lệ đồng vị có trong tự nhiên với một hoặc nhiều đồng vị như, nhưng không chỉ giới hạn ở, đơteri (^2H hoặc D).

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất, trong đó từ 1 đến n nguyên tử hydro gắn vào nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nguyên tử đơteri hoặc D, trong đó n là số nguyên tử hydro trong phân tử. Như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, nguyên tử đơteri là đồng vị không có hoạt tính phóng xạ của nguyên tử hydro. Các hợp chất này có thể nâng mức kháng chuyển hóa, và do đó có thể là hữu ích để kéo dài thời gian bán tồn của các hợp chất khi được dùng cho động vật có vú. Ví dụ, xem tài liệu: Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này được tổng hợp theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thế bằng đơteri.

Các hợp chất có công thức nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm chính hợp chất đã bộc lộ và tất cả các muối được dùng, các este, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân, các tiền dược chất, các solvat, và các dạng đã được đơteri hóa của chúng, trừ khi có quy định khác.

Tùy theo phần tử thế cụ thể, các hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở các dạng đồng phân. Cần hiểu rằng hai hoặc nhiều dạng đồng phân có thể tồn tại đối với cấu trúc hợp chất nhất định. Ví dụ, hợp chất có công thức I (trong đó R^3 là $-\text{OH}$) có thể tồn tại ở ít nhất các dạng đồng phân dưới đây:



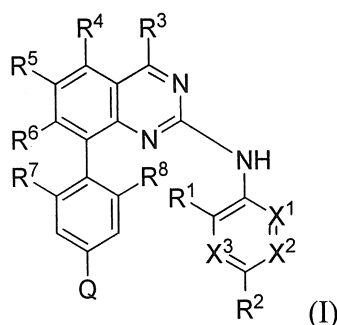
Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể hiểu được rằng hợp chất có công thức I có thể tồn tại và bao gồm nhiều dạng đồng phân khác nhau. Một số nội dung bộc lộ trong bản mô tả này nêu rõ “các chất đồng phân của chúng” nhưng cần hiểu rằng, ngay cả khi không có cụm từ đó thì các chất đồng phân vẫn được dự tính đến và được bộc lộ. Ngoài ra, cần hiểu rằng các hợp chất có công thức I có thể dịch chuyển giữa các dạng đồng phân khác nhau hoặc tồn tại theo các tỷ lệ khác nhau của từng dạng dựa trên môi trường cụ thể của hợp chất này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tâm không đối xứng, mà có thể có cấu hình (*R*) hoặc (*S*), hoặc có thể bao gồm hỗn hợp của chúng. Do đó, bản mô tả này bao gồm các chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, khi thích hợp, riêng rẽ hoặc được trộn theo tỷ phần bất kỳ. Các chất đồng phân lập thể có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các hỗn hợp triệt quang, và hỗn hợp của chúng. Các chất đồng phân này lập thể có thể được điều chế và tách bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường, bằng cách cho phản ứng với nguyên liệu ban đầu đồng phân đối ảnh, hoặc bằng cách tách các chất đồng phân của các hợp chất theo sáng chế.

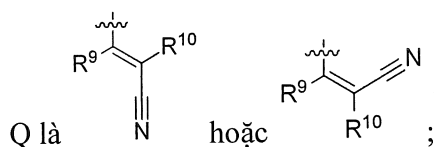
Các hợp chất theo sáng chế có thể là các hợp chất có Công thức (I) với một hoặc nhiều tâm không đối xứng, mà có thể là cấu hình (*R*) hoặc (*S*), hoặc mà có thể bao gồm hỗn hợp của chúng.

Bản mô tả này bao gồm cả các hỗn hợp triệt quang của hợp chất có công thức I và các chất đồng phân có công thức (I) đã được phân tách hoặc biến thể bất kỳ của chúng. Khi có nhiều hơn một tâm không đối xứng ở hợp chất theo sáng chế, một vài, không, hoặc tất cả các tâm không đối xứng có thể được làm giàu đồng phân đối ảnh. Do đó, các hỗn hợp gồm hợp chất có công thức (I) có thể là triệt quang theo một hoặc nhiều tâm không đối xứng và/hoặc được làm giàu đồng phân đối ảnh theo một hoặc nhiều tâm không đối xứng.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



trong đó



X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, với điều kiện rằng nhiều nhất 2 trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N;

R^1 là -H, -CN, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là -H, -CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^3 là -H, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^4 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^5 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^6 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C-(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, halogen, -OR^a, -CN, hoặc -NO₂, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^8 là C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, halogen, -OR^a, -CN, hoặc -NO₂, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là -H, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₁₀ xycloalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl và C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{10} là -H, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₃₋₁₀ xycloalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl và C₃₋₁₀ xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R¹¹ độc lập là -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R¹² độc lập là C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halogen, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, hoặc -NO₂; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, và heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn từ các nhóm halogen, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, và -NO₂, mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là -H, -NH₂, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl,

và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{13} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau; hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có tạo ra 5 đến 10 cạnh; và

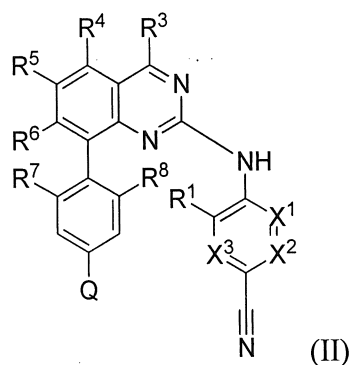
mỗi nhóm R^{13} độc lập là -CN, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 5 đến 10 cạnh;

hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó.

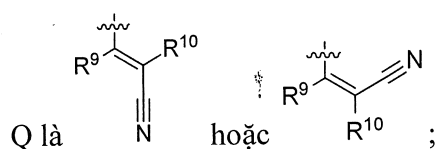
Theo các phương án nhất định ở công thức (I), R^2 là -H, -CN, $-OR^a$, hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I), R^2 là -CN.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II), mà là các hợp chất có công thức (I):



trong đó



X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, với điều kiện rằng nhiều nhất 2 trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N;

R^1 là -H, -CN, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^3 là -H, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^4 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, -CN, $-NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^5 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^6 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, halogen, -OR^a, -CN, hoặc -NO₂, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^8 là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, halogen, -OR^a, -CN, hoặc -NO₂, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là -H hoặc C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{10} là -H hoặc C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R¹¹ độc lập là -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, hoặc C₁₋₆ alkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

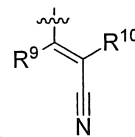
mỗi nhóm R¹² độc lập là C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halogen, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, hoặc -NO₂; trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, và heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn từ các nhóm halogen, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -S(O)₂F, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, và -NO₂, mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là -H, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀ aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹³, mà các nhóm

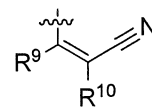
này có thể là giống nhau hoặc khác nhau; hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có tạo ra 5 đến 10 cạnh; và

mỗi nhóm R^{13} độc lập là -CN, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 5 đến 10 cạnh,

hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó.



Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), Q là



Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), Q là

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, trong đó 2 trong số các nhóm X^1 , X^2 , và X^3 là N. Theo các phương án nhất định, X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, trong đó một trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N. Theo các phương án nhất định, X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, trong đó không có nhóm nào trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), từng nhóm X^1 , X^2 , và X^3 là $C(R^{11})$. Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), từng nhóm X^1 , X^2 , và X^3 là CH. Theo các phương án nhất định, X^1 là N; X^2 là $C(R^{11})$; và X^3 là $C(R^{11})$. Theo các phương án nhất định, X^1 là N; X^2 là CH; và X^3 là CH.

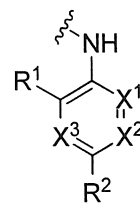
Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), X^1 là N; X^2 là N; và X^3 là $C(R^{11})$. Theo các phương án nhất định, X^1 là N; X^2 là $C(R^{11})$; và X^3 là N. Theo các phương án nhất định, X^1 là $C(R^{11})$; X^2 là N; và X^3 là $C(R^{11})$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^1 là -H hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^1 là -H. Theo các phương án nhất định, R^1 là C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^1 là metyl.

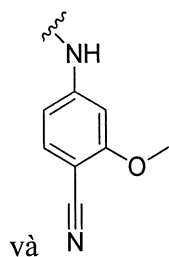
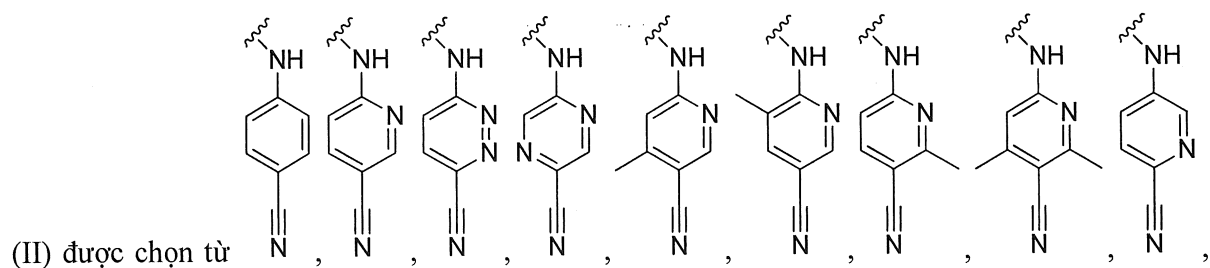
Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), X^1 , X^2 , và X^3 là $C(R^{11})$; mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ -H, -CN, $-OR^a$, halogen, và C_{1-6} alkyl; và R^1 được chọn từ -H, -CN, $-OR^a$, halogen, và C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, X^1 , X^2 , và X^3 là $C(R^{11})$; mỗi nhóm R^{11} là -H; và R^1 là -H.

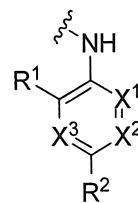
Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), X^1 là N; X^2 là $C(R^{11})$; và X^3 là $C(R^{11})$; mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ -H, -CN, $-OR^a$, halogen, và C_{1-6} alkyl; và R^1 được

chọn từ -H, -CN, -OR^a, halogen, và C₁₋₆ alkyl. Theo các phương án nhất định, X¹ là N; X² là C(R¹¹); và X³ là C(R¹¹); mỗi nhóm R¹¹ là -H; và R¹ được chọn từ -H và C₁₋₆ alkyl. Theo các phương án nhất định, X¹ là N; X² là C(R¹¹); và X³ là C(R¹¹); mỗi nhóm R¹¹ là -H; và R¹ là -H.

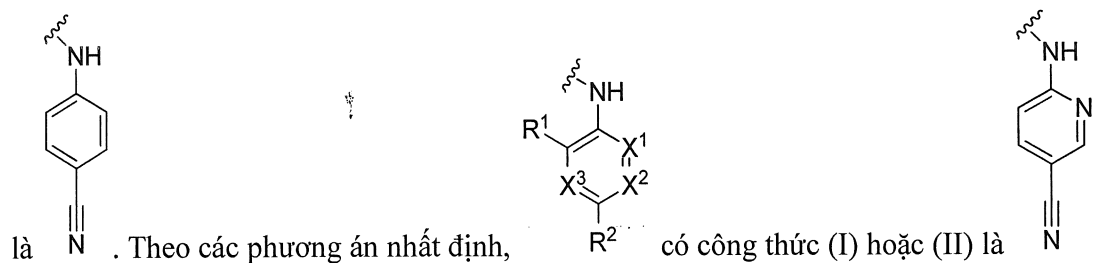
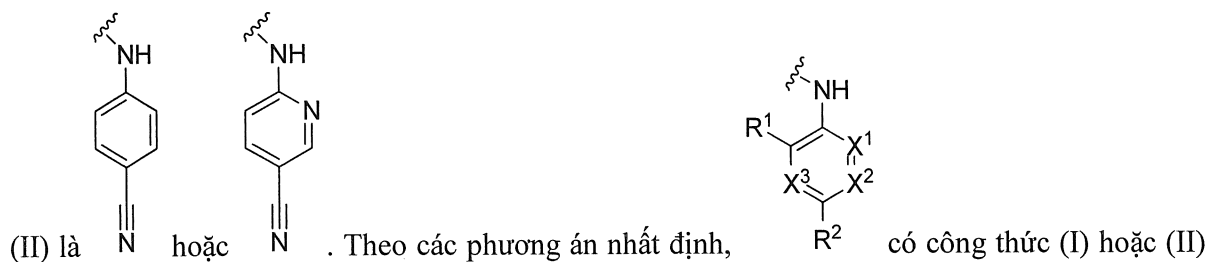


Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), có công thức (I) hoặc





Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), có công thức (I) hoặc



Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^3 là -H, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)-NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là -H, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, hoặc $-NHC(O)NR^aR^b$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^3 là $-NR^aR^b$ hoặc $-OR^a$. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NH_2$ hoặc $-OH$.

Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NR^aR^b$. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NR^aR^b$, trong đó mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là -H hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{13} . Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NR^aR^b$, trong đó mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là -H hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NR^aR^b$, trong đó mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là -H, metyl, butyl, hoặc xyclopropylmetyl. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NH_2$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^3 là $-OR^a$. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-OH$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^3 là -H. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NHC(O)NR^aR^b$. Theo các phương án nhất định, R^3 là $-NHC(O)NH_2$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^4 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^4 là -H hoặc $-OR^a$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^5 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^6 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^6 là -H.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), hai nhóm trong số R^4 , R^5 , và R^6 là -H và một trong số R^4 , R^5 , và R^6 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, hai nhóm trong số R^4 , R^5 , và R^6 là -H và một trong số R^4 , R^5 , và R^6 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, hai nhóm trong số R^4 , R^5 , và R^6 là -H và một trong số R^4 , R^5 , và R^6 là -H, $-OCH_3$, halogen, $-NO_2$, $-NH_2$, hoặc methyl.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^4 , R^5 , và R^6 là -H.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$. Theo các phương án nhất định, R^7 là C_{1-6} alkyl, halogen, hoặc $-OR^a$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$. Theo các phương án nhất định, R^8 là C_{1-6} alkyl, halogen, hoặc $-OR^a$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^7 và R^8 là giống nhau và được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, và $-NO_2$. Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 là giống nhau và được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen, hoặc $-OR^a$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^7 và R^8 là C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 là methyl.

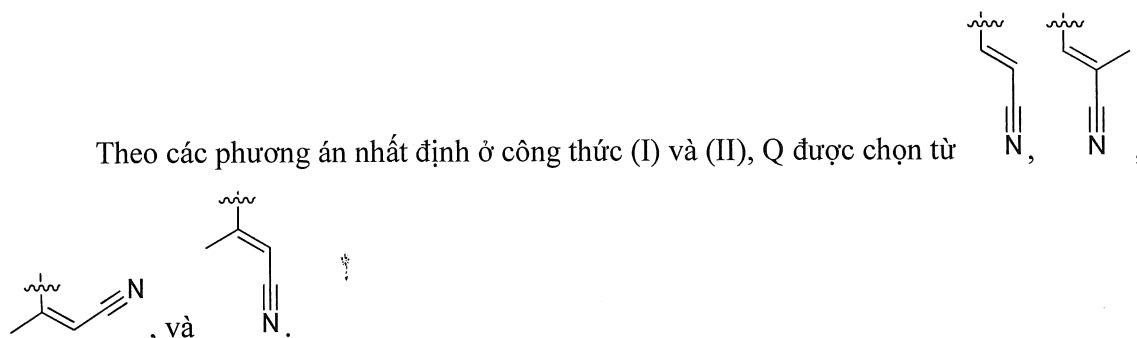
Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^7 và R^8 là $-OR^a$. Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 là $-OCH_3$.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^7 và R^8 là halogen. Theo các phương án nhất định, R^7 và R^8 là flo.

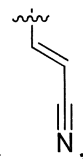
Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^9 là -H hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^9 là -H hoặc metyl.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^{10} là -H hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^{10} là -H hoặc metyl.

Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^9 là -H hoặc C_{1-6} alkyl; và R^{10} là -H hoặc C_{1-6} alkyl. Theo các phương án nhất định, R^9 là -H hoặc metyl; và R^{10} là -H hoặc metyl. Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), R^9 và R^{10} là -H.

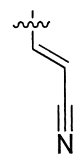


Theo các phương án nhất định ở công thức (I) và (II), Q là



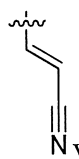
Cần hiểu rằng biến bất kỳ cho Q có công thức (I) và (II) có thể được kết hợp với biến bất kỳ của R^3 ở công thức (I) và (II), giống như từng tổ hợp được liệt kê riêng một cách cụ thể. Ví

dụ, theo một phương án cho công thức (I) và (II), Q là



và R^3 là $-NH_2$. Theo phương án

khác, Q là



và R^3 là $-OH$.

Cần hiểu rằng biến bất kỳ cho R^7 có công thức (I) và (II) có thể được kết hợp với biến bất kỳ của R^3 ở công thức (I) và (II), giống như từng tổ hợp được liệt kê riêng một cách cụ thể. Ví dụ, theo một phương án cho công thức (I) và (II), R^7 là metyl và R^3 là $-NH_2$. Theo phương án khác, R^7 là metyl và R^3 là $-OH$.

Cần hiểu rằng biến bất kỳ cho R^8 có công thức (I) và (II) có thể được kết hợp với biến bất kỳ của R^3 ở công thức (I) và (II), giống như từng tổ hợp được liệt kê riêng một cách cụ thể. Ví

dụ, theo một phương án cho công thức (I) và (II), R^8 là metyl và R^3 là $-NH_2$. Theo phương án khác, R^8 là metyl và R^3 là $-OH$.

Cần hiểu rằng biến bất kỳ cho R^4 , R^5 , và R^6 có công thức (I) và (II) có thể được kết hợp với biến bất kỳ của R^3 ở công thức (I) và (II), giống như từng tổ hợp được liệt kê riêng một cách cụ thể. Ví dụ, theo một phương án cho công thức (I) và (II), từng nhóm R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$; và R^3 là $-NH_2$. Theo phương án khác, từng nhóm R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$; và R^3 là $-OH$.

Cần hiểu rằng biến bất kỳ cho X^1 , X^2 , và X^3 có công thức (I) và (II) có thể được kết hợp với biến bất kỳ của R^3 ở công thức (I) và (II), giống như từng tổ hợp được liệt kê riêng một cách cụ thể. Ví dụ, theo một phương án cho công thức (I) và (II), từng nhóm X^1 , X^2 , và X^3 là CH ; và R^3 là $-NH_2$. Theo một phương án cho công thức (I) và (II), X^1 là N ; X^2 là CH ; và X^3 là CH ; và R^3 là $-NH_2$. Theo phương án khác, X^1 là N ; X^2 là CH ; và X^3 là CH ; và R^3 là $-OH$. Theo phương án khác, X^1 , X^2 , và X^3 từng nhóm là CH ; và R^3 là $-OH$.

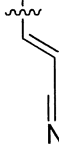
Cần hiểu rằng biến bất kỳ cho R^1 có công thức (I) và (II) có thể được kết hợp với biến bất kỳ của R^3 ở công thức (I) và (II), giống như từng tổ hợp được liệt kê riêng một cách cụ thể. Ví dụ, theo một phương án cho công thức (I) và (II), R^1 là hydro và R^3 là $-NH_2$. Theo phương án khác, R^1 là hydro và R^3 là $-OH$.

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) và (II), trong đó R^3 là $-NH_2$, các hợp chất có thể có một hoặc nhiều dấu hiệu cấu trúc bất kỳ trong số các dấu hiệu cấu trúc dưới đây:

a) từng nhóm X^1 , X^2 , và X^3 là CH ;

b) R^7 là metyl;

c) R^8 là metyl;

d) Q là ; và

e) R^4 , R^5 , và R^6 từng nhóm $-H$.

Theo một phương án, các hợp chất có ít nhất một trong số các dấu hiệu (a) đến (e). Theo phương án khác, các hợp chất có hai hoặc nhiều (và theo phương án nhất định, tất cả các) dấu hiệu (a) đến (e). Theo phương án cụ thể, các hợp chất có dấu hiệu (a). Theo phương án khác, các

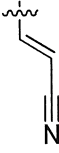
hợp chất có các dấu hiệu (a), (b), và (c). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a) và (d). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a) và (e).

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) và (II), trong đó R^3 là $-OH$, các hợp chất có thể có một hoặc nhiều dấu hiệu cấu trúc bất kỳ trong số các dấu hiệu cấu trúc dưới đây:

a) X^1 là N; X^2 là CH; và X^3 là CH;

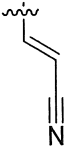
b) R^7 là methyl;

c) R^8 là methyl;

d) Q là ; và

e) từng nhóm R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$.

Theo một phương án, các hợp chất có ít nhất một trong số các dấu hiệu (a) đến (e). Theo phương án khác, các hợp chất làm phù hợp với hai hoặc nhiều (và theo các phương án nhất định, tất cả các dấu hiệu từ (a) đến (e)). Theo phương án cụ thể, các hợp chất có dấu hiệu (a). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a), (b), và (c). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a) và (d). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a) và (e).

Theo các phương án nhất định về hợp chất có công thức (I) và (II), khi Q là , các hợp chất có thể có một hoặc nhiều dấu hiệu cấu trúc bất kỳ trong số các dấu hiệu cấu trúc dưới đây:

a) X^1 , X^2 , và X^3 từng nhóm là CH hoặc X^1 là N; X^2 là CH; và X^3 là CH;

b) R^3 là $-NH_2$ hoặc $-OH$;

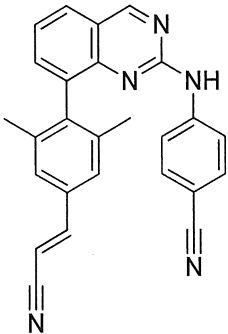
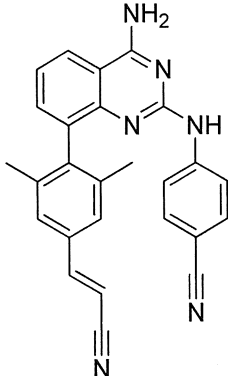
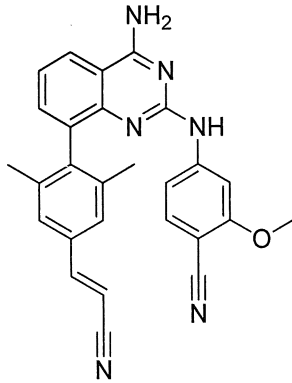
c) R^7 và R^8 là methyl;

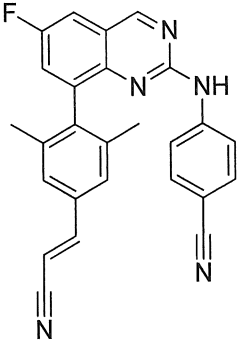
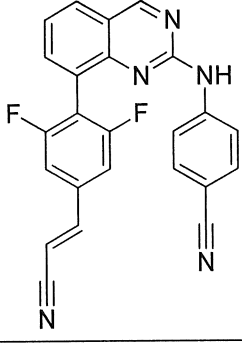
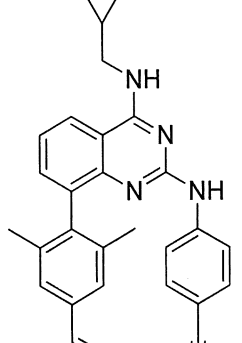
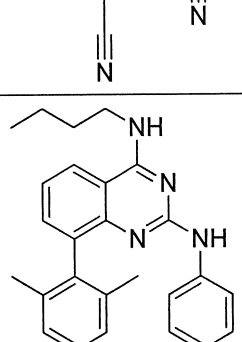
d) từng nhóm R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$.

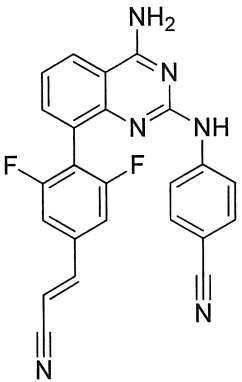
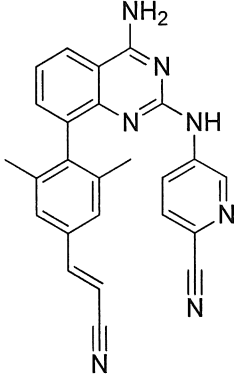
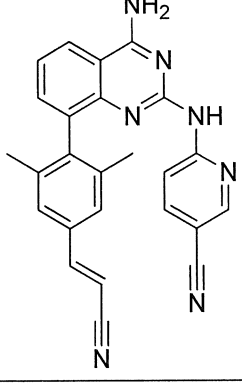
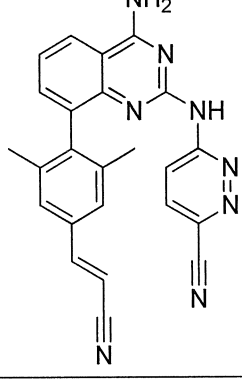
Theo một phương án, các hợp chất có ít nhất một trong số các dấu hiệu (a) đến (d). Theo phương án khác, các hợp chất làm phù hợp với hai hoặc nhiều (và theo các phương án nhất định,

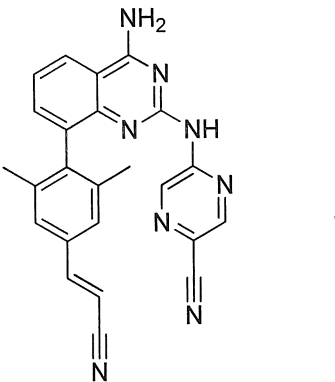
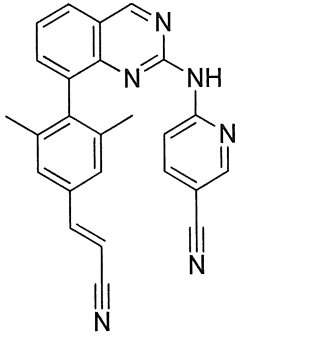
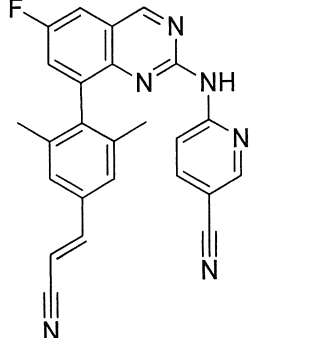
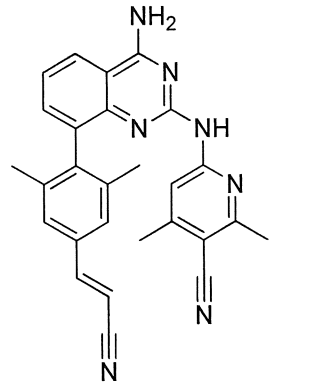
tất cả các) dấu hiệu (a) đến (d). Theo phương án cụ thể, các hợp chất có dấu hiệu (a). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a) và (b). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a), (b), và (c). Theo phương án khác, các hợp chất có các dấu hiệu (a), (b), và (d).

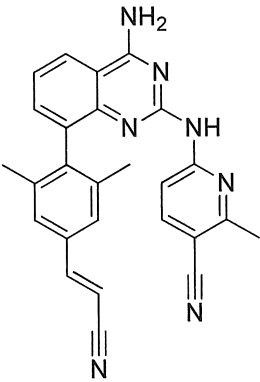
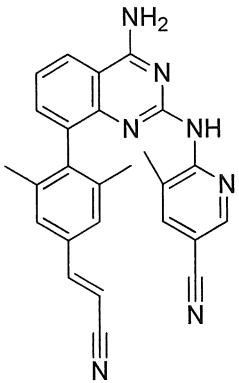
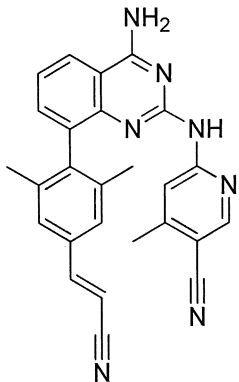
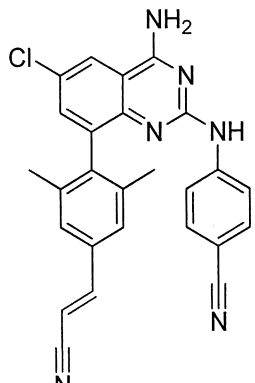
Sáng chế đề xuất các hợp chất dưới đây hoặc muối được dụng của chúng.

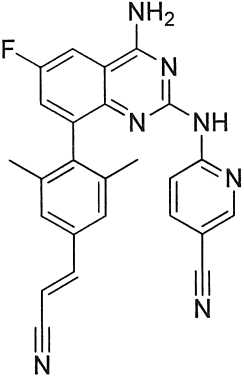
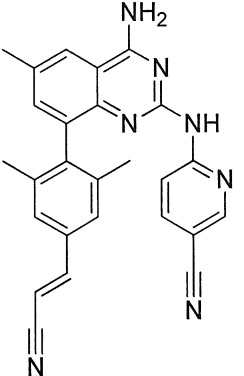
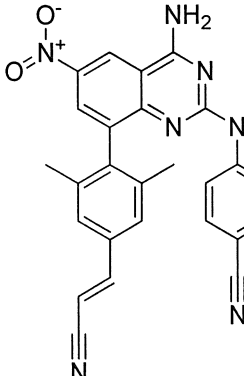
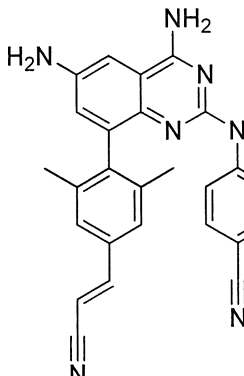
Cấu trúc	Số định danh của hợp chất
	1
	2
	3

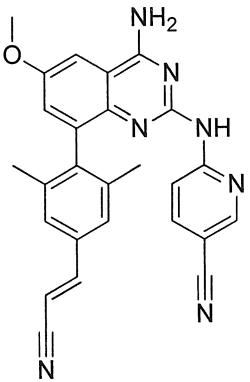
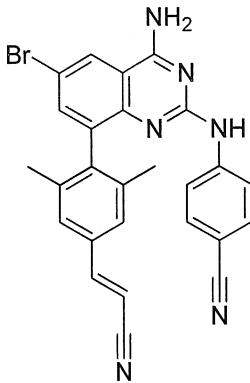
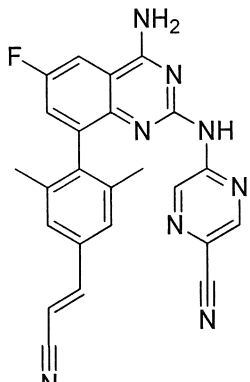
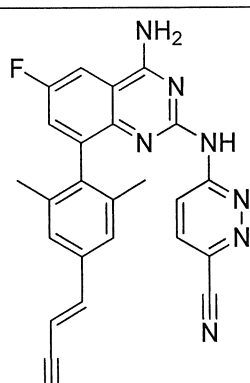
	4
	5
	6
	7

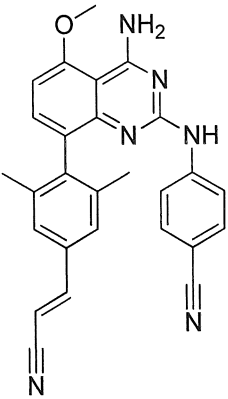
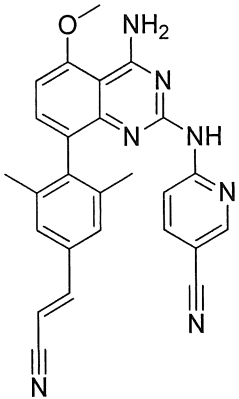
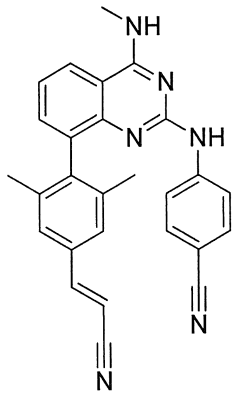
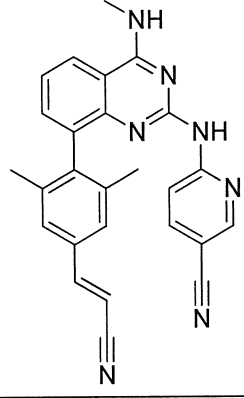
	8
	9
	10
	11

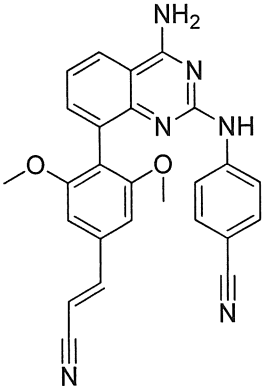
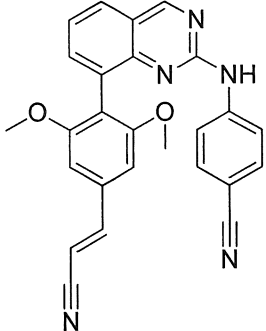
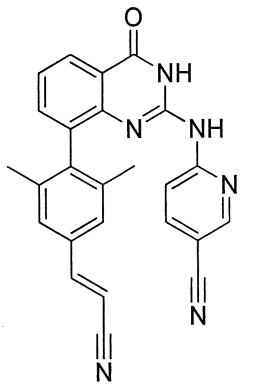
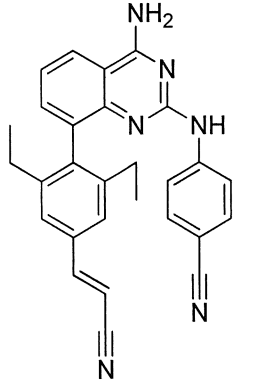
	12
	13
	14
	15

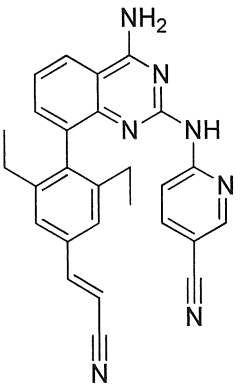
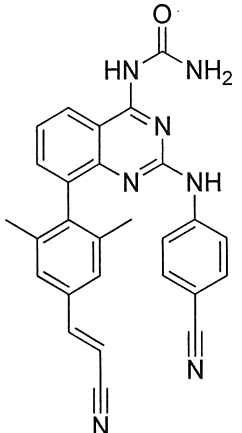
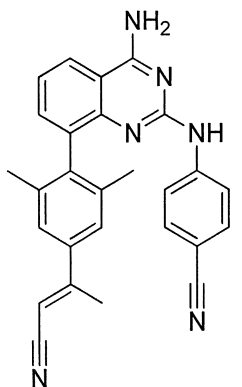
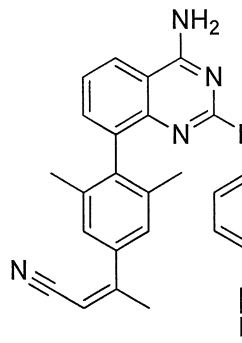
	16
	17
	18
	19

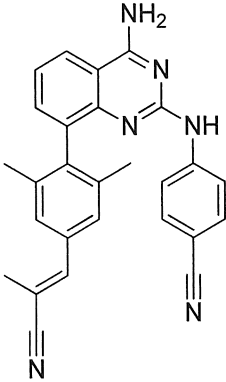
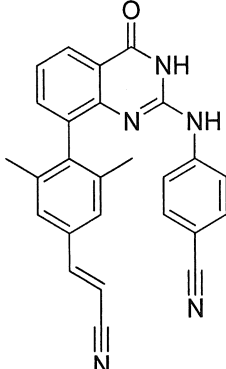
	20
	21
	22
	23

	24
	25
	26
	27

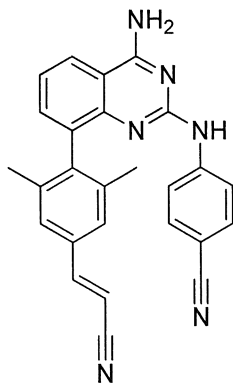
	28
	29
	30
	31

	32
	33
	34
	35

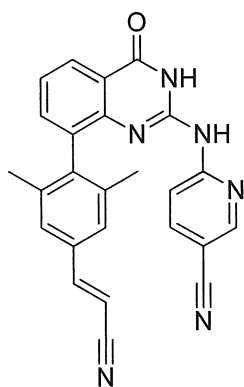
	36
	37
	38
	39

	40
	41

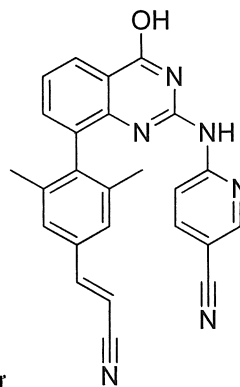
Sáng chế đề xuất hợp chất sau hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó:



Sáng chế đề xuất hợp chất sau hoặc muối được dụng của nó:



, và các chất hỗ biến của chúng như



Dược phẩm

Các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được bào chế với các chất mang thông thường (ví dụ, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu tá dược) mà có thể được chọn lọc theo thông lệ. Các viên nén có thể chứa các tá dược bao gồm các chất gây trượt, các chất độn, các chất kết dính và các chất tương tự. Các chế phẩm nước được bào chế ở dạng vô trùng, và khi nhằm để phân phối không theo cách dùng qua đường miệng thường có thể là đẳng trương. Tất cả các dược phẩm có thể tùy ý chứa các tá dược như nêu trong tài liệu của: Rowe et al, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th edition, American Pharmacists Association, 1986. Các tá dược có thể bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hóa khác, các chất chelat hóa như EDTA, các hydrat cacbon như dextrin, hydroxy-alkylxenuloza, hydroxyalkylmetylxenuloza, axit stearic và các chất tương tự. Theo các phương án nhất định, chế phẩm này ở dạng liều rắn, bao gồm dạng liều rắn để dùng qua đường miệng. Độ pH của chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng thường nằm trong khoảng từ 7 đến 10.

Trong khi các hoạt chất có thể được dùng riêng rẽ, có thể là tốt hơn nếu trình bày chúng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm, để dùng trong thú y và để dùng cho người, chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và tùy ý các thành phần dược chất khác. Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc chất hỗ biến hoặc muối dược dụng của nó, chất mang dược dụng và một thành phần dược chất khác. Các chất mang là “dược dụng” theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của dược phẩm và về mặt sinh lý học không độc đối với người nhận của chúng.

Các dược phẩm bao gồm các loại thích hợp để dùng qua các đường dùng khác nhau, kể cả dùng qua đường miệng. Các dược phẩm có thể được trình bày một cách thuận tiện ở dạng liều

đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Các phương pháp này bao gồm bước kết hợp hoạt chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc muối có dược tính của nó) với một hoặc nhiều thành phần không có hoạt tính (ví dụ, chất mang, tá dược có dược tính, v.v.). Các dược phẩm có thể được bào chế bằng cách kết hợp đều và kỹ hoạt chất với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn đã được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó tạo hình sản phẩm, nếu cần. Các kỹ thuật và các chế phẩm thường được tìm thấy trong tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

Các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này mà là thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày ở dạng đơn vị riêng rẽ (dạng liều đơn vị) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên con nhộng hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng đã định trước.

Các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng và tùy ý các dược chất khác để điều trị bệnh. Các dược phẩm chứa hoạt chất có thể ở dạng bất kỳ thích hợp đối với cách dùng dự kiến. Khi được sử dụng để dùng qua đường miệng, chẳng hạn, viên nén, viên đẹt, viên ngậm, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, siro hoặc cồn ngọt có thể được bào chế. Các dược phẩm nhằm để dùng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân bao gồm các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo vị, các tác nhân tạo màu và các chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm dễ dùng. Các viên nén chứa hoạt chất trong hỗn hợp với tá dược dược dụng không độc mà là thích hợp để bào chế các viên nén là chấp nhận được. Các tá dược này có thể, ví dụ, là các chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; các tác nhân nghiền hạt và các chất gây rã, như ngô tinh bột, hoặc axit alginic; các tác nhân liên kết, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và các tác nhân làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao theo các kỹ thuật đã biết bao gồm bao vi nang để trì hoãn sự phân rã và hấp phụ trong dải dạ dày-ruột non và bằng cách đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, chất giải phóng chậm dược chất

nghư glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl đistearat riêng rẽ hoặc cùng với sáp có thể được sử dụng.

Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với các thành phần không có hoạt tính để tạo ra dạng liều có thể thay đổi tùy theo đối tượng điều trị dự kiến và cách dùng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa khoảng từ 1 đến 1000mg hoạt chất được bào chế với lượng thích hợp của nguyên liệu chất mang thích hợp (ví dụ, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu tá dược). Theo các phương án nhất định, nguyên liệu chất mang dao động trong khoảng từ 5% đến 95% tổng dược phẩm (theo trọng lượng).

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được nêu cụ thể trên đây, các dược phẩm theo các phương án này có thể chứa các tác nhân thông thường khác trong lĩnh vực dược phẩm có liên quan, ví dụ, các loại thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm các tác nhân tạo vị.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm chứa hoạt chất được bộc lộ trong bản mô tả này (hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó) theo một phương án không chứa tác nhân mà tác động theo tốc độ chuyển hóa hoạt chất. Do đó, cần hiểu rằng các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo các phương án nhất định không chứa tác nhân mà có thể tác động (ví dụ, làm chậm, cản trở hoặc trì hoãn) quá trình chuyển hóa của hợp chất có công thức (I) hoặc hoạt chất bất kỳ khác được dùng riêng rẽ, liên tục hoặc đồng thời với hợp chất có công thức (I). Cũng hiểu được rằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp, kit, vật phẩm và đối tượng tương tự đã được bộc lộ trong bản mô tả này theo các phương án nhất định không chứa tác nhân mà có thể tác động (ví dụ, làm chậm, cản trở hoặc trì hoãn) đến quá trình chuyển hóa của hợp chất có công thức (I) hoặc hoạt chất bất kỳ khác được dùng riêng rẽ, liên tục hoặc đồng thời với hợp chất có công thức (I) bất kỳ.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế đề xuất phương pháp ức chế HIV transcriptaza ngược ở cá thể có nhu cầu điều trị, bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, cho cá thể đó. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là người mà đã nhiễm HIV. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là người mà đã nhiễm HIV nhưng họ không phát triển AIDS. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là cá thể có nguy cơ phát triển AIDS. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là người mà đã nhiễm HIV và đã phát AIDS. Theo các phương án nhất định về các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả

này, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho cá thể một cách riêng rẽ, liên tục hoặc đồng thời với hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV, như các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, các chất ức chế của transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsid, và các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở cá thể (ví dụ, người), bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cho cá thể.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sao chép virus HIV, điều trị bệnh AIDS hoặc trì hoãn sự khởi phát AIDS ở cá thể (ví dụ, người), bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I) bất kỳ, hoặc muối được dụng của chúng, cho cá thể.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp phòng ngừa nhiễm HIV ở cá thể (ví dụ, người), bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cho cá thể. Theo các phương án nhất định, cá thể có nguy cơ nhiễm HIV, như cá thể mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ đã biết là liên quan đến hiện tượng nhiễm HIV.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV ở cá thể (ví dụ, người), bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, cho cá thể.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV ở cá thể (ví dụ, người), bao gồm việc dùng cho cá thể có nhu cầu điều trị lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, các chất ức chế của transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsid, và các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để dùng trong liệu pháp y học đối với hiện tượng nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1

hoặc quá trình sao chép của virut HIV (ví dụ, HIV-1) hoặc AIDS hoặc trì hoãn sự khởi phát AIDS ở cá thể (ví dụ, người)).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) bất kỳ, hoặc muối dược dụng của nó để dùng trong việc bào chế thuốc nhằm điều trị tình trạng nhiễm HIV hoặc quá trình sao chép của virut HIV hoặc AIDS hoặc trì hoãn sự khởi phát AIDS ở cá thể (ví dụ, người). Một phương án đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh do nhiễm HIV hoặc AIDS hoặc để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc trì hoãn sự khởi phát của AIDS.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc dùng cho tình trạng nhiễm HIV ở cá thể (ví dụ, người). Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) bất kỳ, hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh do nhiễm HIV.

Theo các phương án nhất định, ở các phương pháp sử dụng, việc dùng được áp dụng cho cá thể (ví dụ, người) có nhu cầu điều trị. Theo các phương án nhất định, ở các phương pháp sử dụng, việc dùng được áp dụng cho cá thể (ví dụ, người) có nguy cơ phát AIDS.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc điều trị bệnh. Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, được dùng trong phương pháp điều trị bệnh do nhiễm HIV hoặc quá trình sao chép của virut HIV hoặc AIDS hoặc trì hoãn sự khởi phát AIDS ở cá thể (ví dụ, người).

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa HIV ở cá thể có nhu cầu điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là người mà đã nhiễm HIV. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là người mà đã nhiễm HIV nhưng chưa phát AIDS. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là cá thể có nguy cơ phát AIDS. Theo các phương án nhất định, cá thể có nhu cầu điều trị là người mà đã nhiễm HIV và đã phát AIDS.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc điều trị chữa bệnh hoặc trì hoãn sự khởi phát của AIDS.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh do nhiễm HIV.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng làm công cụ nghiên cứu (ví dụ, để thử nghiệm ức chế HIV transcriptaza ngược ở đối tượng hoặc *in vitro*).

Đường dùng

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế mà có công thức (I) (trong bản mô tả này còn được gọi là hoạt chất) có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng cần được điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, đường trực tràng, đường mũi, khu trú (kể cả đặt trong má và dưới lưỡi), qua da, âm đạo và ngoài đường tiêu hóa (kể cả dưới da, tiêm bắp, qua đường tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạch và ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Có thể thấy rằng đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, tình trạng của người nhận. Theo các phương án nhất định, các hợp chất đã bộc lộ là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Chế độ liều dùng

Hợp chất, như hợp chất có công thức (I), có thể được dùng cho cá thể theo chế độ liều dùng hữu hiệu trong khoảng thời gian mong muốn hoặc kéo dài mong muốn, như ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc lâu hơn. Theo một phương án, hợp chất này được dùng theo lịch hằng ngày hoặc không liên tục kéo dài trong giai đoạn của cuộc đời của cá thể.

Liều lượng hoặc tần suất dùng liều của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chỉnh trong quá trình điều trị, trên cơ sở quyết định của bác sỹ điều trị.

Hợp chất có thể được dùng cho cá thể (ví dụ, người) với lượng hữu hiệu. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được dùng mỗi ngày một lần.

Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất bất kỳ có công thức (I)) có thể được dùng với liều lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I. Ví dụ, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg hợp chất, như 75mg đến 100mg hợp chất này.

Kết hợp

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, bao gồm việc cho người dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV, bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho mục đích điều trị tình trạng nhiễm HIV.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV, để dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa HIV. Theo một phương án, hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, các chất ức chế của transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsid, và các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa HIV, trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tục với hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV. Theo một phương án, hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, các chất ức chế của transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsid, và các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất bất kỳ có công thức (I)) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh với liều lượng bất kỳ của hợp chất có công thức I (ví dụ, từ 10mg đến 1000mg hợp chất hoặc 75mg đến 100mg hợp chất).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, và chất mang dược dụng, chất pha loãng hoặc tá dược.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo các phương án nêu trên, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là tác nhân kháng HIV. Ví dụ, theo một số phương án, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV đi vào (ví dụ, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế gp41 (tức là các chất ức chế dung hợp) và các chất ức chế gắn CD4), chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế oxidaza G6PD và NADH, vacxin HIV, các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các tác nhân đảo ngược quá trình phát triển tiềm tàng (ví dụ, các chất ức chế histon deacetylaza, các chất ức chế proteasom, chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC), và chất ức chế BRD4), các hợp chất mà hướng đích capsid HIV (“chất ức chế capsid”; ví dụ, các chất ức chế polyme hóa capsid hoặc các hợp chất phá vỡ capsid, các chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7), các chất ức chế protein HIV p24 capsid), các chất tăng cường được động học, các phép điều trị trên cơ sở miễn dịch (ví dụ, các tác nhân điều biến Pd-1, các tác nhân điều biến Pd-L1, các chất điều biến thụ thể kiểu toll, các chất chủ vận IL-15), các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein để điều trị bệnh “kiểu kháng thể” (ví dụ, DART®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, các chất dẫn xuất của Fab) kể cả các tác nhân hướng đích HIV gp120 hoặc gp41, các thuốc kết hợp đối với HIV, các chất ức chế protein nền HIV p17, các chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, các chất ức chế protein-disulfua isomeraza, các chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN

metyltransferaza, các chất điều biến gen HIV vif, các chất ức chế yếu tố lây nhiễm của virus HIV-1, các chất ức chế protein TAT, các chất điều biến HIV-1 Nef, các chất điều biến Hck tyrosin kinaza, các chất ức chế dòng kinaza-3 hỗn hợp (MLK-3), các chất ức chế protein Rev, các chất đối kháng integrin, các chất ức chế nucleoprotein, các chất điều biến yếu tố cắt ghép, các chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, các chất ức chế HIV ribonucleaza H, các chất điều biến retroxyclin, các chất ức chế CDK-9, các chất ức chế phi integrin 1 chộp ICAM-3 sợi nhánh, các chất ức chế protein HIV GAG, các chất ức chế protein HIV POL, các chất điều biến yếu tố hỗ trợ H, các chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất kích thích tiền protein convertaza PC9 là các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, các chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc ATP, các chất ức chế phức môi transcriptaza ngược, các chất ức chế PI3K, các hợp chất như đã bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2013/006738 (của Gilead Sciences), công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2013/0165489 (của University of Pennsylvania), các công bố đơn quốc tế số WO 2013/091096A1 (của Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), các công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US20140221380 (của Japan Tobacco), US20140221378 (của Japan Tobacco), các công bố đơn quốc tế số WO 2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (của Gilead Sciences), WO 2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2012/003497 (của Gilead Sciences), WO2014/100323 (của Gilead Sciences), WO2012/145728 (của Gilead Sciences), WO2013/159064 (của Gilead Sciences) và WO 2012/003498 (của Gilead Sciences) và WO 2013/006792 (của Pharma Resources), và các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, liệu pháp điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất tăng cường được động học, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định hợp chất có công thức (I) được điều chế ở dạng viên nén, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích để điều trị bệnh do HIV. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV, như các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế

HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất tăng cường được động học, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, các viên nén này là thích hợp để dùng mỗi ngày một liều. Theo các phương án nhất định, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ một hoặc nhiều:

(1) các thuốc kết hợp được chọn từ nhóm bao gồm ATRIPLA® (efavirenz + tenofoviridisoproxil fumarat + emtricitabin), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirin + tenofoviridisoproxil fumarat + emtricitabin), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + tenofoviridisoproxil fumarat + emtricitabin), dolutegravir + abacavir sulfat + lamivudin, dolutegravir + abacavir sulfat + lamivudin, lamivudin + nevirapin + zidovudin, dolutegravir + rilpivirin, atazanavir sulfat + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudin + tenofoviridisoproxil fumarat, tenofovir alafenamithemifumarat + emtricitabin + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidepsin, darunavir + tenofovir alafenamithemifumarat + emtricitabin + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudin, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir +ritonavir), atazanavir sulfat + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudin + lamivudin, AZT + 3TC), EPZICOM® (Livexa®, abacavir sulfat + lamivudin, ABC + 3TC), TRIZIVIR® (abacavir sulfat + zidovudin + lamivudin, ABC + AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, TDF + FTC), tenofovir + lamivudin và lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat;

(2) các chất ức chế HIV proteaza được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfat, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesylat, saquinavir, saquinavir mesylat, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) và TMC-310911;

(3) các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV được chọn từ nhóm bao gồm delavirdin, delavirdin mesylat, nevirapin, etravirin, dapivirin, doravirin, rilpivirin, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan và AIC-292;

(4) các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV được chọn từ nhóm bao gồm VIDEX® và VIDEX® EC (didanosin, ddl), zidovudin, emtricitabin, didanosin, stavudin, zalcitabin, lamivudin, clevudine, abacavir, abacavir sulfat, amdoxovir, elvicitabin, alovudin, phosphazid, fozivudin tidoxil, apricitabin, amdoxovir, KP-1461, fosavudin tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat,

tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir alafenamit fumarat, adefovir, adefovir dipivoxil, và festinavir;

(5) các chất ức chế HIV integraza được chọn từ nhóm bao gồm curcumin, các chất dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các chất dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-đicaffeoylquinic, các chất dẫn xuất của axit 3,5-đicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, các chất dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, các chất dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, các chất dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các chất dẫn xuất của quercetin, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir and cabotegravir;

(6) các chất ức chế integraza của HIV vị trí không xúc tác, hoặc dị lập thể (NCINI) được chọn từ nhóm bao gồm CX-05168, CX-05045 và CX-14442;

(7) HIV các chất ức chế gp41 được chọn từ nhóm bao gồm enfuvirtit, sifuvirtit và albuvirtit;

(8) các chất ức chế HIV đi vào được chọn từ nhóm chứa cenicriviroc;

(9) HIV các chất ức chế gp120 được chọn từ nhóm bao gồm Radha-108 (Receptol) và BMS-663068;

(10) các chất ức chế CCR5 được chọn từ nhóm bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) và vMIP (Haimipu);

(11) các chất ức chế gắn CD4 được chọn từ nhóm bao gồm ibalizumab;

(12) chất ức chế CXCR4 được chọn từ nhóm bao gồm plerixafor, ALT-1188, vMIP và Haimipu;

(13) các chất tăng cường được động học được chọn từ nhóm bao gồm cobicistat và ritonavir;

(14) các phép điều trị trên cơ sở miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm dermaVir, interleukin-7, lexgenleucel-T (VRX-496), plaquenil (hydro xycloquin), proleukin (aldesleukin, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-n3, được gắn gốc glycol bằng cách hóa học interferon alfa, interferon gama, hydroxyurê, mycophenolat mofetil (MPA) và chất dẫn xuất este của nó mycophenolat mofetil (MMF), WF-10, ribavirin, IL-2, IL-2 XL, IL-12, polyme polyetylenimin (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, các tác nhân điều biến thụ thể kiểu toll (tlr¹, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 và tlr13), rintatolimod và IR-103;

(15) các vaccin HIV được chọn từ nhóm bao gồm vaccin peptit, vaccin protein cấu trúc siêu phân tử tái tổ hợp, vaccin vật truyền sống, vaccin ADN, vaccin phần tử kiểu virut (pseudovirion vaccin), vaccin peptit thu được từ CD4, tổ hợp vaccin, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirut-5 tái tổ hợp ADN đa nhánh (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, vaccin Tat Oyi, AVX-201, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vaccin có hỗ trợ poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, vaccin rVSVIN HIV-1 gag, vaccin SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR và DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh (như DART®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, các chất dẫn xuất của Fab) bao gồm BMS-936559, TMB-360 và các loại hướng đích HIV gp120 hoặc gp41 được chọn từ nhóm bao gồm bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 và VRC07;

(17) các tác nhân đảo ngược quá trình phát triển tiềm tàng được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế histon deacetylaza như Romidepsin, vorinostat, panobinostat; các chất ức chế proteasom như Velcade; các chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC) như Indolactam, Prostratin, Ingenol B và DAG-lacton, Ionomyxin, GSK-343, PMA, SAHA, chất ức chế BRD4, IL-15, JQ1, disulfam, và amphotericin B;

(18) các chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7) được chọn từ nhóm bao gồm azodicarbonamit;

(19) các chất ức chế quá trình thành thực của HIV được chọn từ nhóm bao gồm BMS-955176 và GSK-2838232;

(20) các chất ức chế PI3K được chọn từ nhóm bao gồm idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib natri, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotat, perifosin,

RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, puquitinib mesylat, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 và CLR-1401;

(21) các hợp chất đã bộc lộ trong các công bố đơn quốc tế số WO 2004/096286 (của Gilead Sciences), WO 2006/110157 (của Gilead Sciences), WO 2006/015261 (của Gilead Sciences), WO 2013/006738 (của Gilead Sciences), các công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2013/0165489 (của University of Pennsylvania), US 20140221380 (của Japan Tobacco), US 20140221378 (của Japan Tobacco), các công bố đơn quốc tế số WO 2013/006792 (của Pharma Resources), WO 2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (của Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (của Gilead Sciences), WO 2012/145728 (của Gilead Sciences), WO 2012/003497 (của Gilead Sciences), WO 2014/100323 (của Gilead Sciences), WO 2012/145728 (của Gilead Sciences), WO 2013/159064 (của Gilead Sciences) và WO 2012/003498 (của Gilead Sciences); và

(22) các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV được chọn từ nhóm bao gồm TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimune, SCY-635, Prolastin, axit 1,5-đicaffeoylquinic, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, liệu pháp điều trị gen MazF, BlockAide và PA-1050040 (PA-040).

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với hai tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với ba tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là các tác nhân khác nhau dùng để điều trị bệnh được chọn từ cùng một nhóm tác nhân dùng để điều trị bệnh, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân dùng để điều trị bệnh khác nhau. Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của

HIV và chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, và chất tăng cường được động học. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ít nhất một chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtin, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfat + lamivudin, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfat + zidovudin + lamivudin, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), rilpivirin, rilpivirin hydroclorua, Complera® (Eviplera®, rilpivirin + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), Cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabin), atazanavir, atazanavir sulfat, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabin, atazanavir sulfat + ritonavir, darunavir, lamivudin, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, efavirenz, Combivir® (zidovudin + lamivudin, AZT + 3TC), etravirin, nelfinavir, nelfinavir mesylat, interferon, didanosin, stavudin, indinavir, indinavir sulfat, tenofovir + lamivudin, zidovudin, nevirapin, saquinavir, saquinavir mesylat, aldesleukin, zalcitabin, tipranavir, amprenavir, delavirdin, delavirdin mesylat, Radha-108 (Receptol), Hiviral, lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, efavirenz + lamivudin + tenofovir disoproxil fumarat, phosphazid, lamivudin + nevirapin + zidovudin, abacavir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit và tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat và tác nhân thứ hai dùng để điều trị bệnh bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm emtricitabin và lamivudin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat và tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh, trong đó tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh là emtricitabin.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5mg đến 30mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5mg đến 10mg; 5mg đến 15mg; 5mg đến 20mg; 5mg đến 25mg; 25mg đến 30mg; 20mg đến 30mg; 15mg đến 30mg; hoặc 10mg đến 30mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 10mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 25mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit và 200mg emtricitabin. Hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) có thể được kết hợp với các tác nhân được bộc lộ trong bản mô tả này với liều bất kỳ của lượng hợp chất này (ví dụ, từ 10mg đến 1000mg hợp chất, 10mg đến 500mg, hoặc 75mg đến 100mg hợp chất) giống như từng tổ hợp liều lượng được liệt kê cụ thể riêng rẽ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 200mg đến 400mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 200mg đến 250mg; 200mg đến 300mg; 200mg đến 350mg; 250mg đến 350mg; 250mg đến 400mg; 350mg đến 400mg; 300mg đến 400mg; hoặc 250mg đến 400mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với 300mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil và 200mg emtricitabin. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) có thể được kết hợp với các tác nhân được bộc lộ trong bản mô tả này với liều bất kỳ của lượng hợp chất này (ví dụ, từ 10mg đến 1000mg hợp chất, 10mg đến 500mg, hoặc 75mg đến 100mg hợp chất) giống như từng tổ hợp liều lượng được liệt kê cụ thể riêng rẽ.

Theo các phương án nhất định, khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh nêu trên, các thành phần của dược phẩm này được dùng theo phác đồ đồng thời hoặc liên tục. Khi được dùng tuần tự, thì tổ hợp này có thể được dùng thành hai hoặc nhiều lần dùng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh ở dạng liều lượng đơn nhất để dùng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được dùng với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Việc dùng đồng thời của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh thường để chỉ việc dùng đồng thời hoặc việc dùng tuần tự hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, sao cho lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh đều có mặt trong cơ thể của bệnh nhân.

Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng liều đơn vị các hợp chất theo sáng chế trước hoặc sau khi dùng liều đơn vị một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, ví dụ, dùng hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây, phút, hoặc giờ sau khi dùng một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Ví dụ, theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được dùng đầu tiên, tiếp theo trong vòng vài giây hoặc phút dùng liều đơn vị của một

hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo cách khác, theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây hoặc vài phút. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được dùng đầu tiên, tiếp theo sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, bao gồm việc dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV ở người đã nhiễm hoặc có nguy cơ nhiễm, bao gồm việc dùng cho người lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh.

Theo một phương án, các được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, và chất mang được dụng, chất pha loãng, hoặc tá được được đề xuất.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng nhiễm HIV, chứa cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh mà là thích hợp cho mục đích điều trị tình trạng nhiễm HIV.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ba tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo

phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng của nó, được kết hợp với bốn tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là các tác nhân khác nhau. Dùng để điều trị bệnh được chọn từ cùng một nhóm tác nhân dùng để điều trị bệnh, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm tác nhân dùng để điều trị bệnh khác nhau.

Áp dụng phép điều trị HIV kết hợp

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được dùng với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Việc dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh thường là dùng đồng thời hoặc dùng tuần tự hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh, sao cho lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh đều có mặt trong cơ thể của bệnh nhân. Khi được dùng tuần tự, tổ hợp này có thể được dùng thành hai hoặc nhiều lần dùng.

Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng liều đơn vị của các hợp chất theo sáng chế trước hoặc sau khi dùng liều đơn vị một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong vòng vài giây, phút, hoặc giờ sau khi dùng một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được dùng đầu tiên, tiếp theo trong vòng vài giây hoặc phút dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo cách khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây hoặc vài phút. Theo các phương án khác, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được dùng đầu tiên, tiếp theo sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh. Theo các phương án khác nữa, liều đơn vị của một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được dùng đầu tiên, tiếp theo sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, 1 giờ đến 12 giờ), dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh ở dạng liều lượng đơn nhất để dùng đồng thời cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) được bào chế ở dạng viên nén, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu ích để điều trị bệnh do HIV. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể chứa hoạt chất khác để điều trị bệnh do HIV, như các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất tăng cường được động học, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, các viên nén này là thích hợp để dùng mỗi ngày một liều.

Phép điều trị HIV kết hợp

Theo các phương án nêu trên, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh có thể là tác nhân kháng HIV. Ví dụ, theo một số phương án, tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các thuốc kết hợp đối với HIV, các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV, các chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế integraza vị trí (hoặc dị lập thể) không mang tính xúc tác của HIV, các chất ức chế HIV đi vào, các chất ức chế quá trình thành thực của HIV, các tác nhân đảo ngược quá trình phát triển tiềm tàng, các hợp chất mà hướng đích capsid HIV, liệu pháp trên cơ sở miễn dịch, các chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh, các chất ức chế protein nền HIV p17, các chất đối kháng IL-13, các chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A, các chất ức chế protein-disulfua isomerase, các chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, các chất điều biến gen HIV vif, các chất đối kháng dime hóa Vif, các chất ức chế yếu tố lây nhiễm của virus HIV-1, các chất ức chế protein TAT, các chất điều biến HIV-1 Nef, các chất điều biến Hck tyrosin kinaza, các chất ức chế dòng kinaza-3 hỗn hợp (MLK-3), các chất ức chế cắt ghép HIV-1, các chất ức chế protein Rev, các chất đối kháng integrin, các chất ức chế nucleoprotein, các chất điều biến yếu tố cắt ghép, các chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, các chất ức chế HIV ribonuclease H, các chất điều biến retrocyclin, các chất ức chế CDK-9, các chất ức chế phi integrin 1 chộp ICAM-3 sợi nhánh, các chất ức chế protein HIV GAG, các chất ức chế protein HIV POL, các chất điều biến yếu tố bổ trợ H, các chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxitydin kinaza, chất ức chế kinaza phụ

thuộc xyclin, các chất kích thích proprotein convertaza PC9, các chất ức chế ARN helicaza DDX3X phụ thuộc ATP, các chất ức chế phức mồi transcriptaza ngược, các chất ức chế oxidaza G6PD và NADH, các chất tăng cường được động học, liệu pháp điều trị gen HIV, các vaccin HIV, và hỗn hợp của chúng.

Các thuốc HIV kết hợp

Các ví dụ về các thuốc kết hợp bao gồm ATRIPLA[®] (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; rilpivirin, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); STRIBILD[®] (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtrixitabin); TRUVADA[®] (tenofovir disoproxil fumarat và emtrixitabin; TDF+FTC); darunavir, tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, và cobicistat; efavirenz, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir và lamivudin; tenofovir alafenamit và emtrixitabin; tenofovir alafenamit, emtrixitabin, và rilpivirin; tenofovir alafenamit hemifumarat và emtrixitabin; tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, và rilpivirin; tenofovir alafenamit hemifumarat, emtrixitabin, cobicistat, và elvitegravir; COMBIVIR[®] (zidovudin và lamivudin; AZT+3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; abacavir sulfat và lamivudin; ABC+3TC); KALETRA[®] (ALUVIA[®]; lopinavir và ritonavir); TRIUMEQ[®] (dolutegravir, abacavir, và lamivudin); TRIZIVIR[®] (abacavir sulfat, zidovudin, và lamivudin; ABC+AZT+3TC); atazanavir và cobicistat; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir và cobicistat; dolutegravir và rilpivirin; dolutegravir và rilpivirin hydroclorua; dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudin; lamivudin, nevirapin, và zidovudin; raltegravir và lamivudin; doravirin, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; doravirin, lamivudin, và tenofovir disoproxil; lopinavir, ritonavir, zidovudin và lamivudin; Vacc-4x và romidepsin; và APH-0812.

Các thuốc khác điều trị bệnh do HIV

Các ví dụ về thuốc khác để điều trị bệnh do HIV bao gồm acemannan, alisporivir, BanLec, deferipron, Gamimmune, metenkefalin, naltrexon, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, axit 1,5-đicaffeoylquinic, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, liệu pháp gen AAV-eCD4-Ig, liệu pháp gen MazF1, BlockAide, ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-

43, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, và VIR-576.

Các chất ức chế HIV proteaza

Các ví dụ về chất ức chế HIV proteaza bao gồm amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfat, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesylat, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesylat, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, và TMC-310911.

Các chất ức chế HIV transcriptaza ngược

Các ví dụ về các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit hoặc nucleotit của HIV bao gồm dapivirin, delavirdin, delavirdin mesylat, doravirin, efavirenz, etravirin, lentinan, nevirapin, rilpivirin, AIC-292, KM-023, và VM-1500.

Các ví dụ về các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV bao gồm adefovir, adefovir dipivoxil, emtrixitabin, tenofovir, tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, VIDEX[®] và VIDEX EC[®] (didanosin, ddl), abacavir, abacavir sulfat, alovudin, aprixitabin, censavudin, didanosin, elvuxitabin, festinavir, fosalvudin tidoxil, fozivudin tidoxil, lamivudin, phosphazid, stavudin, zalxitabin, zidovudin, và KP-1461.

Các chất ức chế HIV integraza

Các ví dụ về các chất ức chế HIV integraza bao gồm elvitegravir, curcumin, các chất dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các chất dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-đicaffeoylquinic, các chất dẫn xuất của axit 3,5-đicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, các chất dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, este phenetyl của axit cafeic, các chất dẫn xuất của este phenetyl của axit cafeic, tyrphostin, các chất dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các chất dẫn xuất của quercetin, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, và cabotegravir.

Các ví dụ về các chất ức chế integraza của HIV vị trí không xúc tác, hoặc dị lập thể (NCINI) bao gồm CX-05045, CX-05168, T-169, và CX-14442.

Chất ức chế HIV đi vào

Các ví dụ về các chất ức chế HIV (đi vào) (dung hợp) bao gồm cenicriviroc, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế gp41, các chất ức chế gắn CD4, các chất ức chế gp120, và chất ức chế CXCR4.

Các ví dụ về các chất ức chế CCR5 bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680, và vMIP (Haimipu).

Các ví dụ về các chất ức chế gp41 bao gồm albuvirtit, enfuvirtit, và sifuvirtit.

Các ví dụ về các chất ức chế gắn CD4 bao gồm ibalizumab.

Các ví dụ về các chất ức chế gp120 bao gồm Radha-108 (receptol) và BMS-663068

Các ví dụ về chất ức chế CXCR4 bao gồm plerixafor, và vMIP (Haimipu).

Chất ức chế HIV thành thực

Các ví dụ về các chất ức chế quá trình thành thực của HIV bao gồm BMS-955176 và GSK-2838232.

Tác nhân đảo ngược tiềm năng

Các ví dụ về các tác nhân đảo ngược quá trình phát triển tiềm tàng bao gồm các chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), các chất ức chế proteasom như velcade, các chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC), các chất ức chế BET-bromodomain 4 (BRD4), ionomycin, PMA, SAHA (axit suberanilohydroxamic, hoặc suberoyl, anilide, và axit hydroxamic), IL-15, JQ1, disulfiram, amphotericin B, và GSK-343.

Các ví dụ về các chất ức chế HDAC bao gồm romidepsin, vorinostat, và panobinostat.

Các ví dụ về các chất hoạt hóa PKC bao gồm indolactam, prostratin, ingenol B, và các DAG-lacton.

Chất ức chế capsid

Các ví dụ về các chất ức chế capsid bao gồm các chất ức chế polyme hóa capsid hoặc các hợp chất phá vỡ capsid, các chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7) như azodicarbonamit, và các chất ức chế protein HIV p24 capsid.

Phép điều trị trên cơ sở miễn dịch

Các ví dụ về các phép điều trị trên cơ sở miễn dịch bao gồm các tác nhân điều biến thụ thể kiểu toll như tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, và tlr13; các tác nhân điều biến protein của quá trình tế bào chết theo chương trình 1 (Pd-1); các tác nhân điều biến phối tử của quá trình chế theo chương trình (Pd-L1); các chất chủ vận IL-15; DermaVir; interleukin-7; plaquenil (hydro xycloquin); proleukin (aldesleukin, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; interferon alfa được gắn gốc glycol bằng cách hóa học; interferon gama; hydroxyurê; mycophenolat mofetil (MPA) và chất dẫn xuất este của nó mycophenolat mofetil (MMF); ribavirin; polyme polyetylenimin (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; GS-9620; BMS-936559; và IR-103.

Chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)

Các ví dụ về chất ức chế PI3K bao gồm idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotat, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosin, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesylat, rigosertib, rigosertib natri, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, và ZSTK-474.

Kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép, và protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh

Các ví dụ về các kháng thể HIV, các kháng thể đặc hiệu kép, và các protein “kiểu kháng thể” để điều trị bệnh bao gồm các DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, các chất dẫn xuất của Fab, BMS-936559, TMB-360, và các loại hướng đích đến HIV gp120 hoặc gp41.

Các ví dụ về các loại hướng đích đến HIV gp120 hoặc gp41 bao gồm bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, MGD-014 và VRC07.

Chất tăng cường được động học

Các ví dụ về các chất tăng cường được động học bao gồm cobicistat và ritonavir.

Tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh

Các ví dụ về tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh bao gồm các hợp chất đã bộc lộ trong các công bố đơn quốc tế số WO 2004/096286 (của Gilead Sciences), WO 2006/015261 (của Gilead Sciences), WO 2006/110157 (của Gilead Sciences), WO 2012/003497 (của Gilead Sciences), WO 2012/003498 (của Gilead Sciences), WO 2012/145728 (của Gilead Sciences), WO 2013/006738 (của Gilead Sciences), WO 2013/159064 (của Gilead Sciences), WO 2014/100323 (của Gilead Sciences), các công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2013/0165489 (của University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (của Japan Tobacco), US 2014/0221380 (của Japan Tobacco), WO 2009/062285 (của Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (của Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (của Pharma Resources), US 20140221356 (của Gilead Sciences); WO 2013/091096 (của Boehringer Ingelheim); và U.S. 20100143301 (của Gilead Sciences).

Vaccin HIV

Các ví dụ về vaccin HIV bao gồm các vaccin peptit, các vaccin protein cấu trúc siêu phân tử tái tổ hợp, các vaccin vật truyền sống, các vaccin ADN, các vaccin peptit thu được từ CD4, các vaccin tổ hợp, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vaccin monome gp120 HIV-1 kiểu phụ C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirut-5 tái tổ hợp ADN đa nhánh (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-HIV MAB060-00-AB, HIV-TriMix-mRNA vaccin, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, các vaccin có bổ trợ poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vaccin rVSVIN HIV-1 gag, vaccin SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX,

HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/rev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV vaccin, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, và các vaccin phần tử kiểu virus như pseudovirion vaccin.

Phép điều trị HIV kết hợp

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ ATRIPLA[®] (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; rilpivirin, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); STRIBILD[®] (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabin); TRUVADA[®] (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin; TDF + FTC); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabin; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir alafenamit; tenofovir alafenamit hemifumarat; TRIUMEQ[®] (dolutegravir, abacavir, và lamivudin); dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudin; raltegravir; raltegravir và lamivudin; maraviroc; enfuvirtit; ALUVIA[®] (KALETRA[®]; lopinavir và ritonavir); COMBIVIR[®] (zidovudin và lamivudin; AZT + 3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; abacavir sulfat và lamivudin; ABC + 3TC); TRIZIVIR[®] (abacavir sulfat, zidovudin, và lamivudin; ABC + AZT + 3TC); rilpivirin; rilpivirin hydroclorua; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir và cobicistat; darunavir và cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfat; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir; lamivudin; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir canxi efavirenz; etravirin; nelfinavir; nelfinavir mesylat; interferon; didanosin; stavudin; indinavir; indinavir sulfat; tenofovir và lamivudin; zidovudin; nevirapin; saquinavir; saquinavir mesylat; aldesleukin; zalcitabin; tipranavir; amprenavir; delavirdin; delavirdin mesylat; Radha-108 (receptol); Hiviral; lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat; efavirenz, lamivudin, và tenofovir disoproxil fumarat; phosphazid; lamivudin, nevirapin, và zidovudin; abacavir; và abacavir sulfat.

Theo khía cạnh cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV và chất ức chế

transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV. Theo phương án cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV, chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, và chất tăng cường được động học. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ít nhất một chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất ức chế transcriptaza ngược là nucleosit hoặc nucleotit của HIV.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamit, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, hoặc tenofovir alafenamit hemifumarat.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat, và tác nhân thứ hai dùng để điều trị bệnh bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm emtrixitabin và lamivudin.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tác nhân bổ sung thứ nhất dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamit, và tenofovir alafenamit hemifumarat, và tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh, trong đó tác nhân bổ sung thứ hai dùng để điều trị bệnh là emtrixitabin.

Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất bất kỳ có công thức (I)) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh với liều bất kỳ của lượng hợp chất có công thức (I) (ví dụ, từ 50mg đến 1000mg hợp chất).

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5mg đến 30mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemi-

fumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5mg đến 10mg, 5mg đến 15mg, 5mg đến 20mg, 5mg đến 25mg, 25mg đến 30mg, 20mg đến 30mg, 15mg đến 30mg, hoặc 10mg đến 30mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 10mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 25mg tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamit, và 200mg emtricitabin. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) có thể được kết hợp với các tác nhân theo sáng chế với liều bất kỳ của lượng hợp chất này (ví dụ, từ 50mg đến 500mg hợp chất) giống như từng tổ hợp liều lượng được liệt kê cụ thể riêng rẽ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 200mg đến 400mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 200mg đến 250mg, 200mg đến 300mg, 200mg đến 350mg, 250mg đến 350mg, 250mg đến 400mg, 350mg đến 400mg, 300mg đến 400mg, hoặc 250mg đến 400mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200mg emtricitabin. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 300mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200mg emtricitabin. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) có thể được kết hợp với các tác nhân theo sáng chế với liều bất kỳ của lượng hợp chất này (ví dụ, từ 50mg đến 500mg hợp chất) giống như từng tổ hợp liều lượng được liệt kê cụ thể riêng rẽ.

Theo một phương án, các kit chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được đề xuất.

Kit và vật phẩm

Sáng chế đề xuất kit chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó. Kit này có thể còn bao gồm hướng dẫn sử dụng, ví dụ, để dùng trong việc ức chế HIV transcriptaza ngược, như để dùng trong việc điều trị nhiễm HIV hoặc AIDS hoặc làm công cụ nghiên cứu. Hướng dẫn sử dụng thường là tài liệu hướng dẫn dạng văn bản, mặc dù phương tiện lưu trữ điện tử (ví dụ, đĩa từ hoặc đĩa quang) chứa hướng dẫn cũng được chấp nhận.

Sáng chế còn đề xuất kit dược dụng chứa một hoặc nhiều vật chứa mà chứa hợp chất có công thức (I) bất kỳ, hoặc muối dược dụng của nó. Kèm theo Các vật chứa này có thể tùy ý có thông báo theo quy định của tổ chức quản lý nhà nước về việc bào chế, sử dụng hoặc bán dược phẩm, mà thông báo này thể hiện sự phê duyệt của cơ quan cấp phép đối với việc bào chế, sử dụng hoặc bán để dùng cho người. Từng thành phần (nếu có nhiều hơn một thành phần) có thể được bao gói trong vật chứa riêng rẽ hoặc một số thành phần có thể được kết hợp trong một vật chứa nếu hoạt tính phản ứng chéo và thời hạn sử dụng cho phép. Kit này có thể ở dạng các liều đơn vị, các gói lớn (ví dụ, các gói đa liều) hoặc liều lượng đơn vị phụ. Kit có thể còn bao gồm nhiều liều lượng đơn vị của các hợp chất và hướng dẫn sử dụng và được đóng gói với số lượng đủ để bảo quản và sử dụng trong dược khoa (ví dụ, các hiệu thuốc bệnh viện và các hiệu thuốc bào chế).

Sáng chế còn đề xuất vật phẩm chứa liều lượng đơn vị của hợp chất có công thức (I) bất kỳ, hoặc muối dược dụng của chúng, trong bao gói thích hợp để dùng trong các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này. Bao gói thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, lọ nhỏ, bình, ống, chai, lọ, bao gói linh hoạt và các vật chứa tương tự. Vật phẩm còn có thể được tiệt trùng và/hoặc đậy kín.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình và các chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng.

Có nhiều tài liệu tham khảo đại cương cung cấp các sơ đồ tổng hợp hóa học đã biết thông thường và các điều kiện hữu ích để tổng hợp các hợp chất đã được bộc lộ là sẵn có (ví dụ, xem tài liệu: Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.)

Các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tinh chế theo cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm cách sắc ký, như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), sắc ký lớp mỏng điều chế, sắc ký cột cực nhanh và sắc ký trao đổi ion. Pha tĩnh thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm pha thường và pha đảo cũng như nhựa ion. Điện hình

nhất, các hợp chất đã được tinh chế theo phương pháp sắc ký silicagel và/hoặc nhôm oxit. Ví dụ, xem: *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; và *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

Trong quy trình bất kỳ trong số các quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể là cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ nhóm nhạy hoặc nhóm có hoạt tính phản ứng trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử quan tâm. Điều này có thể đạt được nhờ các nhóm bảo vệ thông thường như đã được bộc lộ trong các tài liệu phổ biến như tài liệu của T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 4th ed., Wiley, New York 2006. Các nhóm bảo vệ có thể được loại ra ở giai đoạn thích hợp tiếp theo bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các đơn vị cấu trúc hóa học hữu ích làm ví dụ trong các phương pháp theo các phương án sẽ được mô tả bằng cách viện dẫn đến các sơ đồ tổng hợp nhằm để minh họa về quy trình chung để điều chế chúng theo sáng chế và các ví dụ cụ thể theo đó. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng, để thu được các hợp chất khác nhau theo sáng chế, thì nguyên liệu ban đầu có thể được chọn một cách thích hợp sao cho các phân tử thể mong muốn cuối cùng sẽ được đưa qua sơ đồ phản ứng có bảo vệ hoặc không bảo vệ thích hợp để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể là cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, thay cho phân tử thể mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp mà có thể được đưa qua sơ đồ phản ứng và được thay thế khi thích hợp bằng phân tử thể mong muốn. Hơn thế nữa, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng các bước chuyển hóa thể hiện trong các Sơ đồ dưới đây có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ mà là tương thích với chức năng của các nhóm bên cụ thể. Tốt hơn, nếu mỗi phản ứng trong số các phản ứng thể hiện trên các sơ đồ chung được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, các biến là như đã nêu trên đối với công thức (I).

Các quy trình tiêu biểu tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ trên các Sơ đồ dưới đây, và các ví dụ cụ thể dưới đây.

Các phương án còn đề xuất các quy trình và các chất trung gian hữu ích để bảo chế các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của chúng.

Sẵn có nhiều tài liệu viện dẫn chung cung cấp các sơ đồ tổng hợp hóa học đã biết thông thường và các điều kiện hữu ích để tổng hợp các hợp chất đã được bộc lộ (ví dụ, xem tài liệu: Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.). *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2-21, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn, là tài liệu tổng quan về sự trao đổi lưu huỳnh (VI) florua, mà cũng có thể là hữu ích trong các tổng hợp sơ đồ này.

Các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tinh chế theo cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, kể cả cách sắc ký, như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), sắc ký lớp mỏng điều chế, sắc ký cột cực nhanh và sắc ký trao đổi ion. Pha tĩnh thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, kể cả pha thường và pha đảo cũng như nhựa ion. Thông thường nhất các hợp chất đã bộc lộ được tinh chế theo phương pháp sắc ký silicagel và/hoặc nhôm oxit. Ví dụ, xem: *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; và *Thin Layer Chromatography*, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

Trong quy trình bất kỳ trong số các quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ nhóm nhạy hoặc nhóm có hoạt tính phản ứng trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử có liên quan. Mục đích này có thể đạt được nhờ các nhóm bảo vệ thông thường như đã được bộc lộ trong các tài liệu phổ thông, như T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 4th ed., Wiley, New York 2006. Các nhóm bảo vệ có thể được loại ra ở giai đoạn thích hợp tiếp theo bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

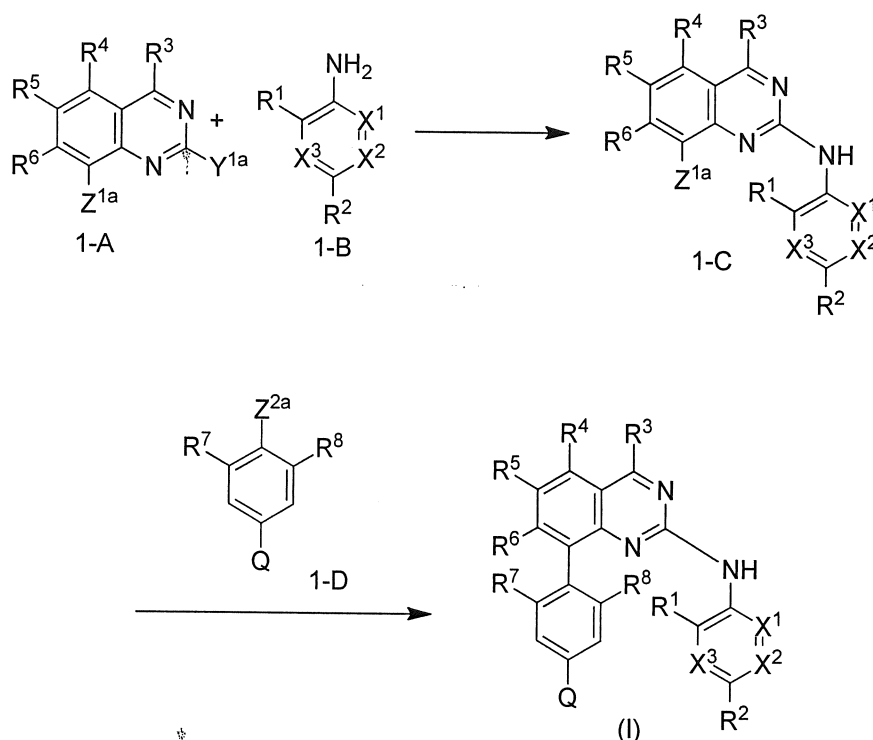
Các đơn vị cấu trúc hóa học hữu ích làm ví dụ trong các phương pháp theo các phương án sẽ được mô tả bằng cách viện dẫn đến các sơ đồ tổng hợp nhằm để minh họa về quy trình chung để điều chế chúng và các ví dụ cụ thể dưới đây. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng, để thu được các hợp chất khác nhau theo sáng chế, thì nguyên liệu ban đầu có thể được chọn một cách thích hợp sao cho các phân tử thể mong muốn cuối cùng sẽ được đưa qua sơ đồ phản ứng có bảo vệ hoặc không bảo vệ khi thích hợp để tạo ra sản phẩm mong muốn. Theo cách khác, có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, thay cho phân tử thể mong muốn cuối cùng, nhóm thích hợp mà có thể được đưa qua sơ đồ phản ứng và được thay thế khi thích hợp bằng phân tử thể mong muốn. Hơn thế nữa, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng các bước chuyển hóa này thể hiện trong các Sơ

đồ dưới đây có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ mà là tương thích với chức năng của các nhóm bên cụ thể. Mỗi phản ứng trong số các phản ứng thể hiện trên các sơ đồ chung có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, các biến là như đã nêu trên đối với công thức (I).

Các quy trình tiêu biểu để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ trên các Sơ đồ dưới đây, và các ví dụ cụ thể kèm theo.

Sơ đồ 1 thể hiện quy trình tiêu biểu để tổng hợp các hợp chất theo các phương án. Phương pháp học là tương thích với nhiều loại nhóm chức.

Sơ đồ 1

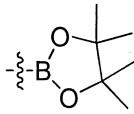


Trên Sơ đồ 1, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , và Q là như được xác định trong bản mô tả này. Cũng trên Sơ đồ 1, như được bộc lộ dưới đây, Y^{1a} , Z^{1a} , và Z^{2a} là các gốc của tiền chất để tạo ra các liên kết thích hợp và các gốc trong công thức (I). Nguyên liệu ban đầu có thể thu được từ các nguồn thương mại hoặc thông qua các quy trình tổng hợp đã được thiết lập. Quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 1-D được bộc lộ dưới đây trên các Sơ đồ 4 và 5.

Trên Sơ đồ 1, phản ứng thay thế ái nhân giữa công thức 1-A và 1-B xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 1-C. Nhóm amin có công thức 1-B phản ứng với hợp chất có công thức 1-A để

chiếm chỗ Y^{1a} , mà là nhóm rời chuyển, như halogen, triflat, mesylat, và tosylat. Trong một số trường hợp nhất định, Y^{1a} là halogen, như iodo, bromo, hoặc clo.

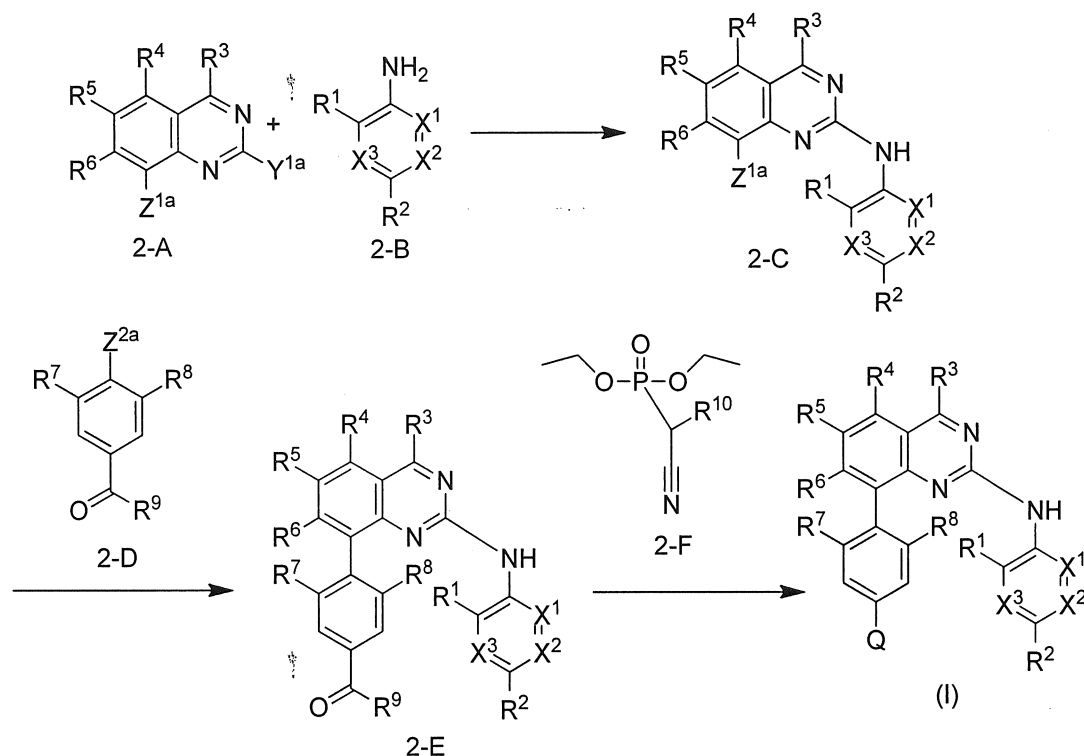
Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 1, phản ứng liên hợp giữa hợp chất có công thức 1-C và hợp chất có 1-D xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức (I). Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa aryl halogenua và hợp chất hữu cơ chứa bo (ví dụ, phản ứng ngẫu hợp Suzuki) có thể được sử dụng. Với phản ứng ngẫu hợp Suzuki, Z^{1a} trong công thức 1-C có thể là halogenua, như iot hoặc brom và Z^{2a} trong công thức 1-D có thể là axit

boronic hoặc este của axit boronic. Trong một số trường hợp nhất định, Z^{2a} là . Trong một số trường hợp nhất định, bước liên hợp bao gồm chất xúc tác paladi, như 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua hoặc 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen paladi điclorua.

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 1, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa hợp chất hữu cơ chứa thiếc và aryl halogenua (ví dụ, phản ứng liên hợp Stille), là phản ứng liên hợp thay thế giữa các hợp chất có công thức 1-C và 1-D, có thể được dùng để tạo ra hợp chất có công thức (I). Với phản ứng Stille, Z^{1a} trong công thức 1-C có thể là gốc hữu cơ chứa thiếc ($-\text{SnR}^4$, trong đó R là nhóm alkyl) và Z^{2a} trong công thức 1-D có thể là halogenua, như iodo, hoặc bromo. Trong một số trường hợp nhất định, bước liên hợp bao gồm chất xúc tác paladi, như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0).

Sơ đồ 2 là quy trình đại diện khác để tổng hợp các hợp chất theo các phương án. Phương pháp học này là tương thích với nhiều loại nhóm chức khác nhau.

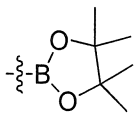
Sơ đồ 2



Trên Sơ đồ 2, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, X^1, X^2, X^3$, và Q là như được xác định trong bản mô tả này. Cũng trên Sơ đồ 2, như được bộc lộ dưới đây, Y^{1a}, Z^{1a} , và Z^{2a} là các gốc của tiền chất để tạo ra các liên kết thích hợp và các gốc trong công thức (I). Nguyên liệu ban đầu có thể thu được từ các nguồn thương mại hoặc thông qua các quy trình tổng hợp đã được thiết lập.

Trên Sơ đồ 2, phản ứng thay thế ái nhân giữa các hợp chất có công thức 2-A và 2-B xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 2-C. Nhóm amin có công thức 2-B phản ứng với hợp chất có công thức 2-A để chiếm chỗ Y^{1a} , mà là nhóm rời chuyển, như halogen, triflat, mesylat, và tosylat. Trong một số trường hợp nhất định, Y^{1a} là halogen, như iodo, bromo, hoặc clo.

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 2, phản ứng liên hợp giữa các hợp chất có công thức 2-C và 2-D xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 2-E. Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa aryl halogenua và hợp chất hữu cơ chứa bo có công thức (ví dụ, phản ứng ngẫu hợp Suzuki) có thể được áp dụng. Với phản ứng ngẫu hợp Suzuki, Z^{1a} trong công thức 2-C có thể là halogenua, như iodo hoặc bromo và Z^{2a} trong công thức 2-D có thể là axit boronic hoặc este của axit boronic. Trong một số trường hợp nhất định, Z^{2a} là



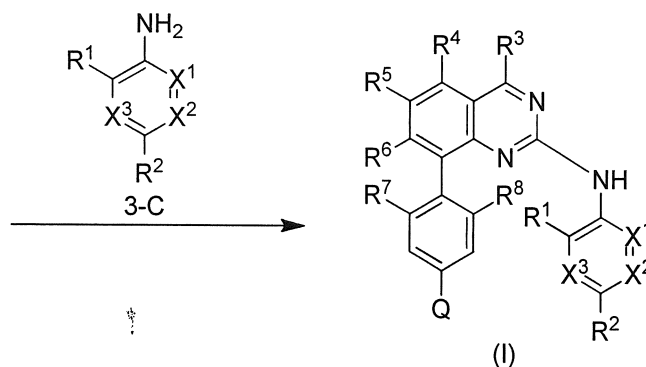
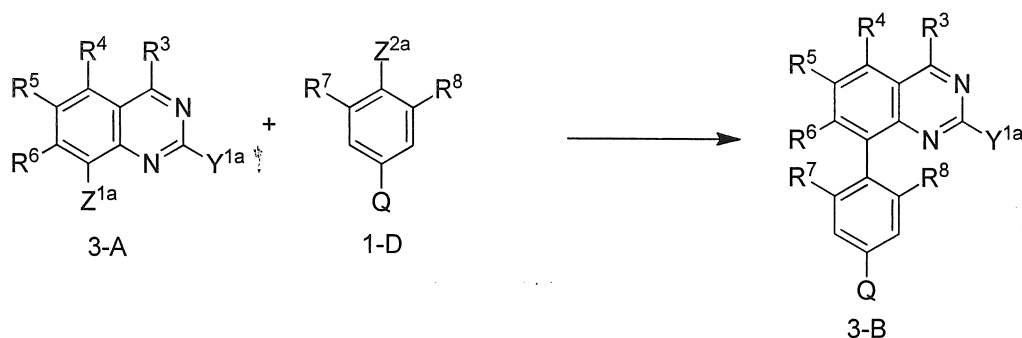
.Trong một số trường hợp nhất định, bước liên hợp bao gồm chất xúc tác paladi, như 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua hoặc 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen paladi điclorua.

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 2, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa hợp chất hữu cơ chứa thiếc và aryl halogenua (ví dụ, phản ứng liên hợp Stille), là phản ứng liên hợp thay thế giữa các hợp chất có công thức 2-C và 2-D, có thể được dùng để tạo ra hợp chất có công thức (I). Với phản ứng Stille, Z^{1a} trong công thức 2-C có thể là gốc hữu cơ chứa thiếc ($-\text{SnR}^4$, trong đó R là nhóm alkyl) và Z^{2a} trong công thức 2-D có thể là halogenua, như iodo hoặc bromo. Trong một số trường hợp nhất định, bước liên hợp bao gồm chất xúc tác paladi, như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0).

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 2, phản ứng liên hợp giữa các hợp chất có công thức 2-D và 2-E xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức (I). Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng liên hợp giữa phosphonat carbanion đã được làm ổn định và aldehyt (ví dụ, phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons) có thể được áp dụng.

Sơ đồ 3 là quy trình đại diện khác để tổng hợp các hợp chất theo các phương án. Phương pháp học này là tương thích với nhiều loại nhóm chức khác nhau.

Sơ đồ 3



Trên Sơ đồ 3, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , và Q được xác định như đã nêu trong bản mô tả này. Cũng trên Sơ đồ 3, như được bộc lộ dưới đây, Y^{1a} , Z^{1a} , và Z^{2a} là các gốc của tiền chất để tạo ra các liên kết thích hợp và các gốc trong công thức (I). Nguyên liệu ban đầu có thể thu được từ các nguồn thương mại hoặc thông qua các quy trình tổng hợp đã được thiết lập. Quy trình tổng hợp có công thức 1-D được bộc lộ dưới đây trên các Sơ đồ 4 và 5.

Theo Sơ đồ 3, phản ứng liên hợp giữa các hợp chất có công thức 3-A và 1-D xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 3-B. Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa aryl halogenua và hợp chất hữu cơ chứa bo (ví dụ, phản ứng ngẫu hợp Suzuki) có thể được áp dụng. Với phản ứng ngẫu hợp Suzuki, Z^{1a} trong công thức 3-A có thể là halogenua, như iodo hoặc bromo và Z^{2a} trong công thức 1-D có thể là axit boronic hoặc este của

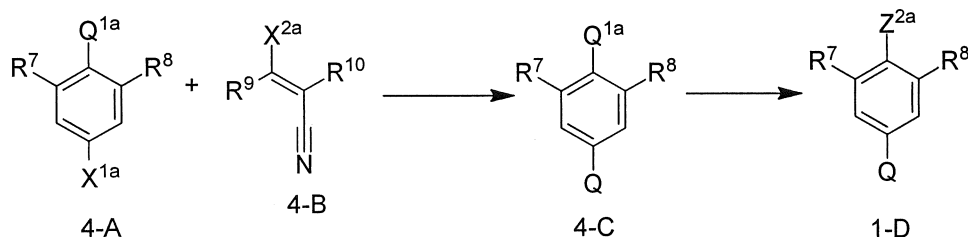
axit boronic. Trong một số trường hợp nhất định, Z^{2a} là . Trong một số trường hợp nhất định, bước liên hợp bao gồm chất xúc tác paladi, như 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)-feroxen paladi điclorua hoặc 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen paladi điclorua.

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 3, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa hợp chất hữu cơ chứa thiếc và aryl halogenua (ví dụ, phản ứng liên hợp Stille), là phản ứng liên hợp thay thế giữa các hợp chất có công thức 3-A và 1-D, có thể được dùng để tạo ra hợp chất có công thức (I). Với phản ứng Stille, Z^{1a} trong công thức 1-C có thể là gốc hữu cơ chứa thiếc ($-\text{SnR}^4$, trong đó R là nhóm alkyl) và Z^{2a} trong công thức 1-D có thể là halogenua, như iodo, hoặc bromo. Trong một số trường hợp nhất định, bước liên hợp bao gồm chất xúc tác paladi, như bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0).

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 3, phản ứng thay thế ái nhân giữa công thức 3-B và 3-C xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức (I). Nhóm amin có công thức 3-C phản ứng với công thức 3-B để chiếm chỗ Y^{1a} , mà là nhóm rời chuyển, như halogen, triflat, mesylat, và tosylat. Trong một số trường hợp nhất định, Y^{1a} là halogen, như iodo, bromo, hoặc clo.

Sơ đồ 4 thể hiện quy trình tiêu biểu để tổng hợp hợp chất có công thức 1-D. Phương pháp học này là tương thích với nhiều loại nhóm chức khác nhau.

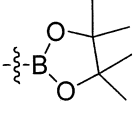
Sơ đồ 4



Trên Sơ đồ 4, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , và Q là như được xác định trong bản mô tả này. Cũng trên Sơ đồ 4, như được bộc lộ dưới đây, Q^{1a} , X^{1a} , và X^{2a} là các gốc của tiền chất để tạo ra các liên kết thích hợp và các gốc trong công thức 1-D. Nguyên liệu ban đầu có thể thu được từ các nguồn thương mại hoặc thông qua các quy trình tổng hợp đã được thiết lập.

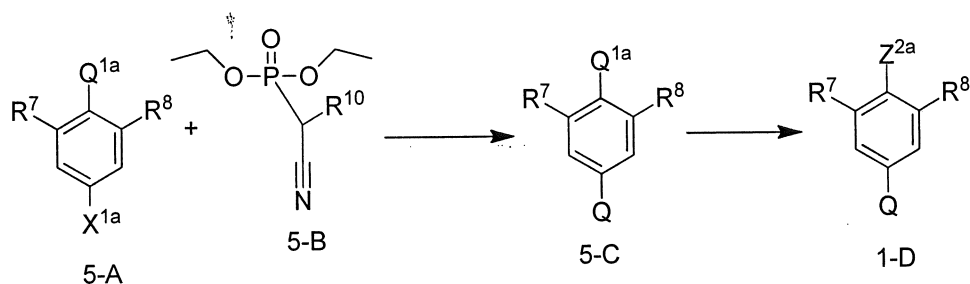
Trên Sơ đồ 4, phản ứng liên hợp giữa các hợp chất có công thức 4-A và 4-B xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 4-C. Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng được xúc tác bằng paladi giữa aryl halogenua và alken hợp chất có công thức (ví dụ, phản ứng liên hợp Heck) có thể được sử dụng. Với phản ứng liên hợp Heck, X^{1a} trong công thức 4-A có thể là halogenua, như iodo, hoặc bromo và X^{2a} trong công thức 4-B có thể là hydro. Phản ứng liên hợp Heck có thể được thực hiện với sự có mặt của paladi chất xúc tác, như paladi(II) axetat kết hợp với tri(*o*-tolyl)phosphin.

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 4, Q^{1a} trong công thức 4-A và 4-C là gốc tiền chất đối với axit boronic hoặc este của axit boronic trong công thức 1-D, trong đó Z^{2a} là axit boronic hoặc este của axit boronic. Phản ứng boryl hóa của hợp chất có công thức 4-C xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 1-D. Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng liên hợp chéo của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) với aryl halogenua (ví dụ, phản ứng boryl hóa Miyaura) có thể được áp dụng. Với phản ứng boryl hóa Miyaura, Q^{1a} trong công thức 4-C có thể là halogenua, như iodo, hoặc bromo. Trong một số trường hợp nhất định, Công thức 4-C có thể phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) để tạo ra cho công thức

1-D, trong đó Z^{2a} là . Trong một số trường hợp nhất định, bước boryl hóa bao gồm chất xúc tác paladi, như paladi(II) axetat kết hợp với đi xyclohexyl(2',6'-đimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin. Các phản ứng boryl hóa khác có thể được áp dụng.

Sơ đồ 5 thể hiện quy trình tiêu biểu khác để tổng hợp hợp chất có công thức 1-D. Phương pháp học này là tương thích với nhiều loại nhóm chức khác nhau.

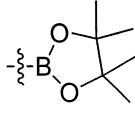
Sơ đồ 5



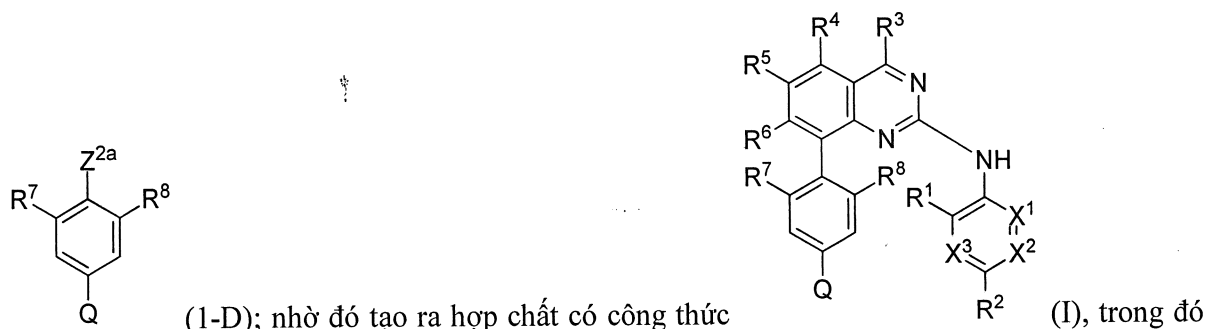
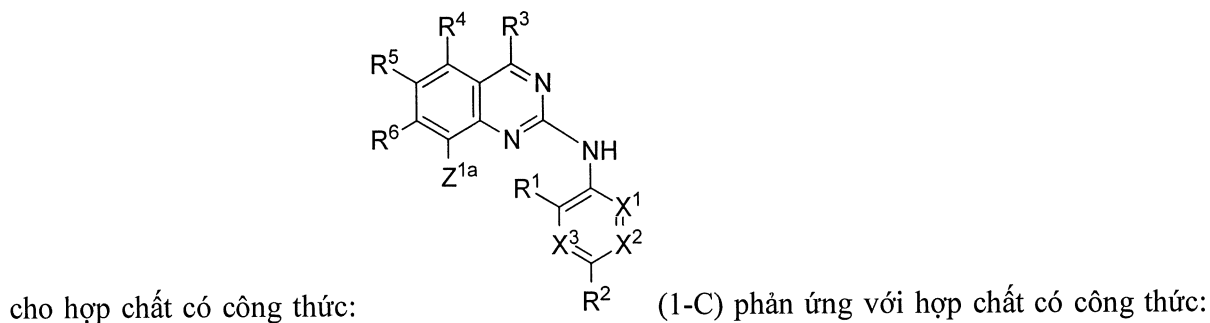
Trên Sơ đồ 5, R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , và Q là như được xác định trong bản mô tả này. Cũng trên Sơ đồ 5, như được bộc lộ dưới đây, Q^{1a} và X^{1a} là các gốc của tiền chất để tạo ra các liên kết thích hợp và các gốc trong công thức 1-D. Nguyên liệu ban đầu có thể thu được từ các nguồn thương mại hoặc thông qua các quy trình tổng hợp đã được thiết lập.

Trên Sơ đồ 5, phản ứng liên hợp giữa các hợp chất có công thức 5-A và 5-B xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 5-C. Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng liên hợp giữa phosphonat carbanion đã được làm ổn định và aldehyt (ví dụ, phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons) có thể được áp dụng. Với phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons, X^{1a} trong công thức 4-A có thể là aldehyt hoặc keton có công thức (ví dụ, X^{1a} là $-CHO$ hoặc $-C(O)R^9$).

Tiếp theo, vẫn liên quan đến Sơ đồ 5, Q^{1a} trong công thức 5-A và 5-C là gốc tiền chất đối với axit boronic trong công thức 1-D, trong đó Z^{2a} là axit boronic. Phản ứng boryl hóa có công thức 5-C xảy ra để tạo ra hợp chất có công thức 1-D. Trong một số trường hợp nhất định, phản ứng liên hợp chéo của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) với aryl halogenua (ví dụ, phản ứng boryl hóa Miyaura) có thể được áp dụng. Với phản ứng boryl hóa Miyaura, Q^{1a} trong công thức 5-C có thể là halogenua, như iodo, hoặc bromo. Trong một số trường hợp nhất định, hợp chất có công thức 5-C có thể phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-

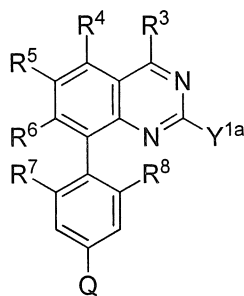
đioxaborolan) để tạo ra cho công thức 1-D, trong đó Z^{2a} là . Trong một số trường hợp nhất định, bước boryl hóa bao gồm chất xúc tác paladi, như paladi(II) axetat kết hợp với di xyclohexyl(2',6'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin. Các phản ứng boryl hóa khác có thể được áp dụng.

Do đó, và như đã được bộc lộ chi tiết hơn trong bản mô tả này, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế, quy trình này bao gồm các bước:



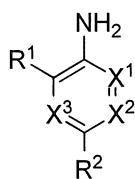
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , Z^{1a} , Z^{2a} , và Q được xác định như đã nêu trong bản mô tả này.

Do đó, và như đã được bộc lộ chi tiết hơn trong bản mô tả này, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế, quy trình này bao gồm bước:

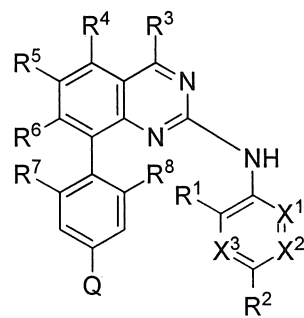


cho hợp chất có công thức:

(3-B) phản ứng với hợp chất có công thức:



(3-C); bằng cách đó tạo ra hợp chất có công thức



(I), trong

đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X^1 , X^2 , X^3 , Y^{1a} , và Q được xác định như đã nêu trong bản mô tả này.

Trong một số trường hợp nhất định, các quy trình nêu trên còn bao gồm bước tạo ra muối của hợp chất theo sáng chế. Các phương án liên quan các quy trình khác được bộc lộ trong bản mô tả này; và liên quan đến sản phẩm điều chế được theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, các phương pháp và các kỹ thuật theo các phương án này thường được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và như đã được bộc lộ trong các tài liệu viện dẫn chung và cụ thể khác nhau mà được trích dẫn và bàn luận trong bản mô tả này. Ví dụ, xem: Loudon, *Organic Chemistry*, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.

Danh mục các chữ viết tắt và các chữ rút gọn

Chữ viết tắt - Nghĩa

Ac - axetyl

B₂pin₂ - 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)

bs - vạch đơn rộng

°C – nhiệt độ Bách phân

d – vạch đôi

DCM – Điclometan

dd - vạch đôi kép

DIPEA - *N,N*-điisopropyletylamin

DMF - *N,N*-đimetylformamit

DMSO - đimetylsulfoxit

dppf - 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen

dtbpf - 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen

EC₅₀ - một nửa nồng độ có hiệu quả tối đa

Equiv/eq - đương lượng

Et – etyl

EtOH - etanol

g - gam

HPLC - sắc ký lỏng hiệu suất cao

hrs/h - giờ

Hz - Hertz

J - hằng số liên hợp

LCMS - sắc ký lỏng-phổ khối

M - phân tử gam

m - đa vạch

m/z- tỷ lệ khối lượng so với điện tích

M+ - khối lượng pic

Me - metyl

mg - miligam

MHz - megahertz

min - phút

mL - mililit

mM - milimol

mm - milimet

mmol - milimol

mol – mol

MS – phép đo phổ khối

MW - vi sóng

nM – nanomol

NMP - *N*-metyl-2-pyrrolidon

NMR - cộng hưởng từ hạt nhân

P(oTol)₃ - tri(*o*-tolyl)phosphin

P(*t*-Bu)₃ - tri-*tert*-butylphosphin

Pd₂(dba)₃ - tris(đibenzylidenaxeton)paladi(0)

q - vạch bốn

quant – định lượng

Rf - hệ số bảo lưu

RT/rt/r.t. - nhiệt độ trong phòng

s - vạch đơn

sat.– bão hòa/no

SPhos - đi xyclohexyl(2',6'-đimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin

t - vạch ba

TFA - axit trifloaxetic

TMS - trimetylsilyl

Tr/tr - thời gian lưu

UV - Cực tím

wt. – trọng lượng

Xantphos - (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin)

δ - dịch chuyển hóa học

μL - microlit

μM - micromol

μmol - micromol

Các ví dụ sau chỉ mang tính minh họa, và không giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Trừ khi có quy định khác, sắc ký lỏng cao áp điều chế được thực hiện trên hệ sắc ký lỏng cao áp Gilson, bằng cách sử dụng cột bán điều chế 21,2×250mm 10 micron C18 Phenomenex Gemini và gradien 0% đến 100% axetonitril trong nước pha động với 0,1% axit trifloaxetic với lưu tốc 20ml/phút.

Các tên hóa học cho tất cả các hợp chất điều chế được tạo ra bằng cách áp dụng phần mềm ChemBioDraw 12.0.

Trong khi các cấu trúc trong các ví dụ dưới đây được thể hiện ở dạng một số chất đồng phân dị hình, chất đồng phân dị hình nhất định (ví dụ, chất đồng phân *E* hoặc *Z*) hoặc tỷ lệ giữa các chất đồng phân *E* và *Z* có thể được biểu thị ở đề mục và/hoặc phần mô tả ví dụ để thể hiện kết quả của ví dụ đó.

Các phương pháp dưới đây được áp dụng để tinh chế và xác định tính chất của một số hợp chất đã được bộc lộ trong các ví dụ sau.

Phương pháp LCMS 1 - Phenomenex Gemini-NX 3u C18 110Å, cột 100 × 2mm 3 micron, Axetonitril với 0,1% axit formic, nước với 0,1% axit formic; 0 phút đến 7,0 phút 0% đến 100% ACN, lưu tốc 0,5ml/phút.

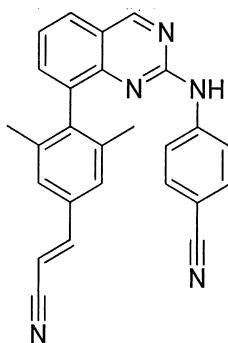
Phương pháp LCMS 2 - Gemini 5u C18 110Å, cột 50 × 4,60mm 5 micron; Axetonitril với 0,1% axit axetic, nước với 0,1% axit axetic; Gradient: 0 phút đến 3,5 phút 5% đến 100% ACN; lưu tốc 2ml/phút.

Phương pháp LCMS 3 - Kinetex 2,6μ C18 100A, cột 50 x 3,00mm; Axetonitril với 0,1% axit formic, nước với 0,1% axit formic; Gradient: 0 phút đến 1,4 phút 2% đến 100% ACN, 1,4 phút đến 1,8 phút 100% ACN, 1,8 phút đến 1,85 phút 100% đến 2% ACN, 1,85 phút đến 2 phút 2% ACN; lưu tốc 1,8ml/phút.

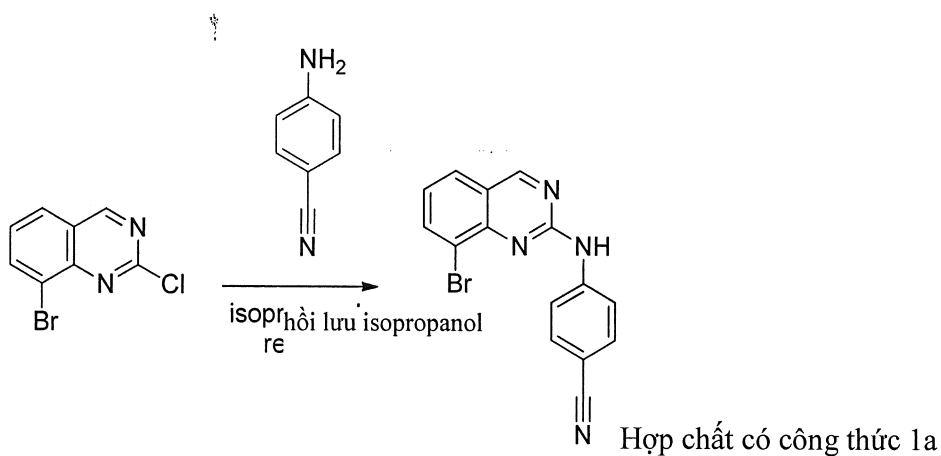
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 1

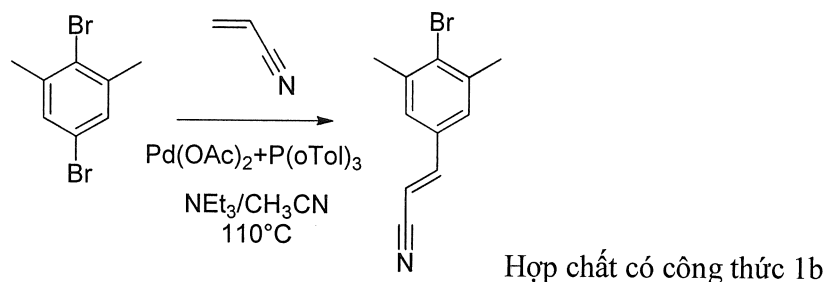


Bước 1: Tổng hợp 4-((8-bromquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 1a)



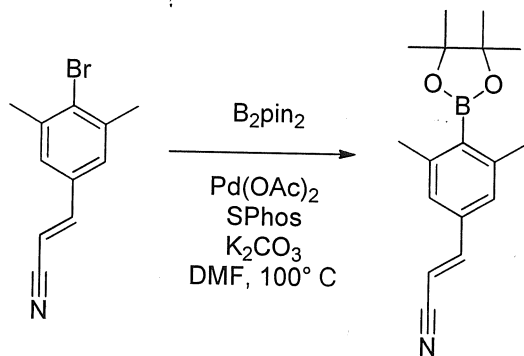
Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin (1,0g, 4,10mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-27609) và 4-xyananilin (533mg, 4,52mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong isopropanol (15ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng isopropanol lạnh (2 x 10ml). Sản phẩm được làm khô trong không khí để tạo ra hợp chất có công thức 1a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,28(dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Br}$ [M+H] 325,00834, theo thử nghiệm 325,00821. LCMS (m/z) 325,0 [M+H], Tr = 4,69 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp (E)-3-(4-bromo-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril (hợp chất có công thức 1b)



Paladi(II) axetat (112mg, 0,5mmol), acrylonitril (531mg, 10mmol), tri(*o*-tolyl)phosphin (131mg, 0,5mmol) và triethylamin (4ml, 30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,5-đibromo-1,3-đimetylbenzen (2640mg, 10mmol, do Oakwood Products, Inc. cung cấp - 018507) trong axetonitril khan (25ml), sau đó hỗn hợp này được sục argon và đun nóng ở 110°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và thanh lọc này được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml). Dịch lọc được làm bay hơi sau đó được hòa tan lại với etyl axetat (50ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (50ml). Lớp nước được chiết ngược bằng etyl axetat (50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn thô. Nó được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 20% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra sản phẩm thô mà được xử lý trong bể có sóng âm thanh bằng hexan (10ml) trong thời gian 10 phút. Sản phẩm kết tủa ra khỏi dung dịch và gom bằng cách lọc. Các chất rắn được rửa bằng hexan lạnh để tạo ra hợp chất có công thức 1b. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,42 (s, 6H). LCMS (m/z) không có tín hiệu MS, Tr = 2,78 phút (phương pháp LCMS 2).

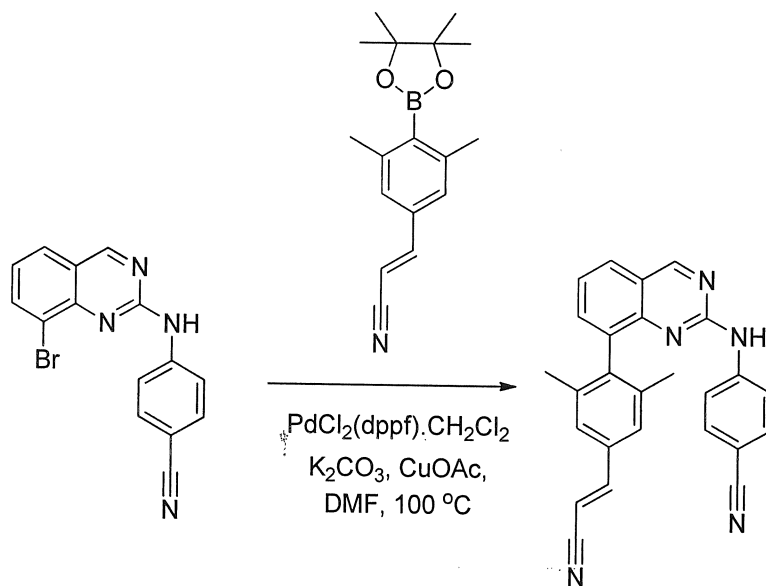
Bước 3: Tổng hợp (*E*)-3-(3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylonitril (hợp chất có công thức 1c)



Hợp chất có công thức 1c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 1b (391mg, 1,66mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (630mg, 2,48mmol), kali cacbonat (687mg, 5mmol), paladi(II) axetat (19mg, 0,08mmol) và đi xyclohexyl(2',6'-đimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (SPhos, 85mg, 0,21mmol) trong *N,N*-đimetylformamit khan (20ml) được súc argon và đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và thanh lọc này được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml). Dịch lọc được làm bay hơi sau đó được hòa tan lại với etyl axetat (50ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (50ml). Lớp nước được chiết ngược bằng etyl axetat (50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn thô mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 20% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 1c. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,37 (s, 12H). LCMS (*m/z*) 284,3 [M+H], Tr = 2,85 phút (Phương pháp LCMS 2).

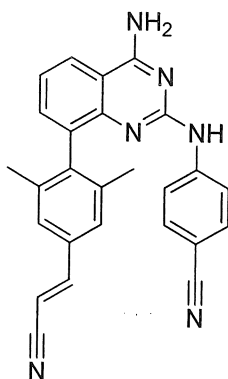
Bước 4: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-benzonitril (hợp chất có công thức 1)



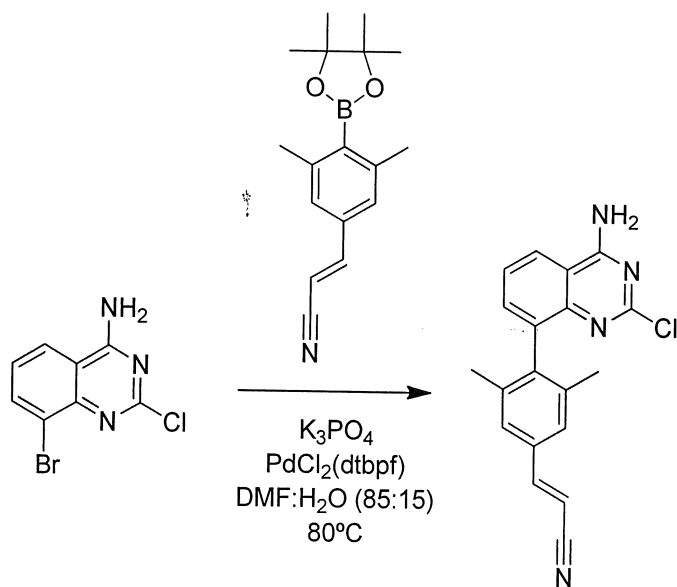
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 1a (50mg, 0,15mmol), hợp chất có công thức 1c (129mg, 0,45mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (100mg, 0,12mmol), kali cacbonat (64mg, 0,45mmol), và đồng (I) axetat (19mg, 0,15mmol) trong *N,N*-đimetylformamit khan (5ml) được sục argon và đun nóng ở 100°C trong thời gian 15 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và hỗn hợp thô được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 30% etyl axetat trong *iso*-hexan). Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế lại trên sắc ký lỏng cao áp (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradient từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 1 nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70–7,87 (m, 4H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_5$ [M+H] 402,17132, theo thử nghiệm 402,17126. LCMS (m/z) 402,2 [M+H], Tr = 4,91 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 2

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril- Hợp chất có công thức 2



Bước 1: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril (Hợp chất có công thức 2a)

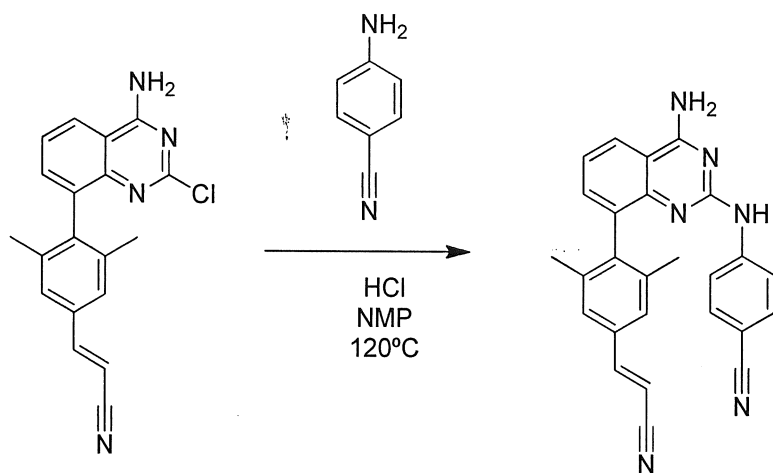


Hợp chất có công thức 2a

Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin-4-amin (129mg, 0,5mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-28702), hợp chất có công thức 1c (184mg, 0,65mmol), kali phosphat triaxit (159mg, 0,75mmol) và 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclơua (65mg, 0,10mmol) được hòa tan trong hỗn hợp N,N-đimetylformamit:nước (85:15, 40ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, 0,5 thể tích tương đương hexan được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô

xuống trong điều kiện áp suất giảm và cặn được xử lý bằng dietyl ete trong bể âm. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng dietyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 2a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (bs, 2H), 8,28 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,86 (s, 6H). LCMS (m/z) 335,2 [M+H], Tr = 2,48 phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 2: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 2)

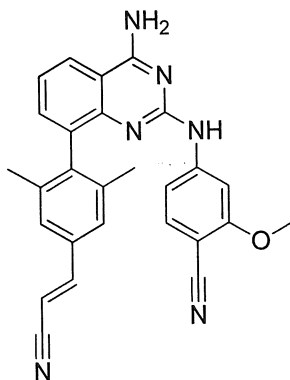


Hợp chất có công thức 2

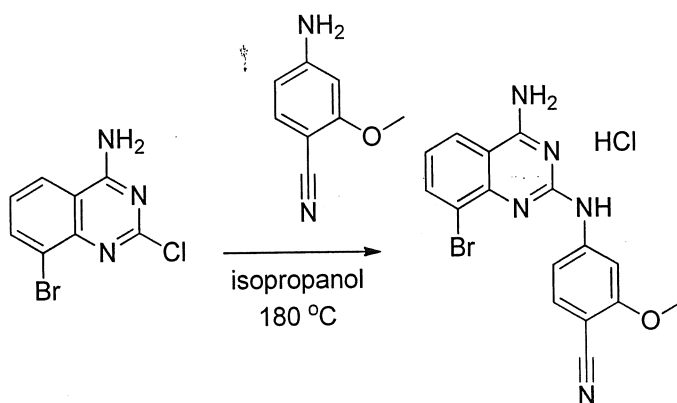
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 2a (100mg, 0,30mmol), 4-xyanoanilin (46mg, 0,388mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và hydroclorua dung dịch trong 1,4-dioxan (4M, 7 μ l, 0,03mmol) trong *N*-metyl-2-pyrrolidon khan (2ml) được đun nóng ở 120°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và triethylamin (0,1ml, 0,72mmol) được bổ sung vào. Sau 15 phút, nước (5ml) được bổ sung vào và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước. Cặn thô được đưa vào hỗn hợp gồm điclorometan và dietyl ete (theo tỷ lệ 1:1, 5ml) và sau đó được xử lý trong bể âm trong 3 phút. Chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng dietyl ete (5ml) để tạo ra hợp chất có công thức 2 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 7,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,91 (s, 6H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_6$ [M+H] 417,1822, theo thử nghiệm 417,1820. LCMS (m/z) 417,2 [M+H], Tr = 4,68 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 3

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-2-metoxybenzonitril - Hợp chất có công thức 3



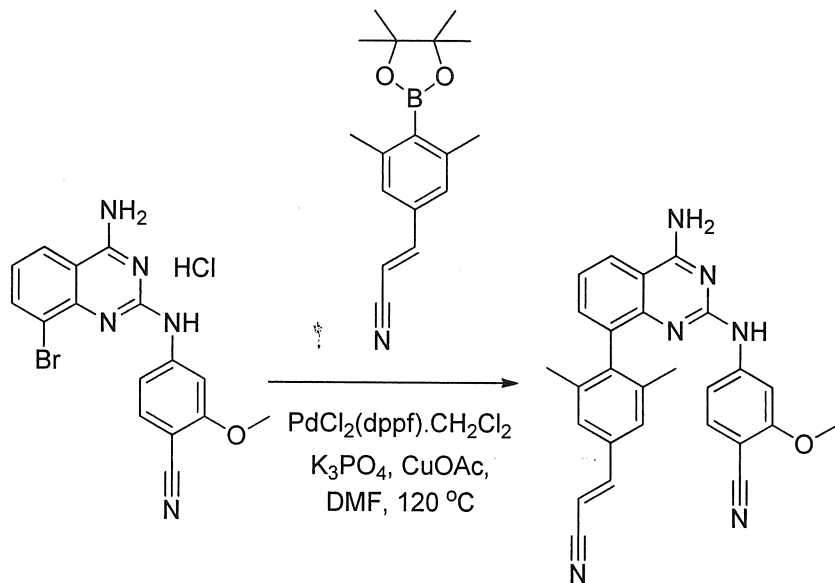
Bước 1: Tổng hợp 4-((4-amino-8-bromquinazolin-2-yl)amino)-2-metoxybenzonitrilhydroclorua (Hợp chất có công thức 3a)



Hợp chất có công thức 3a

Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin-4-amin (259mg, 1mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-28702) và 4-amino-2-metoxybenzonitril (222mg, 1,5mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-77827) trong isopropanol (7ml) được làm tăng nhiệt độ trong vi sóng ở 180°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng isopropanol lạnh và sau đó bằng dietyl ete và hexan để tạo ra hợp chất có công thức 3a ở dạng muối HCl. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,04 (m, 5H), 3,99 (s, 3H). LCMS (m/z) 370,3 [$M+H$], Tr = 2,43 phút (Phương pháp LCMS 2).

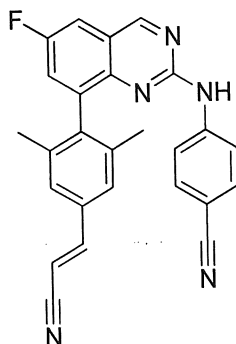
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-2-metoxybenzonitril (Hợp chất có công thức 3)



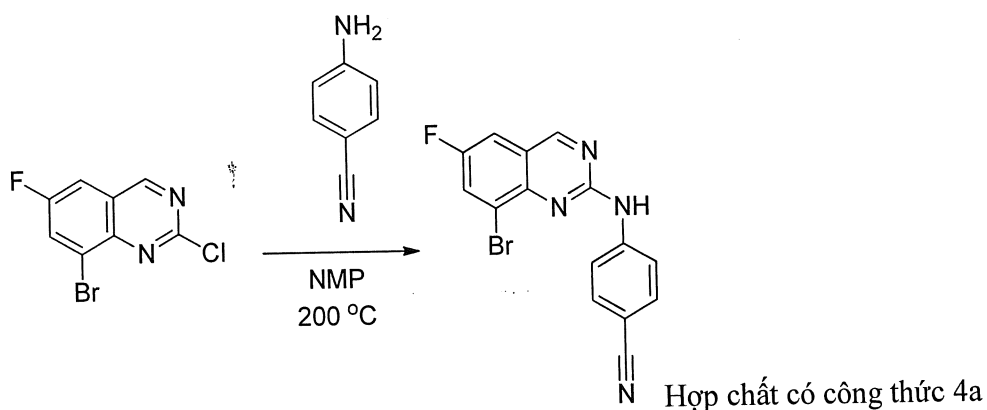
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 3a (50mg, 0,14mmol), hợp chất có công thức 1c (76mg, 0,27mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (33mg, 0,04mmol), kali phosphat triaxit (86mg, 0,41mmol), và đồng (I) axetat (2mg, 0,01mmol) trong *N,N*-đimetylformamit khan (5ml) được súc argon và đun nóng ở 120°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, 1 thể tích tương đương hexan được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel 3cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và thô hỗn hợp được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 5% đến 50% etyl axetat trong *iso*-hexan). Sau đó, sản phẩm được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha (5% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (bs, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,42 (m, 5H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,26 – 6,95 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 447,4 [M+H], Tr = 2,39 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 4

(*E*)-4-((8-(4-(2-cyano-vinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 4

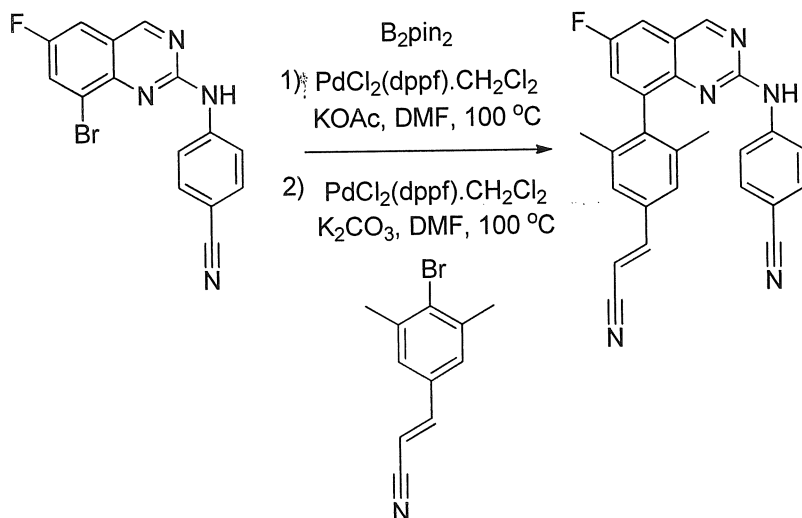


Bước 1: Tổng hợp 4-((8-bromo-6-floquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 4a)



Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-clo-6-floquinazolin (500mg, 1,91mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-93358) và 4-aminobenzonitril (250mg, 2,12mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong *N*-metylpyrrolidon khan được làm tăng nhiệt độ trong vi sóng ở 200°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và được đưa vào bước sắc ký trên silicagel (gradient từ 5% đến 50% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4a. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,26 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). LCMS (*m/z*) 343,0 [*M*+*H*], Tr = 4,72 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-cyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)-amino)benzonitril (hợp chất có công thức 4)

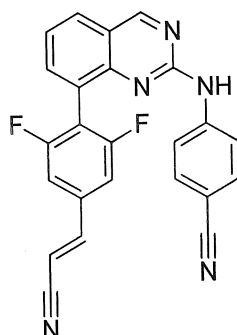


Hợp chất có công thức 4

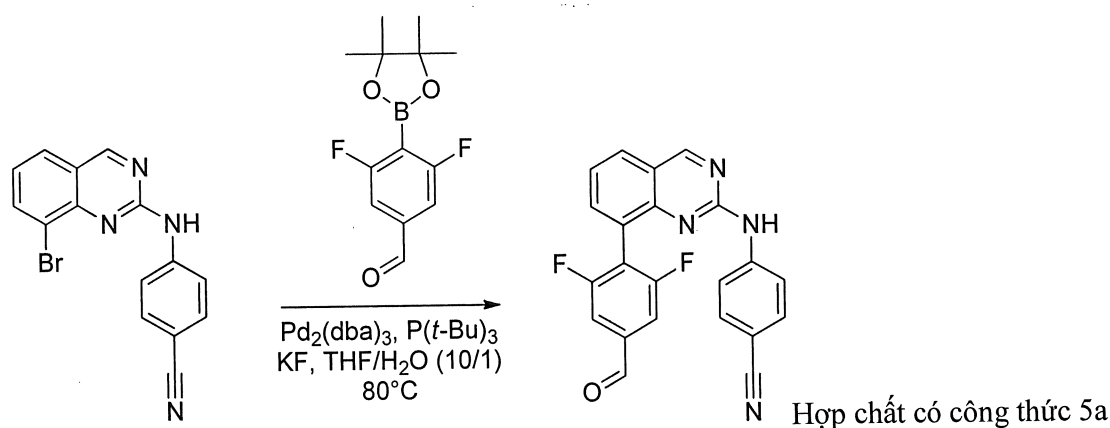
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 4a (50mg, 0,14mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (40mg, 0,16mmol), kali axetat (60mg, 0,61mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (50mg, 0,061mmol) trong *N,N*-đimetylformamit khan (5ml) được sục argon và đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 1b (33mg, 0,14mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (50mg, 0,061mmol) và kali cacbonat (90mg, 0,65mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 5 giờ, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và được đưa vào bước sắc ký trên silicagel (gradient từ 5% đến 50% etyl axetat trong *iso*-hexan). Sau đó, sản phẩm thô được tinh chế lại trên sắc ký lỏng cao áp (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradient từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,92 (s, 6H). LCMS (m/z) 420,1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,85 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 5

(*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-điflorophenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 5 (hỗn hợp *E/Z* = 4/1)

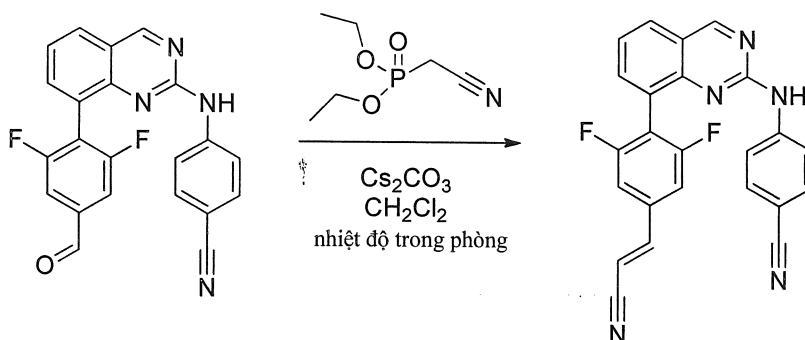


Bước 1: Tổng hợp 4-((8-(2,6-điflo-4-formylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 5a)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 1a (40mg, 0,12mmol), 3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (66mg, 0,24mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), và kali florua (24mg, 0,4mmol) trong hỗn hợp tetrahydrofuran/nước (theo tỷ lệ 10:1, 10ml) được súc argon và tris(đibenzylidenaxeton)paladi(0) (68mg, 0,07mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là tri-*tert*-butylphosphin (36μl, 0,14mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 20% đến 80% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 5a nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). LCMS (*m/z*) 387,1 [M+H], Tr = 4,67 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-điflorophenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 5) (hỗn hợp *E/Z* = 4/1)

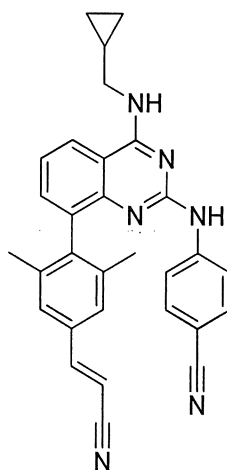


Hợp chất có công thức 5

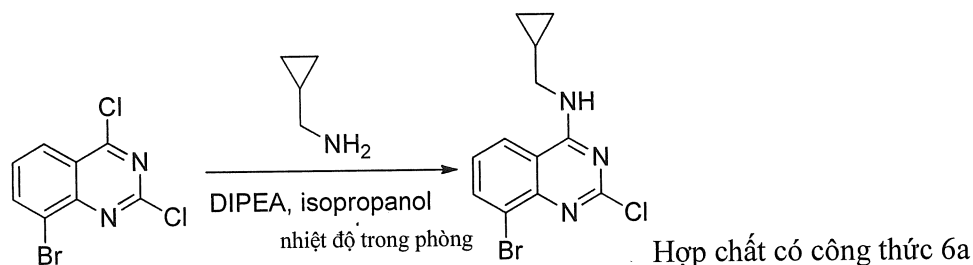
Xezi cacbonat (1,5g, 4,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 5a (70mg, 0,18mmol) và diethyl (xyanometyl)phosphonat (32 μ l, 0,2mmol) trong điclometan khan (25ml) và dung môi được loại ra từ từ trong điều kiện áp suất giảm ở 30°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để yên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Điclometan được bổ sung vào cặn và các chất rắn được lọc bỏ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradien từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 5 nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân *E/Z* theo tỷ lệ 4/1. ¹H NMR cho chất đồng phân *E* (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,16 – 8,12 (m, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 410,1 [M+H], Tr = 4,76 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 6

(*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-((xyclopropylmetyl)amino)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 6

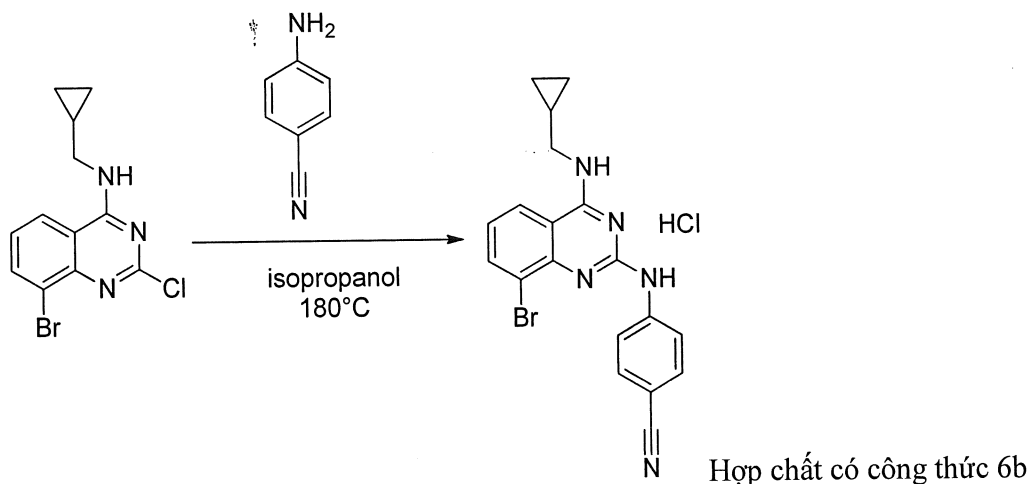


Bước 1: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-*N*-(xyclopropylmetyl)quinazolin-4-amin (Hợp chất có công thức 6a)



Xyclopropylmetanamin (95 μ l, 1,1mmol) và *N*-etylđiisopropylamin (0,35ml, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-2,4-đicloquinazolin (278mg, 1mmol, do Ark Pharm Inc. cung cấp, AK-28703) trong isopropanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước (2x5ml) và pentan (3x5ml) để tạo ra hợp chất có công thức 6a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 1H), 0,52 – 0,45 (m, 2H), 0,34 – 0,28 (m, 2H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{BrCl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 311,9898, theo thử nghiệm 311,9898. LCMS (m/z) 312,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4,59 phút (Phương pháp LCMS 1).

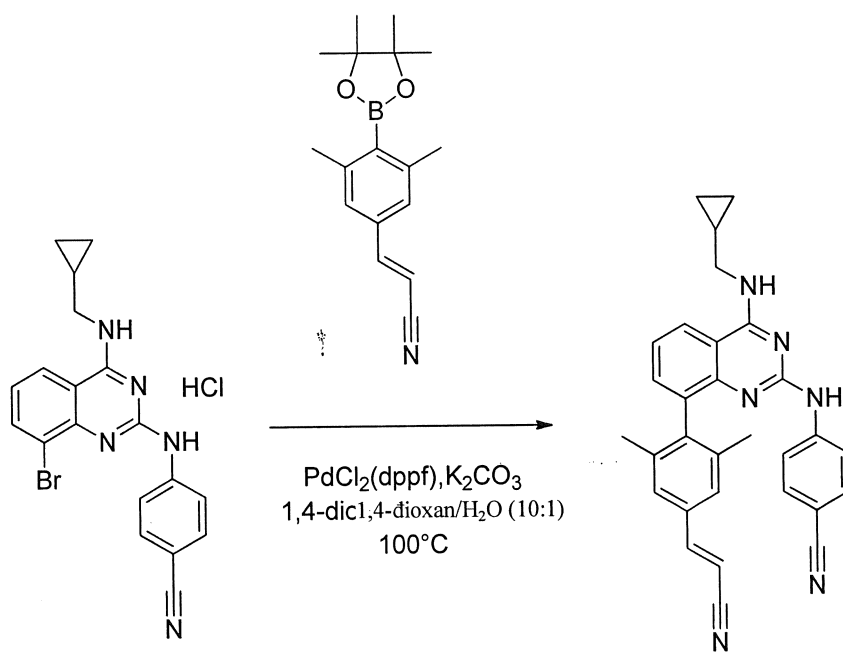
Bước 2: Tổng hợp 4-((8-bromo-4-((xyclopropylmetyl)amino)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril hydroclorua (Hợp chất có công thức 6b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 6a (156mg, 0,5mmol) và 4-aminobenzonitril (71mg, 0,6mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong isopropanol (5ml) được làm tăng nhiệt độ trong vi

sóng ở 180°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng isopropanol lạnh và sau đó ba lần bằng pentan để tạo ra hợp chất có công thức 6b ở dạng muối HCl. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 0,54 – 0,48 (m, 2H), 0,37 – 0,32 (m, 2H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{Br}[\text{M}+\text{H}]$ 394,0662, theo thử nghiệm 394,0661. LCMS (m/z) 394,0[M+H], Tr 4,29 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dimethylphenyl)-4-((xyclopropylmetyl)-amino)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 6)

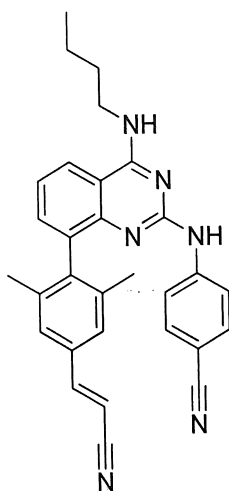


Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 6b (65mg, 0,15mmol), hợp chất có công thức 1c (64mg, 0,23mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (37mg, 0,05mmol) và kali cacbonat (104mg, 0,75mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-đioxan và nước (theo tỷ lệ 10:1, 5ml) được sục argon và đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 20% đến 40% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 6 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,39 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,47 – 3,43 (m, 2H), 1,90 (s,

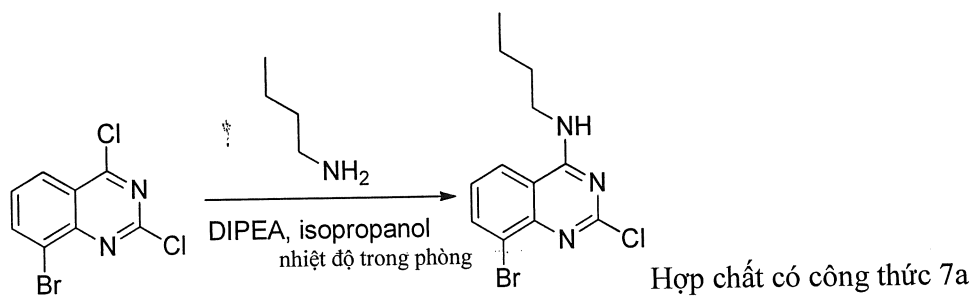
6H), 1,30 – 1,21 (m, 1H), 0,53 – 0,47 (m, 2H), 0,35 – 0,30 (m, 2H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $C_{30}H_{27}N_6[M+H]$ 471,2292, theo thử nghiệm 471,2292. LCMS (m/z) 471,2 [M+H], Tr 4,05 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 7

(*E*)-4-((4-(butylamino)-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dimethylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-benzonitril - Hợp chất có công thức 7



Bước 1: Tổng hợp 8-bromo-*N*-butyl-2-cloquinazolin-4-amin (Hợp chất có công thức 7a)



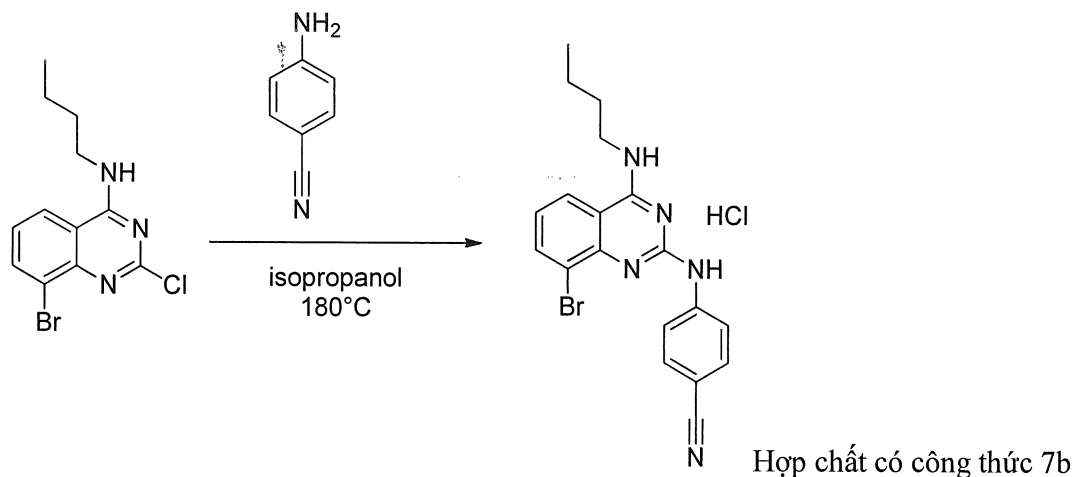
n-butylamin (109 μ l, 1,1mmol) và *N*-etylđiisopropylamin (0,35ml, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-2,4-đicloquinazolin (278mg, 1mmol, do Ark Pharm Inc. cung cấp, AK-28703) trong isopropanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước (2x5ml) và pentan (3x5ml) để tạo ra hợp chất có công thức 7a nêu ở đề mục. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz,

1H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

HRMS: (ESI+) theo tính toán $C_{12}H_{14}N_3BrCl$ $[M+H]$ 314,0054, theo thử nghiệm 314,0055.

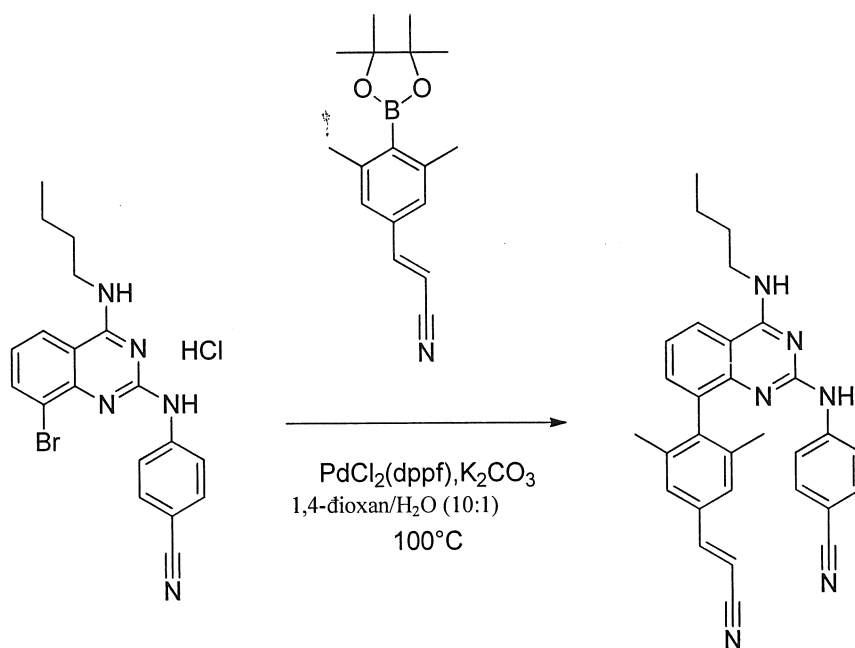
LCMS (m/z) 314,0 $[M+H]$, Tr 4,76 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 4-((8-bromo-4-(butylamino)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril hydroclorua (Hợp chất có công thức 7b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 7a (157mg, 0,5mmol) và 4-aminobenzonitril (71mg, 0,6mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong isopropanol (5ml) được làm tăng nhiệt độ trong vi sóng ở 180°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng isopropanol lạnh và sau đó ba lần bằng pentan để tạo ra hợp chất có công thức 7b ở dạng muối HCl. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,21 – 7,79 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,65 – 3,63 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $C_{19}H_{19}N_5Br$ $[M+H]$ 396,0818, theo thử nghiệm 396,0816. LCMS (m/z) 396,1 $[M+H]$, Tr 4,34 phút (Phương pháp LCMS 1).

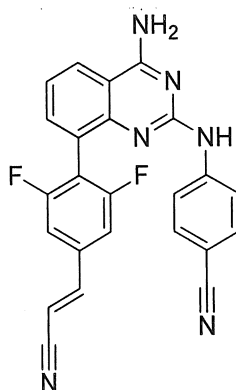
Bước 3: Tổng hợp (*E*)-4-((4-(butylamino)-8-(4-(2-cyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 7)



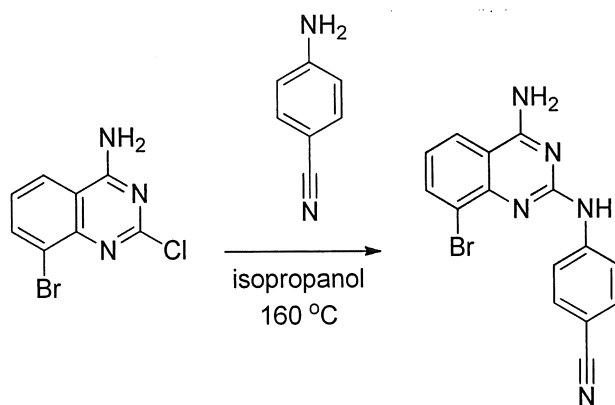
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 7b (65mg, 0,15mmol), hợp chất có công thức 1c (64mg, 0,23mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (37mg, 0,05mmol) và kali cacbonat (104mg, 0,75mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-đioxan và nước (theo tỷ lệ 10:1, 5ml) được sục argon và đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 20% đến 40% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 7 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 8,25 – 8,16 (m, 2H), 7,78 – 7,69 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS-ESI $^+$ m/z (%): 473 (100, $\text{M}+\text{H}^+$), 495 (20, $\text{M}+\text{Na}^+$); HRMS: (ESI $^+$) theo tính toán $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_6[\text{M}+\text{H}]$ 473,2448, theo thử nghiệm 473,2448. LCMS (m/z) 473,3 [$\text{M}+\text{H}$], Tr 4,14 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 8

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-điflorophenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 8 (hỗn hợp *E/Z* = 3/2)



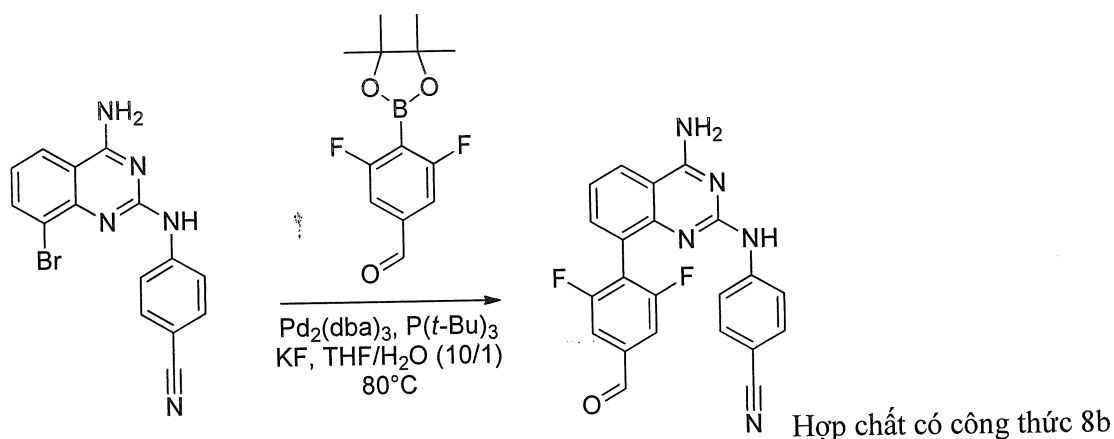
Bước 1: Tổng hợp 4-((4-amino-8-bromquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 8a)



Hợp chất có công thức 8a

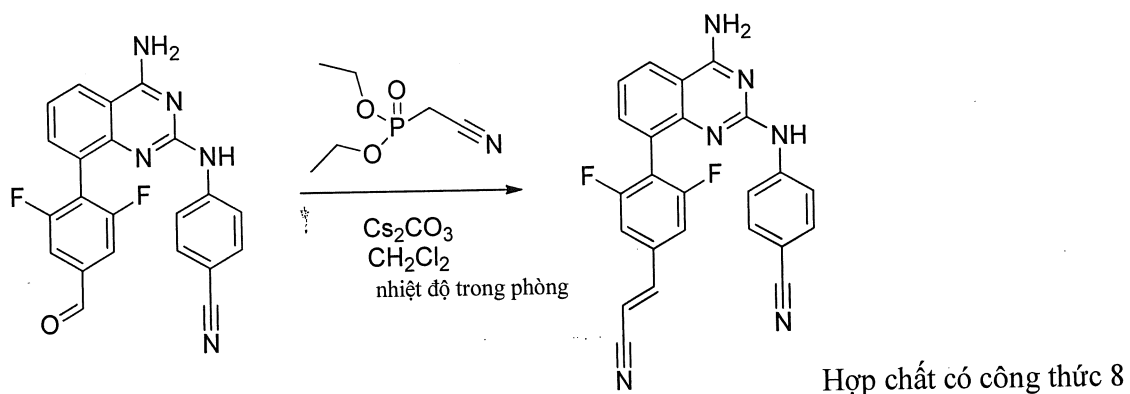
Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin-4-amin (259mg, 1mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-28702) và 4-aminobenzonitril (130mg, 1,1mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong isopropanol (5ml) được làm tăng nhiệt độ trong vi sóng ở 160°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng isopropanol lạnh và sau đó bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất có công thức 2a. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 340,0192, theo thử nghiệm 340,0192. LCMS (m/z) 340,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,06 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 4-((4-amino-8-(2,6-điflo-4-formylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 8b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 8a (120mg, 0,36mmol), 3,5-điflô-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (285mg, 1,06mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), và kali florua (102mg, 1,76mmol) trong hỗn hợp tetrahydrofuran/nước (theo tỷ lệ 10:1, 30ml) được sục argon và tris(đibenzylidenaxeton)paladi(0) (195mg, 0,213mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là tri-*tert*-butylphosphin (103μl, 0,43mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký silicagel (gradient từ 20% đến 80% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 8b nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,87-7,73 (m, 6H), 7,44-7,34 (m, 3H). LCMS (m/z) 401,9 [M+H], Tr = 4,28 phút (Phương pháp LCMS 1).

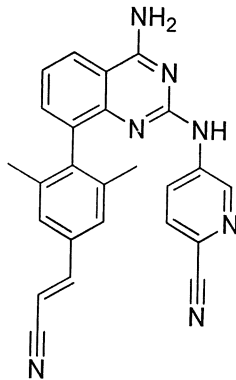
Bước 3: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-điflorophenyl)quinazolin-2-yl)-amino)benzonitril (hợp chất có công thức 8) (hỗn hợp *E/Z* = 3/2)



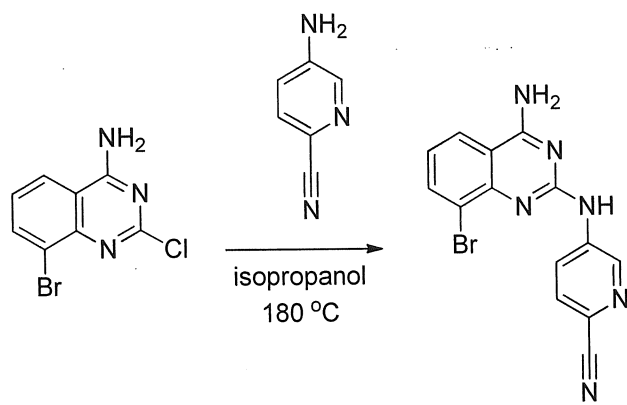
Xezi cacbonat (2,5g, 7,69mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 8b (74mg, 0,18mmol) và diethyl (xyanometyl)phosphonat (30 μ l, 0,18mmol) trong điclometan khan (25ml) và dung môi được loại ra từ từ trong điều kiện áp suất giảm ở 30°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được để yên qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Điclometan được bổ sung vào cặn và các chất rắn được lọc bỏ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradien từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 8 nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân *E/Z* theo tỷ lệ 3/2. ¹H NMR đối với chất đồng phân *E* (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,29 – 8,24 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,3, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 424,9 [M+H], Tr = 3,46 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 9

(*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)picolinonitril -
Hợp chất có công thức 9

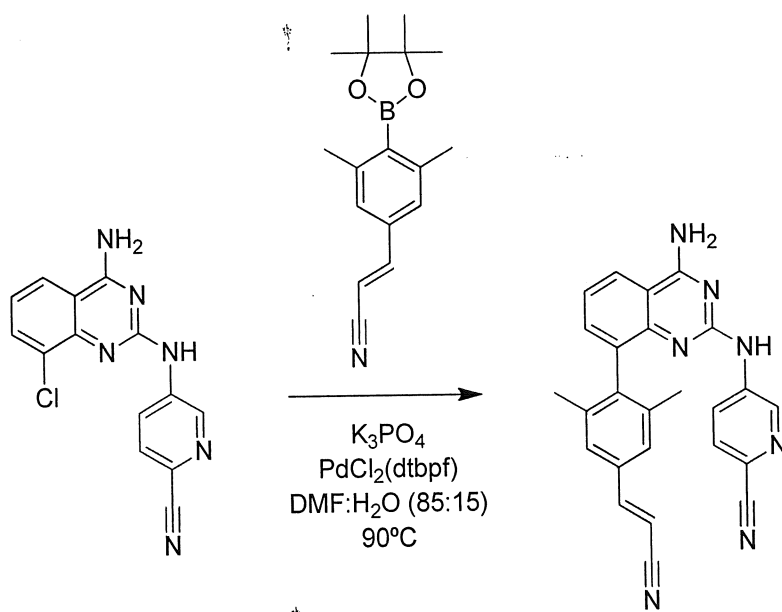


Bước 1: Tổng hợp 5-((4-amino-8-bromquinazolin-2-yl)amino)picolinonitril (hợp chất có công thức 9a)



Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin-4-amin (500mg, 1,9mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-28702) và 5-aminopicolinonitril (253mg, 2,1mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-26123) trong isopropanol (10ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon trong vi sóng ở 180°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng isopropanol lạnh và sau đó bằng diethyl ete và hexan để tạo ra hợp chất có công thức 9a. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 9,35 (dd, $J = 2,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,85 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 2H). LCMS (m/z) 343,2 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2,31 phút (Phương pháp LCMS 2).

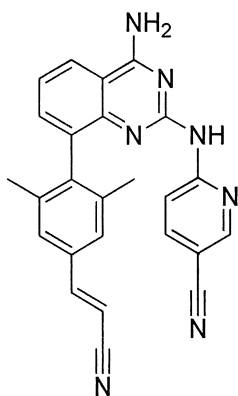
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)picolinonitril (hợp chất có công thức 9)



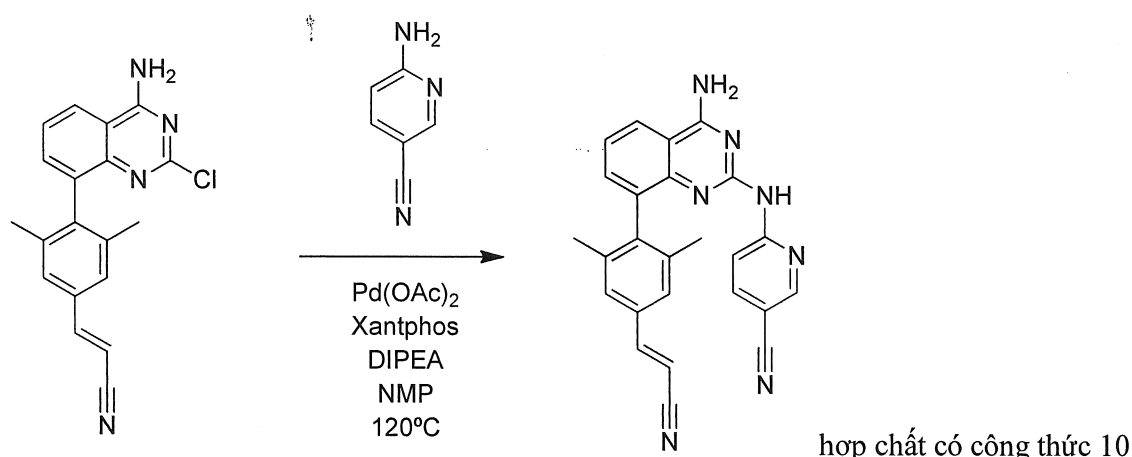
Hợp chất có công thức 9a (150mg, 0,44mmol), hợp chất có công thức 1c (498mg, 1,76mmol), kali phosphat triaxit (560mg, 2,64mmol) và 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua (57mg, 0,09mmol) được hòa tan trong hỗn hợp N,N-đimetylformamit:nước (theo tỷ lệ 85:15, 25ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 90°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng nước muối và làm khô trên magie sulfat. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 40% etyl axetat và metanol (4/1) trong *iso*-hexan). Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn rắn được xử lý bằng hỗn hợp gồm hexan/đietyl ete (5:1) trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút, lọc bỏ và rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 9 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,90 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418,3 [M+H], Tr = 2,47 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 10

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanoviny)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril -
Hợp chất có công thức 10



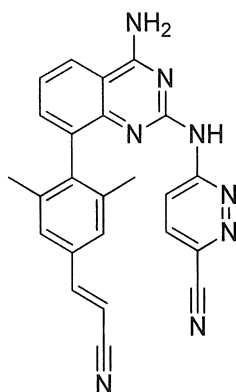
Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanoviny)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril (hợp chất có công thức 10)



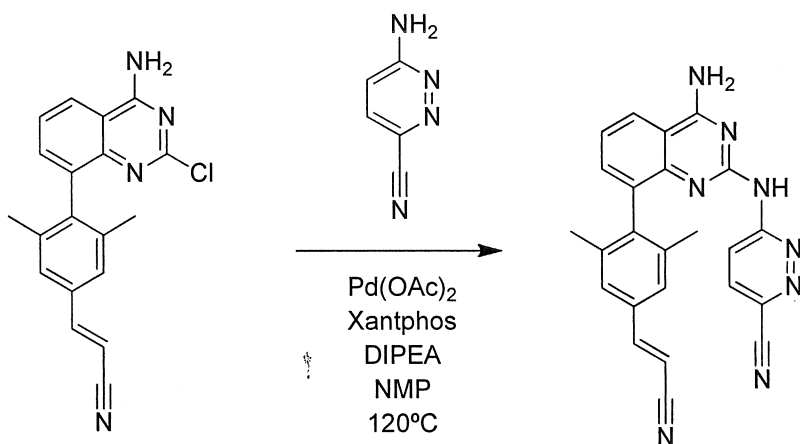
Hợp chất có công thức 2a (820mg, 2,45mmol), 6-aminonicotinonitril (875mg, 7,35mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), *N,N*-điisopropyletylamin (2,53g, 19,6mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (142mg, 0,25mmol) và paladi (II) axetat (55mg, 0,25mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (40ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đáy kín trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, 0,05 thể tích hexan tương đương được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được xử lý bằng hỗn hợp dietyl ete/điclorometan (theo tỷ lệ 1:1) trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng dietyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 10 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,57 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 3H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,90 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418,3 [M+H], Tr = 1,82 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 11

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)pyridazin-3-carbonitril - Hợp chất có công thức 11



Tổng hợp (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-pyridazin-3-cacbonitril (hợp chất có công thức 11)

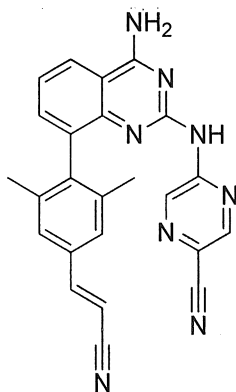


hợp chất có công thức 11

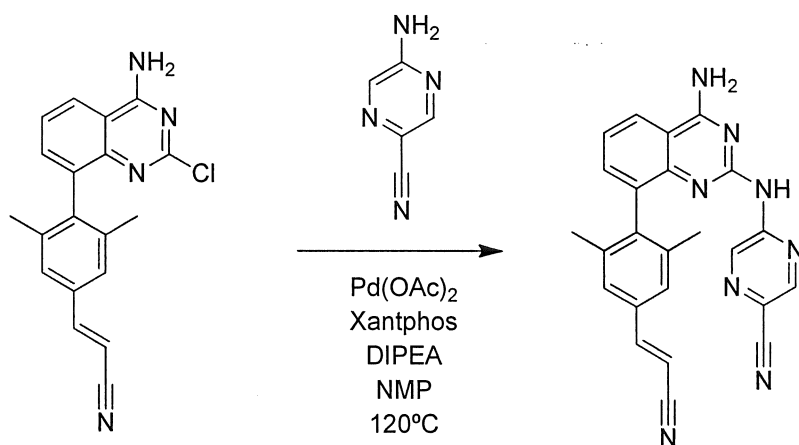
Hợp chất có công thức 2a (20mg, 0,06mmol), 6-aminopyridazin-3-cacbonitril (22mg, 0,18mmol, do Matrix Scientific cung cấp, 112287), *N,N*-điisopropyletylamin (62mg, 0,47mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (3mg, 0,006mmol) và paladi (II) axetat (1mg, 0,006mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đáy kín trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) sắc ký đảo pha (0% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 11. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (bs, 1H), 8,09 (bs, 1H), 7,78 – 7,39 (m, 6H), 6,54 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). LCMS (m/z) 419,3 [$M+H$], Tr = 2,03 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 12

(*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-xyanoviny)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril - Hợp chất có công thức 12



Tổng hợp (*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-xyanoviny)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril (Hợp chất có công thức 12)



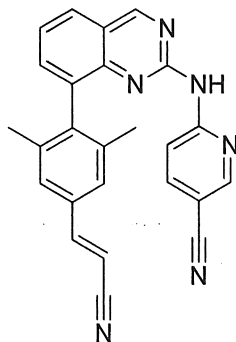
hợp chất có công thức 12

Hợp chất có công thức 2a (20mg, 0,06mmol), 5-aminopyrazin-2-cacbonitril (22mg, 0,18mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-21935), *N,N*-điisopropyletylamin (62mg, 0,47mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (3mg, 0,006mmol) và paladi (II) axetat (1mg, 0,006mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đậy kín trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký đảo pha (0% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 12. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (bs, 1H), 8,36

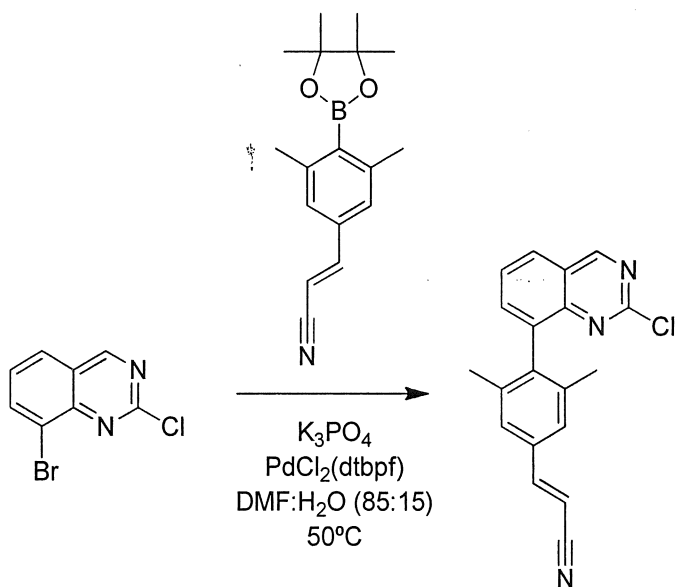
(bs, 1H), 7,85 – 7,28 (m, 6H), 6,59 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). LCMS (m/z) 419,3 [M+H], Tr = 1,89 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 13

(*E*)-6-((8-(4-(2-Xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril - Hợp chất có công thức 13



Bước 1: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(2-cloquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril (Hợp chất có công thức 13a)

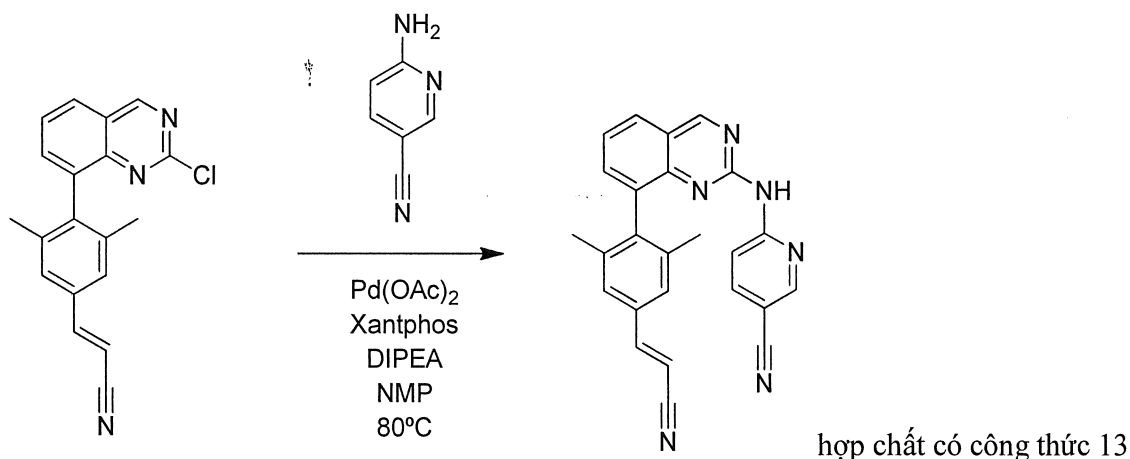


Hợp chất có công thức 13a

Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin (500mg, 2,05mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-27609), hợp chất có công thức 1c (776mg, 2,67mmol), kali phosphat triaxit (633mg, 3,08mmol) và 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua (134mg, 0,21mmol) được hòa tan trong hỗn hợp N,N-đimetylformamit:nước (theo tỷ lệ 85:15, 10ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp

phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, 0,5 thể tích tương đương hexan được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng hỗn hợp hexan/etyl axetat bổ sung (theo tỷ lệ 1/1). Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và cặn được xử lý bằng dietyl ete trong bể âm. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng dietyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 13a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 7,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,99 – 7,84 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,50 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,85 (s, 6H). LCMS (m/z) 320,1 [M+H], Tr = 1,40 phút (Phương pháp LCMS 3).

Bước 2: Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 13)

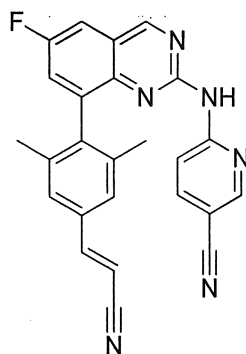


Hợp chất có công thức 13a (508mg, 1,60mmol), 6-aminonicotinonitril (567mg, 4,77mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), *N,N*-điisopropyletylamin (1,64g, 12,71mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (93mg, 0,16mmol) và paladi (II) axetat (36mg, 0,16mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong bình đậy kín trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, 0,5 thể tích tương đương hexan được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng hỗn hợp hexan/etyl axetat bổ sung (theo tỷ lệ 1/1). Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được xử lý

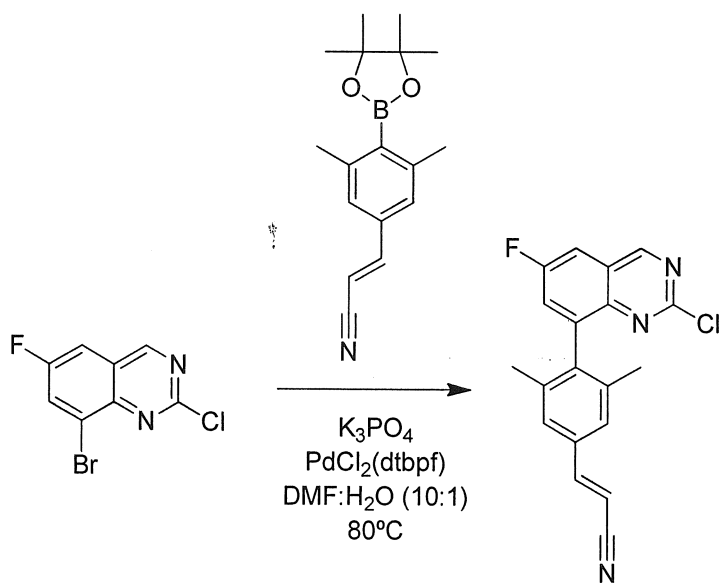
bằng diethyl ete trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng diethyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 13 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,85 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,66 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,1, 7,1$ Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 3H), 6,56 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,89 (s, 6H). LCMS (m/z) 403,2 [M+H], Tr = 1,48 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 14

(*E*)-6-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril - Hợp chất có công thức 14

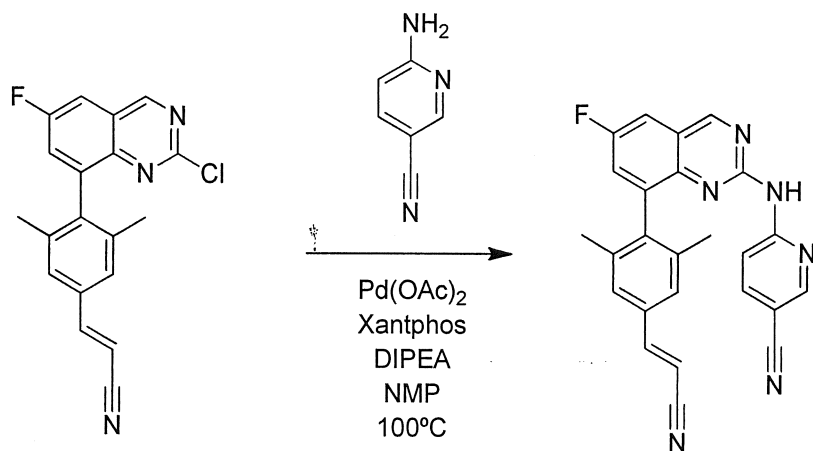


Bước 1: (*E*)-3-(4-(2-clo-6-floquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril (Hợp chất có công thức 14a)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 1c (100mg, 0,35mmol), 8-bromo-2-clo-6-flo-quinazolin (100mg, 0,38mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-93358), 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua (50mg, 0,08mmol) và kali phosphat triaxit monohydrat (200mg, 0,77mmol) trong N,N-đimetylformamit (3ml) và nước (0,3ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel. Nó được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 14a. LCMS (*m/z*) 337,9 [*M*+H], Tr = 4,52 phút (Phương pháp LCMS 1).

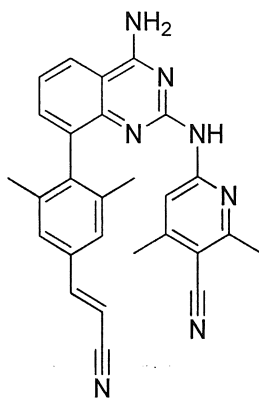
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-6-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)-amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 14)



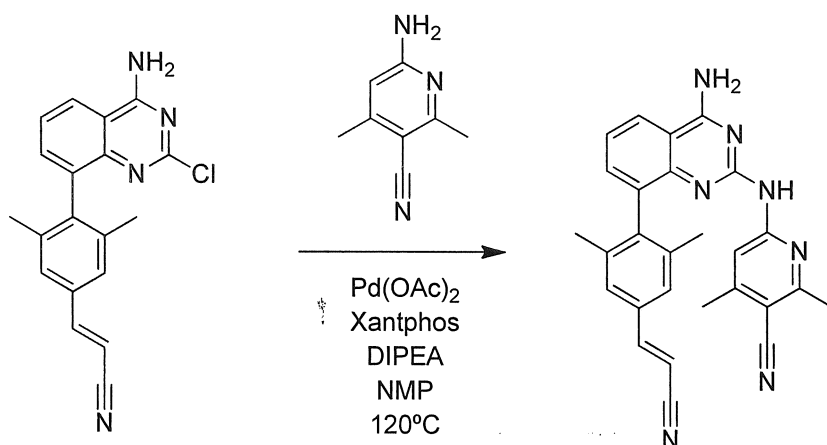
Hợp chất có công thức 14aa (100mg, 0,30mmol), 6-aminonicotinonitril (200mg, 1,68mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), *N,N*-điisopropyletylamin (0,5ml, 2,86mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (180mg, 0,31mmol) và paladi (II) axetat (40mg, 0,18mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong bình đậy kín trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và một cách trực tiếp được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 60% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan và sau đó gradient từ 0% đến 20% metanol trong etyl axetat) để tạo ra hợp chất có công thức 14 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,77 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2, Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,01 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 420,9 [M+H], Tr = 4,62 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 15

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-2,4-đimetylnicotinonitril - Hợp chất có công thức 15



Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-2,4-đimetylnicotinonitril (hợp chất có công thức 15)

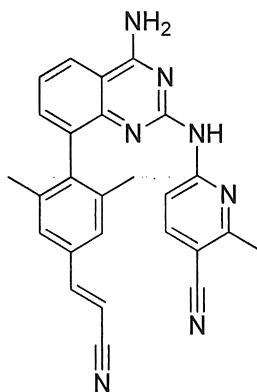


hợp chất có công thức 15

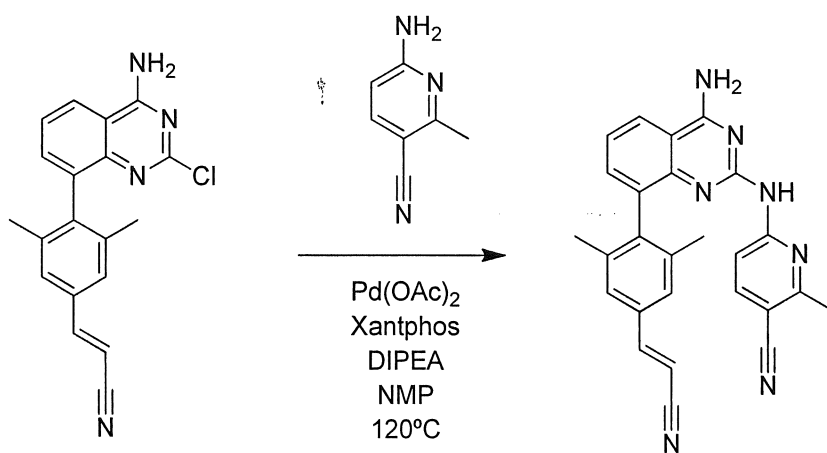
Hợp chất có công thức 2a (20mg, 0,06mmol), 6-amino-2,4-đimetylnicotinonitril (26mg, 0,18mmol, do Key Organics Ltd cung cấp, 1X-0933), N,N-điisopropyletylamin (622mg, 0,48mmol), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (4mg, 0,006mmol) và paladi (II) axetat (1mg, 0,006mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong N-metyl-2-pyrolidon (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đậy kín trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và dung dịch này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được xử lý bằng dietyl ete trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng dietyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 15 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 – 7,47 (m, 5H), 7,41-7,10 (m, 1H), 6,55 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,41 (bs, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,62 (bs, 3H). LCMS (m/z) 446,4 [M+H], Tr = 1,19 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 16

(E)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-2-metylnicotinonitril - Hợp chất có công thức 16



Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-2-metylnicotinonitril (hợp chất có công thức 16)



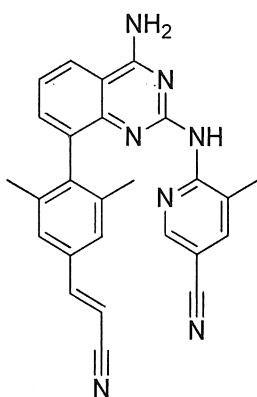
Hợp chất có công thức 16

Hợp chất có công thức 2a (20mg, 0,06mmol), 6-amino-2-metylnicotinonitril (24mg, 0,18mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-78835), *N,N*-điisopropyletylamin (622mg, 0,48mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (4mg, 0,006mmol) và paladi (II) axetat (1mg, 0,006mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidôn (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đậy kín trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và dung dịch này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được xử lý bằng dietyl ete trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng dietyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 16 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz,

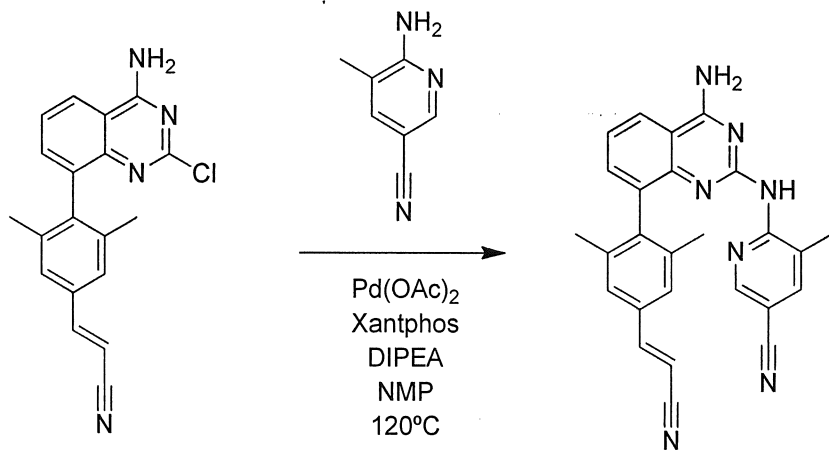
1H), 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,89 – 7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). LCMS (m/z) 432,4 $[M+H]$, Tr = 1,15 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 17

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-5-metylnicotinonitril - Hợp chất có công thức 17



Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-5-metylnicotinonitril (hợp chất có công thức 17)



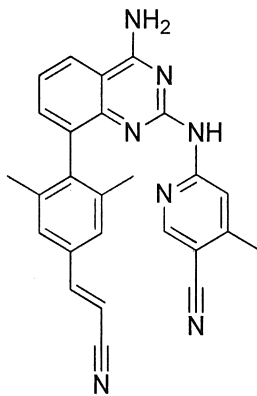
Hợp chất có công thức 17

Hợp chất có công thức 2a (20mg, 0,06mmol), 6-amino-5-metylnicotinonitril (24mg, 0,18mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-25043), *N,N*-điisopropyletylamin (622mg, 0,48mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (4mg, 0,006mmol) và paladi (II) axetat (1mg, 0,006mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon

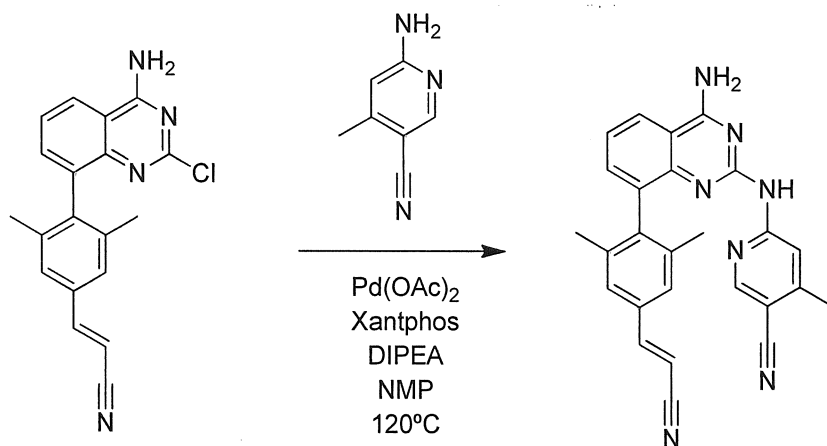
(1ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đầy kín trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và dung dịch này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được xử lý bằng diethyl ete trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng diethyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 17 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 1H), 7,91 – 7,72 (m, 3H), 7,69 (s, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). LCMS (m/z) 432,4 [$M+H$], Tr = 1,19 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 18

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cyanoethyl)-2,6-dimethylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-4-methylnicotinonitril - Hợp chất có công thức 18



Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cyanoethyl)-2,6-dimethylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-4-methylnicotinonitril (hợp chất có công thức 18)

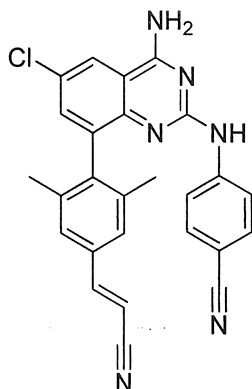


Hợp chất có công thức 18

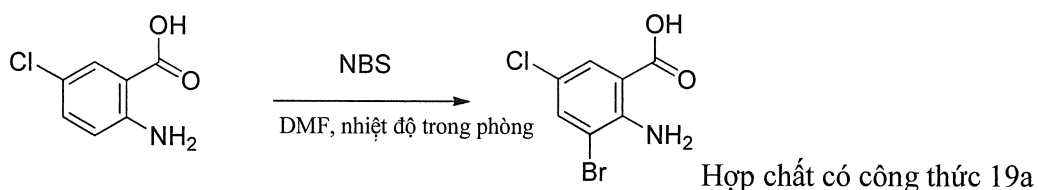
Hợp chất có công thức 2a (20mg, 0,06mmol), 6-amino-4-metylnicotinonitril (24mg, 0,18mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-80125), *N,N*-điisopropyletylamin (622mg, 0,48mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (4mg, 0,006mmol) và paladi (II) axetat (1mg, 0,006mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đậy kín trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và dung dịch này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được xử lý bằng dietyl ete trong bể âm thanh trong thời gian 5 phút. Chất rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng dietyl ete và một lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 18 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,48 – 8,37 (m, 1H), 7,90 – 7,62 (m, 5H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,96 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432,3 [M+H], Tr = 1,25 phút (Phương pháp LCMS 3).

Ví dụ 19

(*E*)-4-((4-amino-6-clo-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril
 - Hợp chất có công thức 19

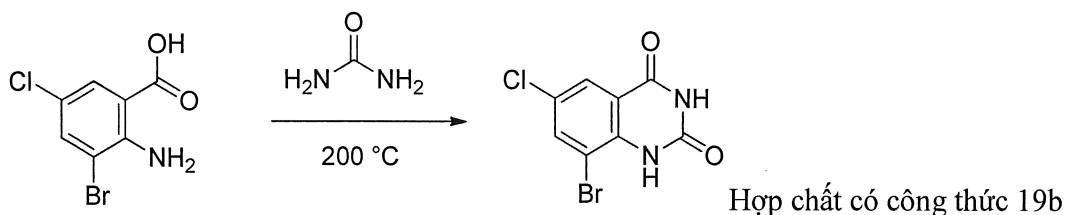


Bước 1: Tổng hợp axit 2-amino-3-bromo-5-clobenzoic (Hợp chất có công thức 19a)



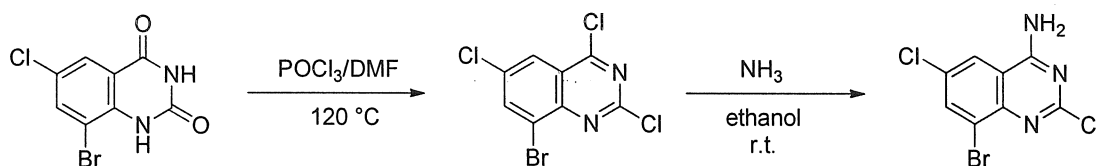
Hỗn hợp gồm axit 2-amino-5-clobenzoic (5g, 29mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-26989) và *N*-bromosuccinimide (5,4g, 30mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (400ml) và sản phẩm được chiết bằng dietylête (400ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô xuống trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất có công thức 19a nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 250,0 [*M*+*H*], *Tr* = 4,05 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 8-bromo-6-cloquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-đion (Hợp chất có công thức 19b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 19a (5,3g, 21mmol) và ure (30g, 500mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng metanol (100ml) và sản phẩm được lọc bỏ. Chất rắn được rửa bằng nước (50ml) và metanol (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 19b nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 275,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,32 phút (Phương pháp LCMS 1).

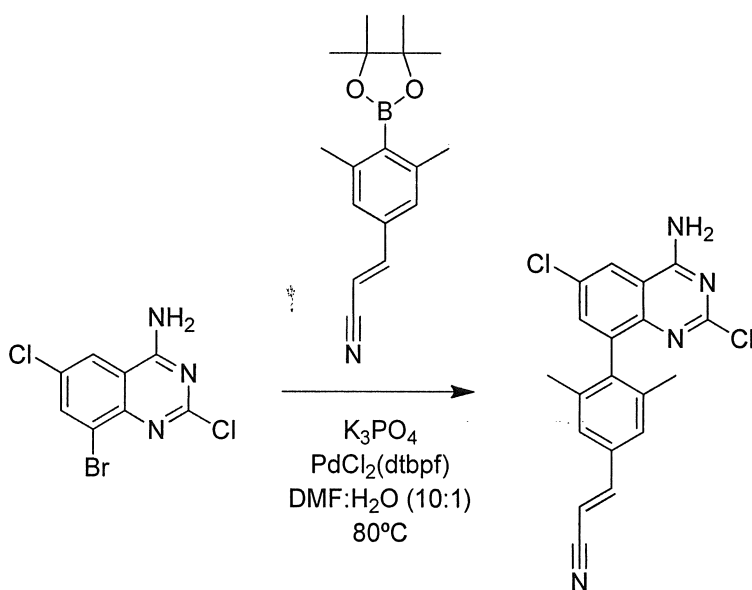
Bước 3: Tổng hợp 8-bromo-2,6-đicloquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 19c)



Hợp chất có công thức 19c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 19b (5,3g, 21mmol), phospho(V) oxychlorua (15ml) và *N,N*-dimetylformamit (3 giọt) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào nước (200ml) và sản phẩm được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch ethanol bão hòa chứa amoniac (50ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Sản phẩm rắn được lọc bỏ để tạo ra hợp chất có công thức 19c nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 2H), 8,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 291,9 [$M+H$], Tr = 3,86 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2,6-đicloquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril (hợp chất có công thức 19d)

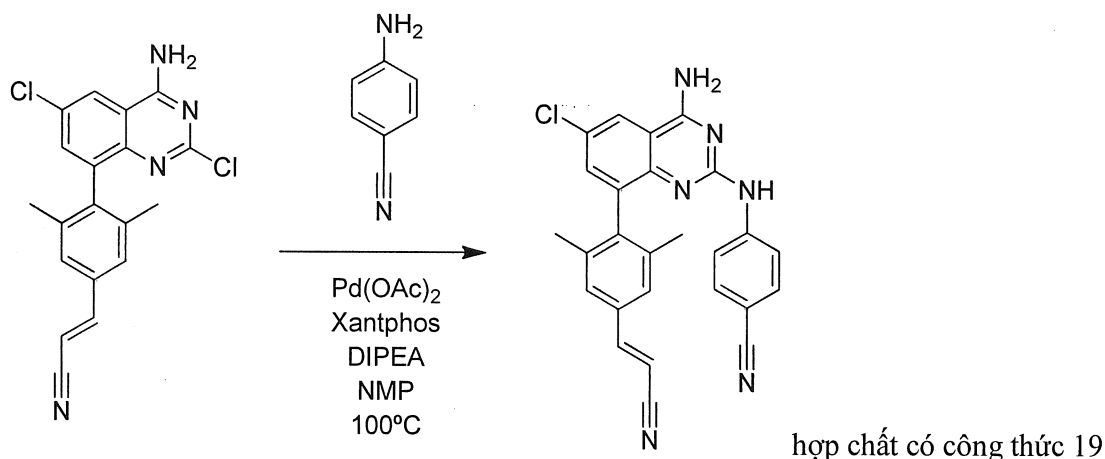


Hợp chất có công thức 19d

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 19c (146mg, 0,5mmol), hợp chất có công thức 1c (170mg, 0,6mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (230mg, 1mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (65mg, 0,1mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-dimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 5,5ml) trong khí quyển argon và

hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 80% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 19d nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 369,0 [*M*+*H*], *Tr* = 4,30 (Phương pháp LCMS 1).

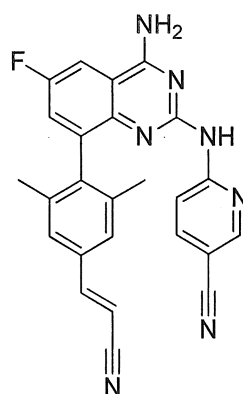
Bước 5: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-6-clo-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 19)



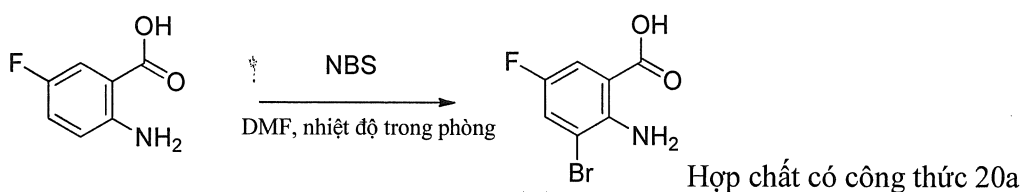
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 19d (85mg, 0,23mmol), 4-aminobenzonitril (33mg, 0,28mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), paladi(II) axetat (10mg, 0,046mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-diyl)bis(điphenylphosphin) (27mg, 0,046mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (2ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (174μl, 1mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel cực nhanh (gradient từ 40% đến 60% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 19 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,55 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 451,2 [*M*+*H*], *Tr* = 4,25 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 20

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)amino)nicotino-nitril - Hợp chất có công thức 20

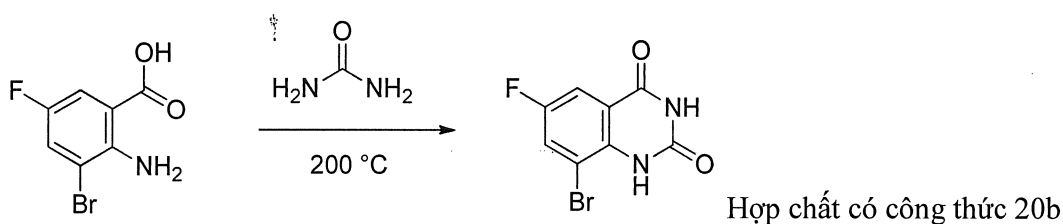


Bước 1: Tổng hợp axit 2-amino-3-bromo-5-flobenzoic (Hợp chất có công thức 20a)



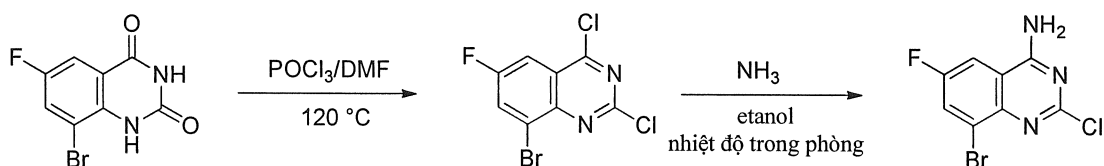
Hỗn hợp gồm axit 2-amino-5-flobenzoic (10g, 65mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-35193) và *N*-bromosuccinimit (12g, 67mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (500ml), sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất có công thức 20a nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 233,7 [*M*+*H*], *Tr* = 3,75 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 8-bromo-6-floquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-đion (hợp chất có công thức 20b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 20a (12g, 51mmol) và ure (20g, 333mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và pha loãng bằng nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng metanol (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 20b nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 259,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,23 phút (Phương pháp LCMS 1).

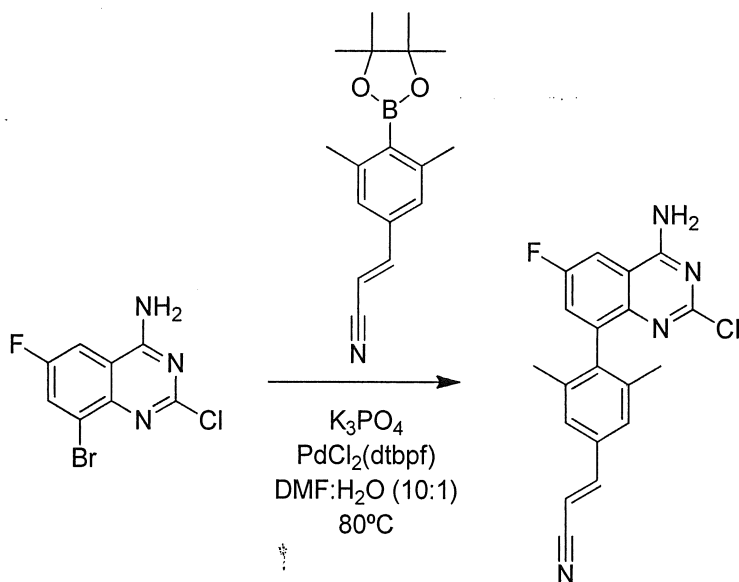
Bước 3: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-6-floquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 20c)



Hợp chất có công thức 20c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 20b (3g, 20mmol), phospho(V) oxyclorua (20ml) và *N,N*-đimetylformamit (3 giọt) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào hỗn hợp nước đá (200ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch ethanol bão hòa chứa amoniac (100ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô và cặn rắn được tạo huyền phù trong nước. Sản phẩm rắn được lọc bỏ để tạo ra hợp chất có công thức 20c nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 275,7 [M+H], Tr = 3,74 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-clo-6-floquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril (hợp chất có công thức 20d)

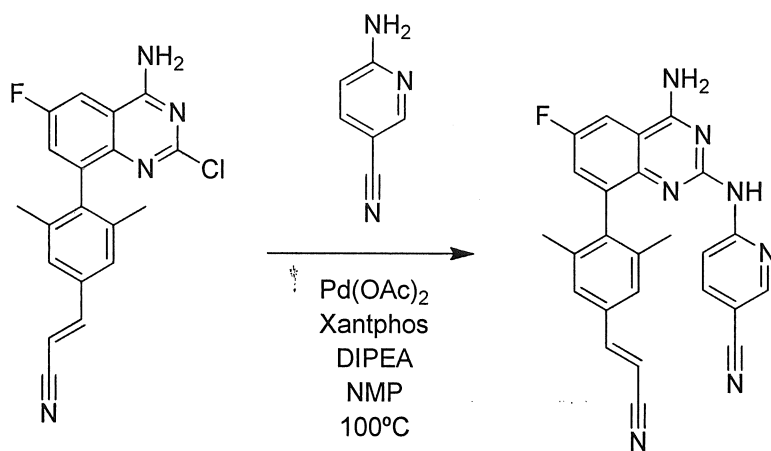


Hợp chất có công thức 20d

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 20c (276mg, 1mmol), hợp chất có công thức 1c (340mg, 1,2mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (460mg, 2mmol) và [1,1'-bis(điphenylpho-

sphino)feroxen] điclopalađi(II), phức với điclotetan (65mg, 0,1mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 11ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 80% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 20d nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 352,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,12 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5: Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 20)

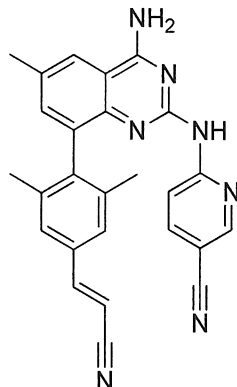


Hợp chất có công thức 20

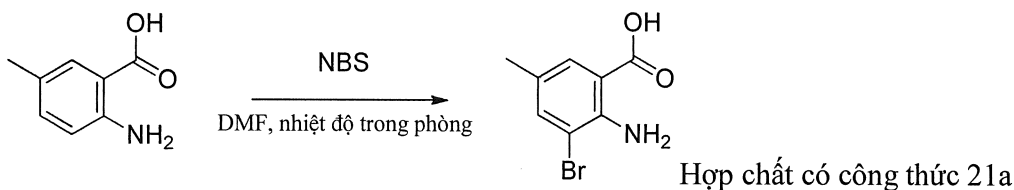
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 20d (176mg, 0,5mmol), 6-aminonitrilnicotinonitril (178mg, 1,5mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), palađi(II) axetat (22mg, 0,1mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (58mg, 0,1mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidôn (5ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (348μl, 2mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm được tách theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 40% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất có công thức 20 nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 8,40 – 8,20 (m, 2H), 8,02 – 7,84 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,51 (bs, 1H), 7,42 (bs, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 1,98 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 435,8 [*M*+*H*], *Tr* = 3,45 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 21

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dimethylphenyl)-6-methylquinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril - Hợp chất có công thức 21

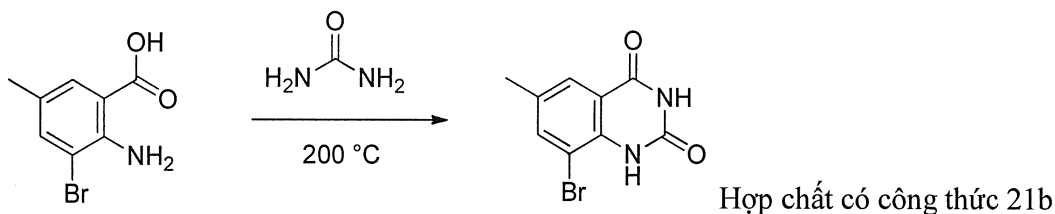


Bước 1: Tổng hợp axit 2-amino-3-bromo-5-metylbenzoic (Hợp chất có công thức 21a)



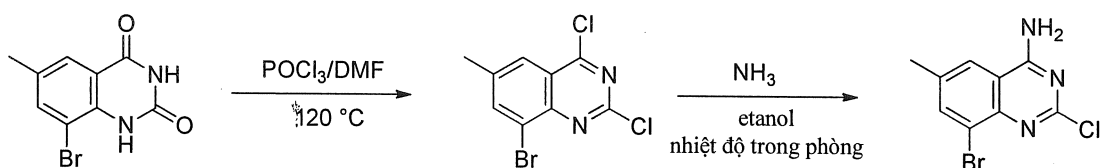
Hỗn hợp gồm axit 2-amino-5-metylbenzoic (10g, 66mmol, do Ark Pharm, Inc cung cấp AK-34555) và *N*-bromosuccinimit (12g, 67mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (500ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất có công thức 21a nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*)229,80 [*M*+*H*], *Tr* = 3,87 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 8-bromo-6-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (hợp chất có công thức 21b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 21a (5g, 22mmol) và ure (30g, 500mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và pha loãng bằng nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng metanol (50ml) và nước (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 21b nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 254,7 [*M*+*H*], *Tr* = 3,19 phút (Phương pháp LCMS 1).

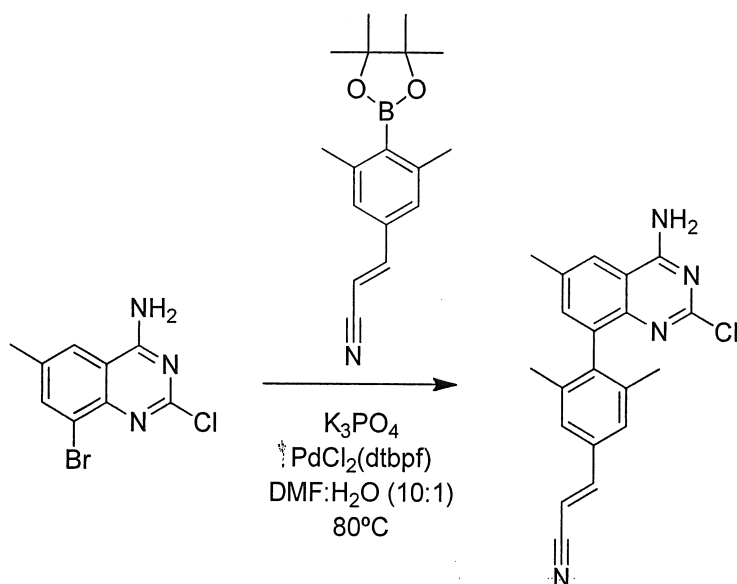
Bước 3: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-6-metylquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 21c)



Hợp chất có công thức 21c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 21b (5g, 20mmol), phospho(V) oxyclorua (15ml) và *N,N*-dimetylformamit (3 giọt) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào hỗn hợp nước đá (200ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch ethanol bão hòa chứa amoniac (100ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Sản phẩm rắn được lọc bỏ để tạo ra hợp chất có công thức 21c nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ8,41 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). LCMS (*m/z*) 271,8 [*M*+*H*], Tr = 3,65 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-clo-6-metylquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)-acrylonitril (hợp chất có công thức 21d)

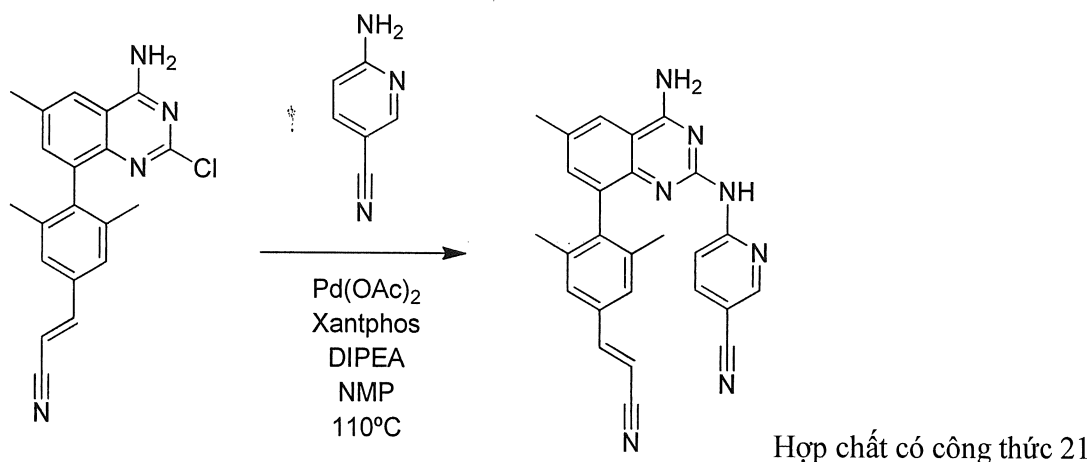


Hợp chất có công thức 21d

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 21c (273mg, 1mmol), hợp chất có công thức 1c (340mg, 1,2mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (460mg, 2mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với diclometan (65mg, 0,1mmol) được hòa tan trong hỗn

hợp gồm *N,N*-dimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 5,5ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 40% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 21d nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 348,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,17 phút (Phương pháp LCMS 1).

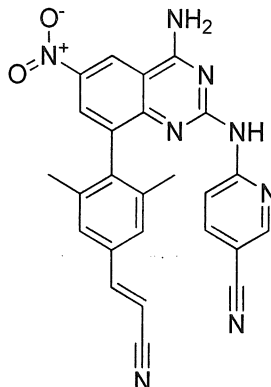
Bước 5: Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dimetylphenyl)-6-metylquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 21)



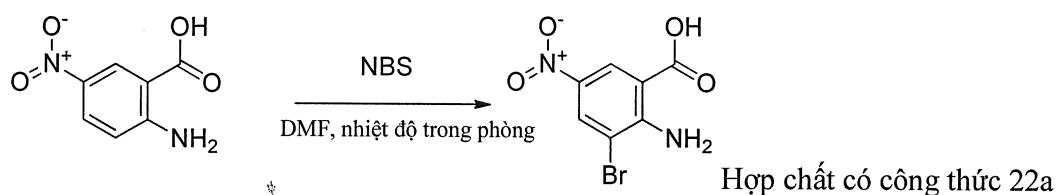
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 21d (175mg, 0,5mmol), 6-aminonicotinonitril (298mg, 2,5mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), paladi(II) axetat (23mg, 0,1mmol) và (9,9-dimetyl-9*H*-xanten-4,5-diyl)bis(điphenylphosphin) (58mg, 0,1mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (5ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (435μl, 2,5mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong thời gian 6 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 40% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất có công thức 21 nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 3H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,96 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 432,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,56 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 22

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-nitroquinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril - Hợp chất có công thức 22

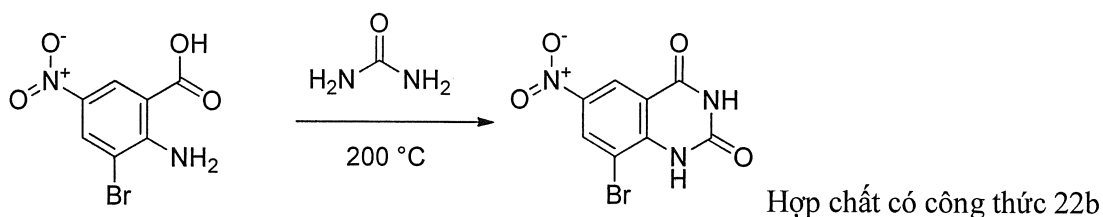


Bước 1: Tổng hợp axit 2-amino-3-bromo-5-nitrobenzoic (Hợp chất có công thức 22a)



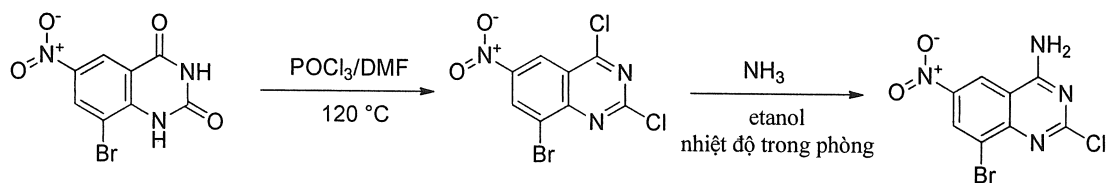
Hỗn hợp gồm axit 2-amino-5-nitrobenzoic (5g, 27mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và *N*-bromosuccinimit (6g, 34mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (500ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất có công thức 22a nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 261,03 [*M*+*H*], *Tr* = 3,70 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 8-bromo-6-nitroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-đion (hợp chất có công thức 22b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 22a (5g, 22mmol) và ure (20g, 333mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và pha loãng bằng nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng metanol (50ml) và nước (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 22b nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 286,2 [*M*+*H*], *Tr* = 3,21 phút (Phương pháp LCMS 1).

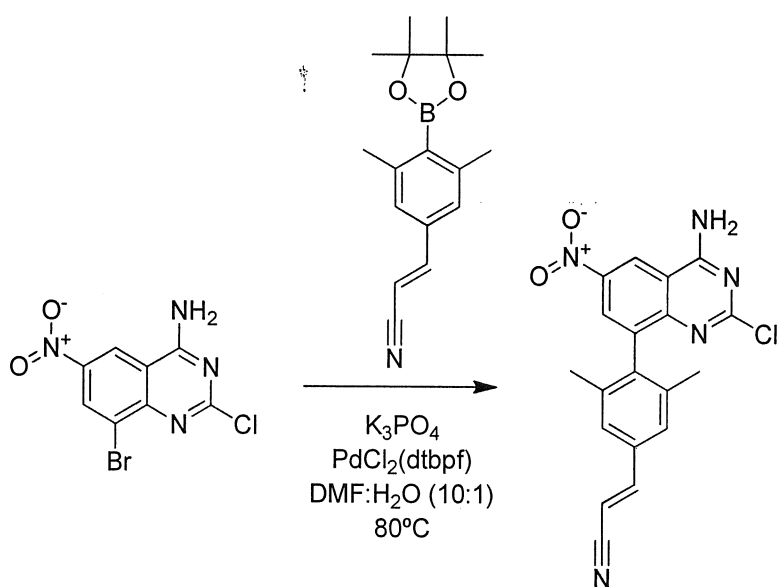
Bước 3: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-6-nitroquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 22c)



Hợp chất có công thức 22c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 22b (5g, 17mmol), phospho(V) oxyclorua (15ml) và *N,N*-đimetylformamit (4 giọt) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào hỗn hợp nước đá (200ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch ethanol bão hòa chứa amoniac (100ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và nước được bổ sung vào. Sản phẩm rắn được lọc bỏ để tạo ra hợp chất có công thức 22c nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) 303,0 [M+H], Tr = 3,97 phút (Phương pháp LCMS 1).

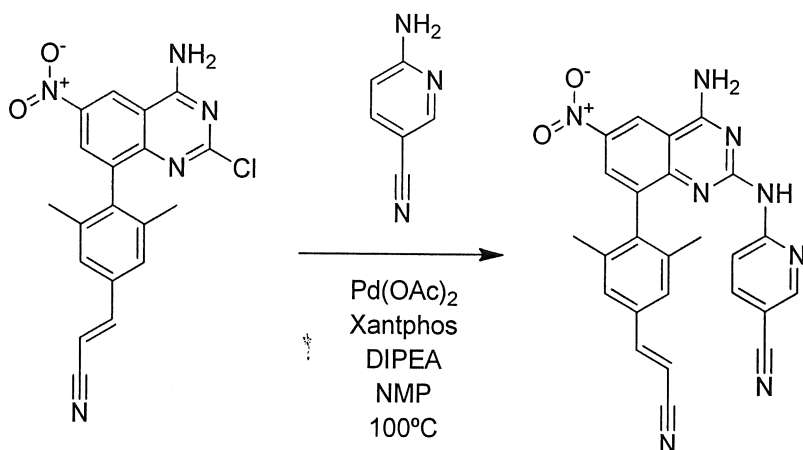
Bước 4: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-clo-6-nitroquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)-acrylonitril (hợp chất có công thức 22d)



Hợp chất có công thức 22d

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 22c (152mg, 0,5mmol), hợp chất có công thức 1c (170mg, 0,6mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (230mg, 1mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclotetan (33mg, 0,05mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 5,5ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 40% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 22d nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 379,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,40 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5: Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-nitroquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 22)



Hợp chất có công thức 22

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 22d (110mg, 0,29mmol), 6-aminonicotinonitril (171mg, 1,45mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), paladi(II) axetat (13mg, 0,06mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (34mg, 0,06mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (5ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (514μl, 2,95mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 40% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất có công thức 22 nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (bs, 2H), 7,80 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,50 (m, 7H), 7,48 (bs, 1H), 6,53 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 463,0 [*M*+*H*], *Tr* = 3,98 phút (Phương pháp LCMS 1).

...

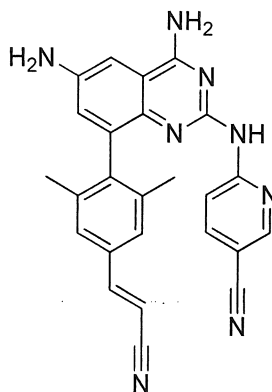
...

...

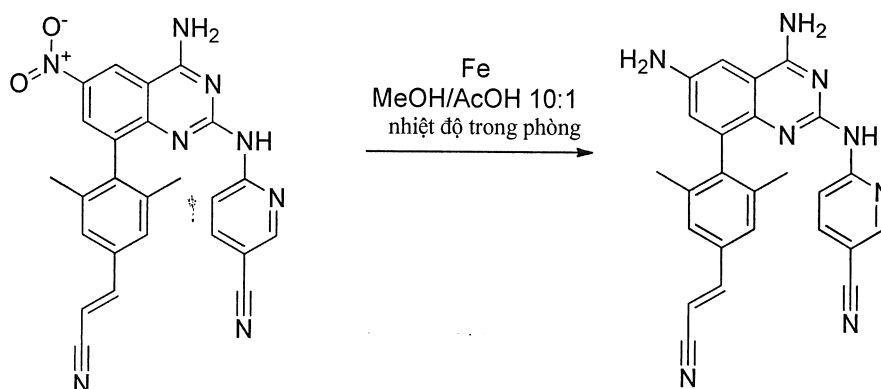
Ví dụ 23

(*E*)-6-((4,6-điamino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril

- Hợp chất có công thức 23



Tổng hợp (*E*)-6-((4,6-điamino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)-amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 23)



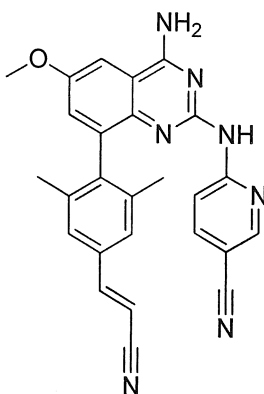
Hợp chất có công thức 23

Hợp chất có công thức 22 (20mg, 0,043mmol) được hòa tan trong hỗn hợp metanol-axit axetic (theo tỷ lệ 10:1, 2ml), bột sắt (20mg, 0,358mmol) được bổ sung một lần và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sản phẩm được tách theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 10% đến 30% metanol trong etyl axetat) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất có công thức 23 nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,26 – 8,21 (m, 1H), 7,82 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,51 (s, 1H),

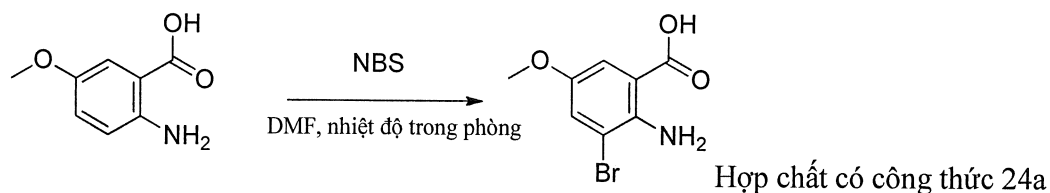
7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 1,98 (s, 6H). LCMS (m/z) 433,1 [M+H], Tr = 3,68 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 24

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-metoxiquinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril - Hợp chất có công thức 24

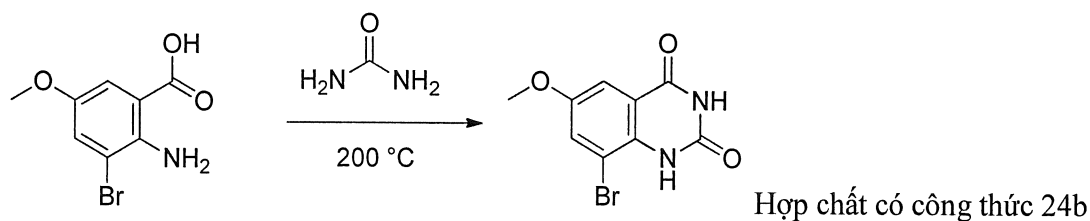


Bước 1: Tổng hợp axit 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzoic (Hợp chất có công thức 24a)



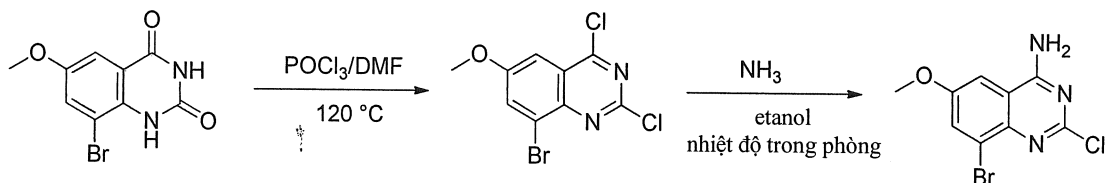
Hỗn hợp gồm axit 2-amino-5-metoxibenzoic (3,95g, 23,6mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và *N*-bromosuccinimit (4,2g, 23,6mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (80ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (400ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất có công thức 24a nêu ở đề mục. LCMS (m/z) 245,8 [M+H], Tr = 4,06 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 8-bromo-6-metoxiquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-đion (hợp chất có công thức 24b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 24a (2,19g, 8,9mmol) và ure (12g, 200mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và pha loãng bằng nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 24b nêu ở đề mục.

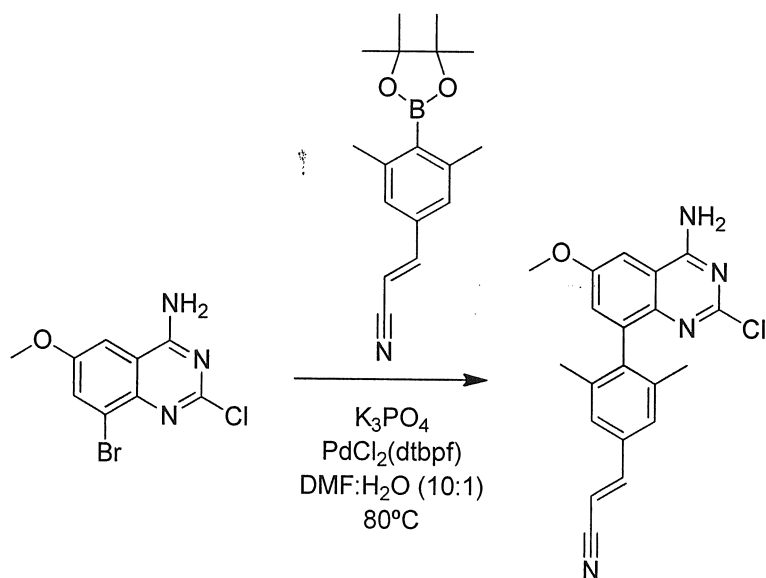
Bước 3: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-6-metoxiquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 24c)



Hợp chất có công thức 24c

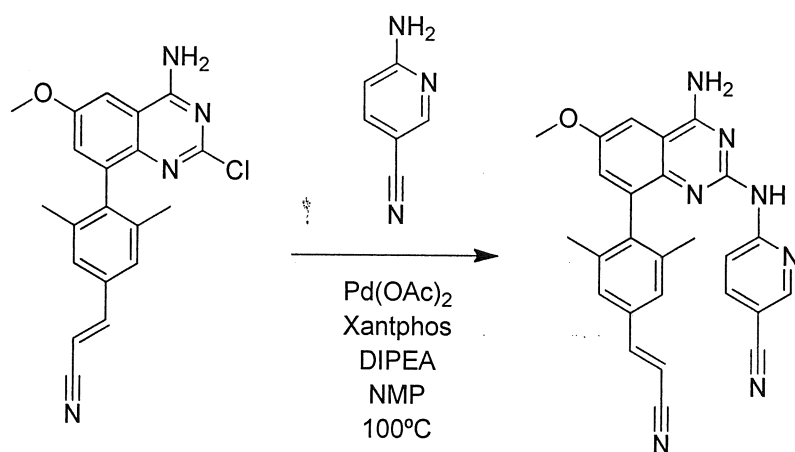
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 24b (2,45g, 9mmol), phospho(V) oxyclorea (10ml) và *N,N*-dimetylformamit (5 giọt) được đun nóng ở 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào hỗn hợp nước đá (200ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch etanol bão hòa chứa amoniac (100ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và nước (20ml) được bổ sung vào. Sản phẩm rắn được lọc bỏ để tạo ra hợp chất có công thức 24c nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 287,7 [M+H], Tr = 4,33 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-clo-6-metoxiquinazolin-8-yl)-3,5-dimetylphenyl)-acrylonitril (hợp chất có công thức 24d)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 24c (30mg, 0,1mmol), hợp chất có công thức 1c (34mg, 0,12mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (46mg, 0,2mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức với điclotetan (13mg, 0,02mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 2ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 24d nêu ở đề mục. LCMS (m/z) 364,9 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,65 phút (Phương pháp LCMS 1).

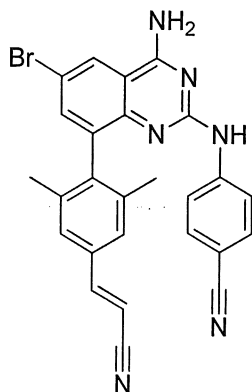
Bước 5: Tổng hợp (*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-metoxiquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 24)



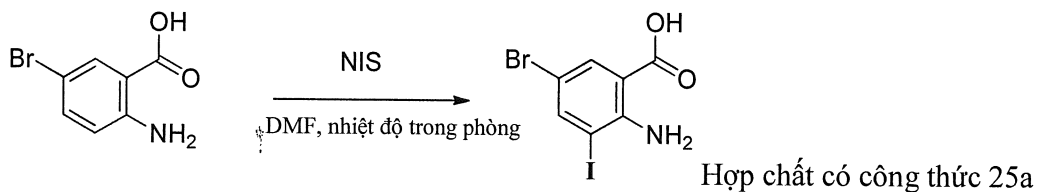
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 24d (15mg, 0,041mmol), 6-aminonicotinonitril (24mg, 0,21mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), paladi(II) axetat (4mg, 0,016mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (10mg, 0,016mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidôn (1ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (37 μ l, 0,21mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 60% đến 100% ethyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất có công thức 24 nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,52 (bs, 1H), 11,99 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 9,26 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,98 (s, 6H). LCMS (m/z) 448,0 [$M+H$], Tr = 3,95 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 25

(*E*)-4-((4-amino-6-bromo-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-benzonitril - Hợp chất có công thức 25

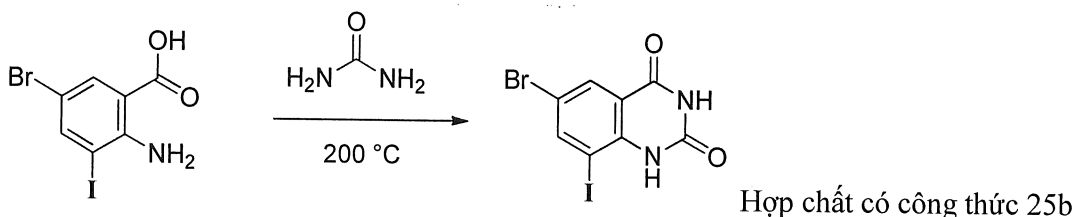


Bước 1: Tổng hợp axit 2-amino-5-bromo-3-iodobenzoic (Hợp chất có công thức 25a)



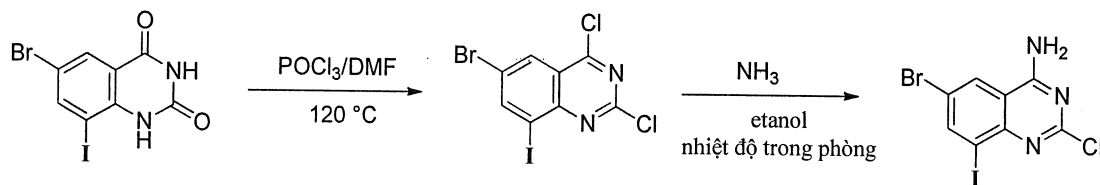
Hỗn hợp gồm axit 2-amino-5-brombenzoic (1g, 4,6mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và *N*-iodosuccinimit (1,9g, 8,4mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (30ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất có công thức 25a nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 341,9 [*M*+*H*], *Tr* = 4,53 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 6-bromo-8-iodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-đion (hợp chất có công thức 25b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 25a (1,2g, 3,5mmol) và ure (10g, 166mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và pha loãng bằng nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng metanol (50ml) và nước (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 25b nêu ở đề mục.

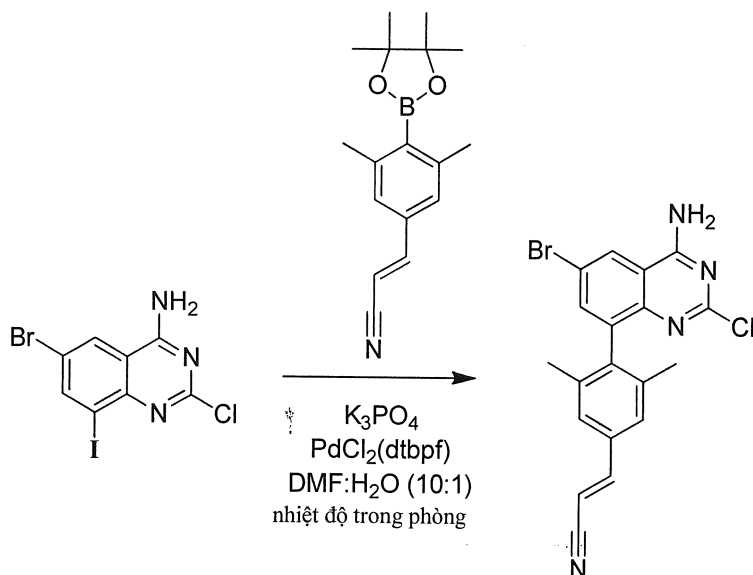
Bước 3: Tổng hợp 6-bromo-2-clo-8-iodoquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 25c)



Hợp chất có công thức 25c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 25b (5,33g, 14,5mmol), phospho(V) oxychlorua (30ml) và *N,N*-dimetylformamit (3 giọt) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào hỗn hợp nước đá (200ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch etanol bão hòa chứa amoniac (100ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và được đưa vào bước sắc ký cột silicagel (gradient từ 10% đến 50% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 25c nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (bs, 2H). LCMS (*m/z*) 383,9 [*M*+*H*], *Tr* = 5,98 phút (Phương pháp LCMS 1).

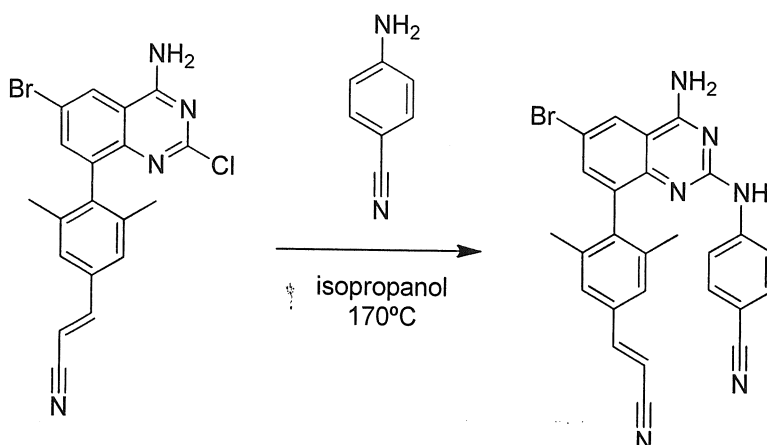
Bước 4: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-6-bromo-2-cloquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)-acrylonitril (hợp chất có công thức 25d)



Hợp chất có công thức 25d

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 25c (120mg, 0,31mmol), hợp chất có công thức 1c (106mg, 0,37mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (143mg, 0,62mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclometan (40mg, 0,062mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 3ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa vào và sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 30% đến 60% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 25d nêu ở đề mục. LCMS (*m/z*) 412,8 [*M*+*H*], Tr = 4,62 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 5: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-6-bromo-8-(4-(2-xyanoviny)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 25)

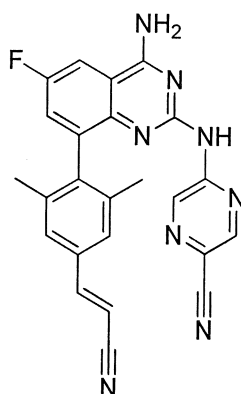


Hợp chất có công thức 25

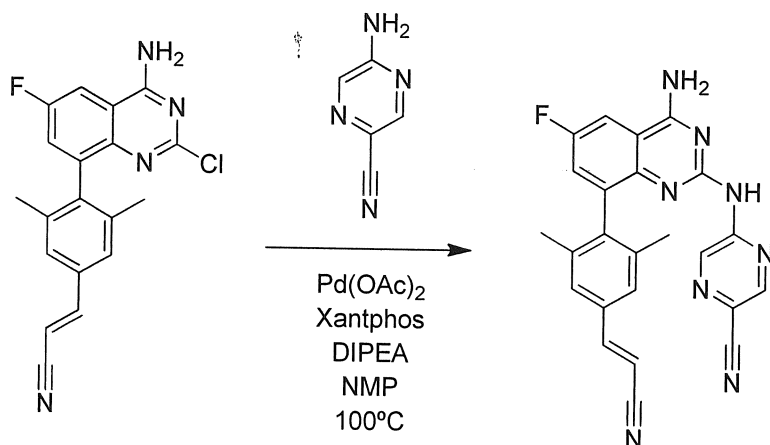
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 25d (55mg, 0,13mmol) và 4-aminobenzonitril (20mg, 0,17mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong isopropanol (2ml) được làm tăng nhiệt độ trong điều kiện vi sóng ở 170°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 25 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,92 (s, 6H). LCMS (m/z) 495,1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,58 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 26

(*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril - Hợp chất có công thức 26



Tổng hợp (*E*)-5-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)-amino)pyrazin-2-cacbonitril (hợp chất có công thức 26)

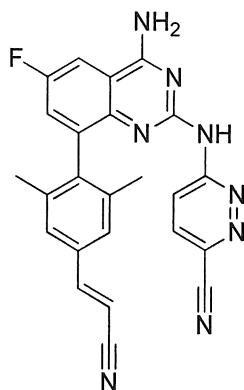


Hợp chất có công thức 26

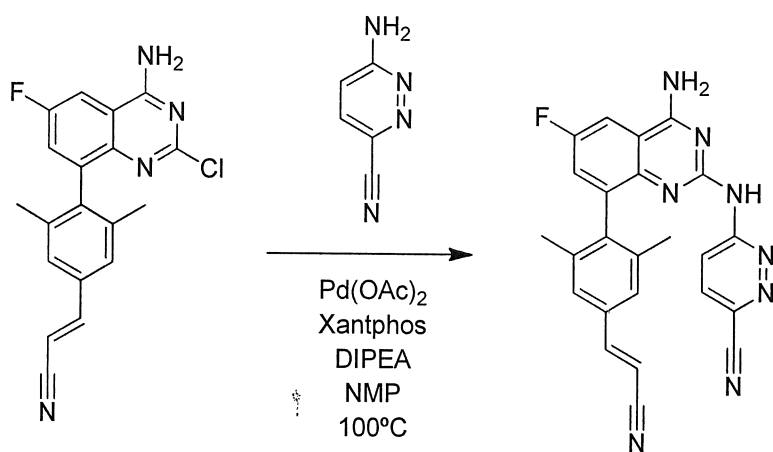
Hợp chất có công thức 20d (92mg, 0,21mmol), 5-aminopyrazin-2-cacbonitril (60mg, 0,50mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-21935), *N,N*-điisopropyletylamin (174μl, 1,0mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (24mg, 0,042mmol) và paladi (II) axetat (9mg, 0,042mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong bình đáy kín trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha (5% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 26. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 6,56 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 436,9 [M+H], Tr = 3,59 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 27

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-cyano-2-vinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)amino)pyridazin-3-cacbonitril - Hợp chất có công thức 27



Tổng hợp (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-6-floquinazolin-2-yl)-amino)pyridazin-3-cacbonitril (hợp chất có công thức 27)

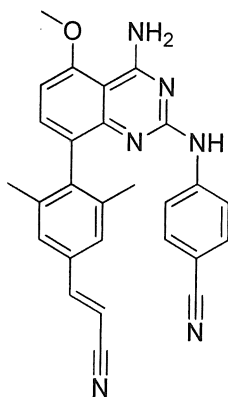


Hợp chất có công thức 27

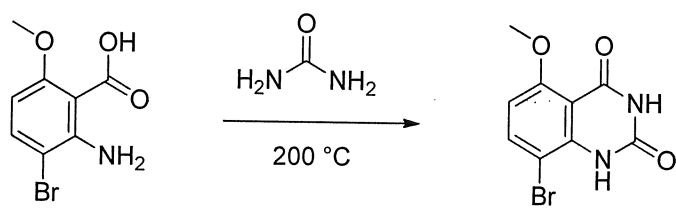
Hợp chất có công thức 20d (92mg, 0,21mmol), 6-aminopyridazin-3-cacbonitril (60mg, 0,50mmol, do Matrix Scientific cung cấp, 112287), *N,N*-điisopropyletylamin (174μl, 1,0mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (24mg, 0,042mmol) và paladi (II) axetat (9mg, 0,042mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong bình đậy kín trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha (5% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 27. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,73 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 6,55 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 436,9 [M+H], Tr = 3,73 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 28

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-cyanoethyl)-2,6-dimethylphenyl)-5-methoxyquinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 28



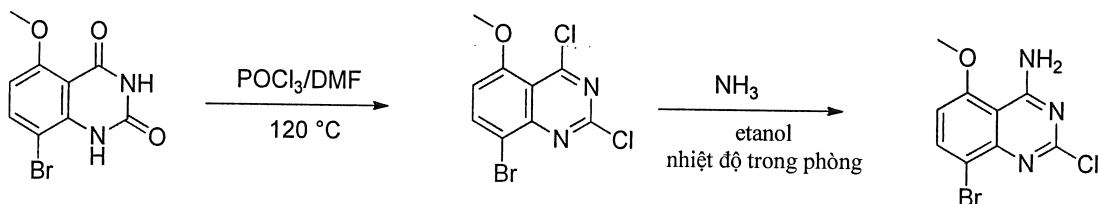
Bước 1: Tổng hợp 8-bromo-5-methoxyquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-đion (hợp chất có công thức 28a)



Hợp chất có công thức 28a

Hỗn hợp gồm axit 2-amino-3-bromo-6-methoxybenzoic (2g, 8,1mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK137474) và ure (12g, 200mmol) được làm tăng nhiệt độ ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, và pha loãng bằng nước (100ml). Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước (50ml) để tạo ra hợp chất có công thức 28a nêu ở đề mục.

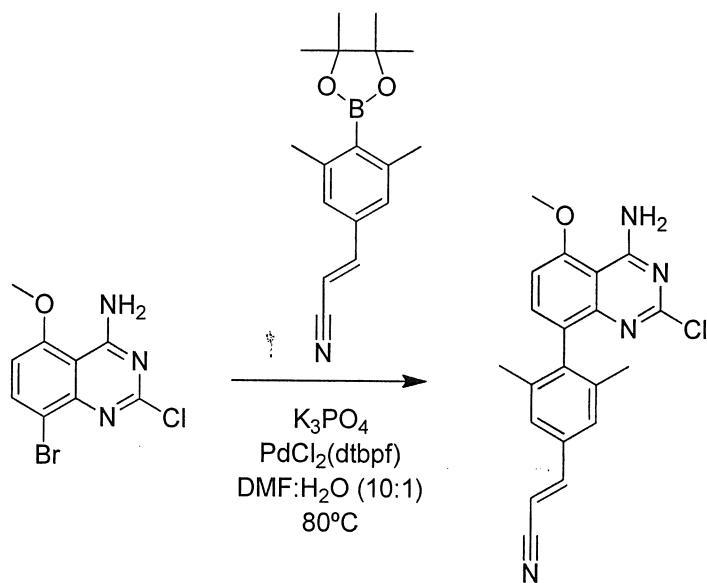
Bước 2: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-5-methoxyquinazolin-4-amin (hợp chất có công thức 28b)



Hợp chất có công thức 28b

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 28a (4,67g, 17mmol), phospho(V) oxyclorua (20ml) và *N,N*-đimetylformamit (3 giọt) được đun nóng ở 120°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rót vào hỗn hợp nước đá (200ml) và sản phẩm rắn được lọc bỏ. Chất rắn được làm khô trong chân không trong thời gian 2 giờ, tạo huyền phù trong dung dịch ethanol bão hòa chứa amoniac (100ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và cặn rắn được đưa đi chiết bằng axeton. Dung dịch axeton được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất có công thức 28b nêu ở đề mục. ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). LCMS (m/z) 288,1 [M+H], Tr = 3,74 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-clo-5-metoxiquinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)-acrylonitril (hợp chất có công thức 28c)

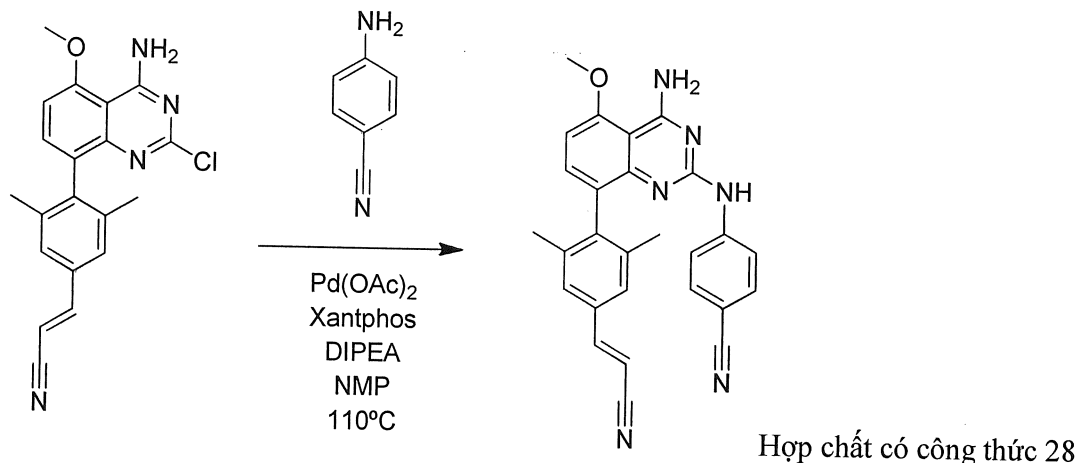


Hợp chất có công thức 28c

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 28b (100mg, 0,35mmol), hợp chất có công thức 1c (118mg, 0,42mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (159mg, 0,69mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclôpaladi(II), phức với điclometan (23mg, 0,035mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 5ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 60% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có

công thức 28c nêu ở đề mục. LCMS (m/z) 364,9 [M+H], Tr = 4,38 phút (Phương pháp LCMS 1).

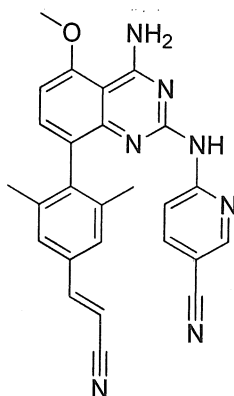
Bước 4: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-5-metoxiquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 28)



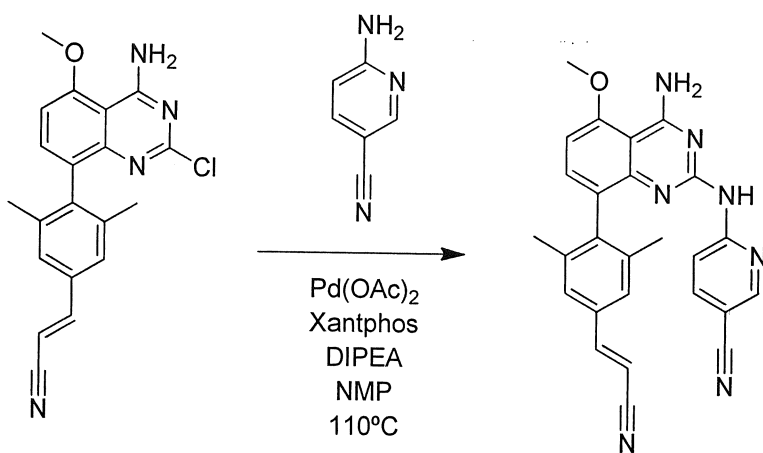
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 28c (37mg, 0,1mmol), 4-aminobenzonitril (60mg, 0,5mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), paladi(II) axetat (4mg, 0,02mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-diyl)bis(điphenylphosphin) (12mg, 0,02mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (2ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (87μl, 0,5mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong thời gian 6 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 5% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất có công thức 28 nêu ở đề mục ở dạng muối TFA. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 – 7,65 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,95 (s, 6H). LCMS (m/z) 447,0 [M+H], Tr = 3,85 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 29

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-5-metoxiquinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril - Hợp chất có công thức 29



Tổng hợp (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-5-metoxiquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (hợp chất có công thức 29)

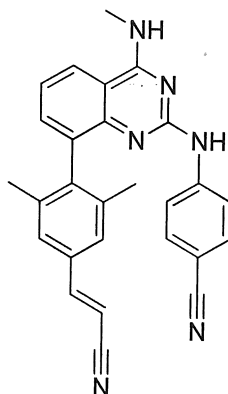


Hợp chất có công thức 29

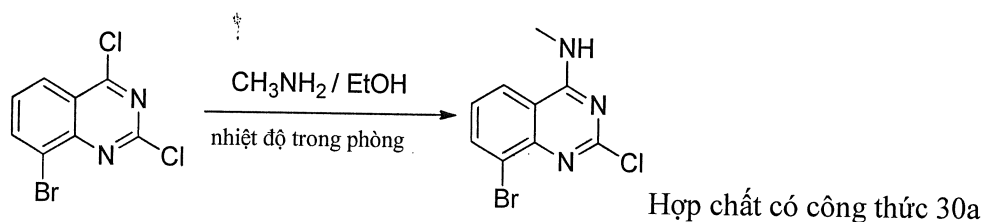
Hợp chất có công thức 28c (37mg, 0,1mmol), 6-aminonicotinonitril (60mg, 0,5mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), *N,N*-điisopropyletylamin (87μl, 0,5mmol), (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (12mg, 0,02mmol) và paladi (II) axetat (4mg, 0,02mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 110°C trong bình đậy kín trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha (5% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 29. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (bs, 1H), 11,92 (bs, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,97 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 448,0 [*M*+*H*], Tr = 3,60 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 30

(*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-(metylamino)quinazolin-2-yl)amino)-benzonitril - Hợp chất có công thức 30

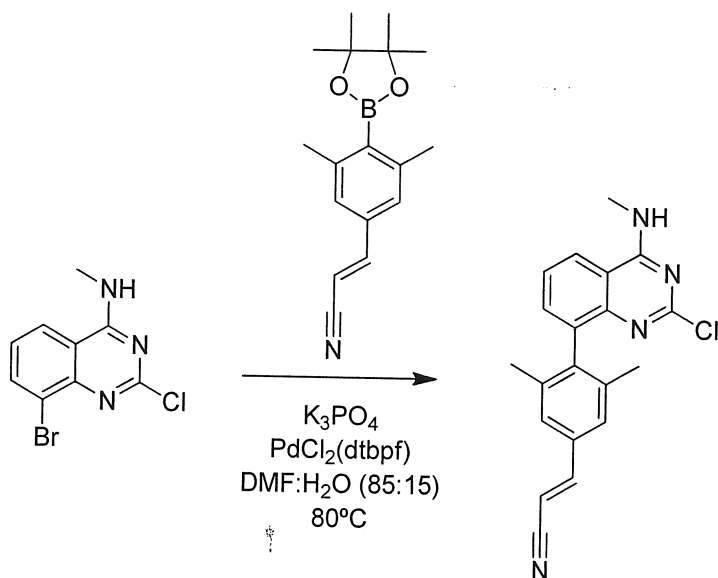


Bước 1: Tổng hợp 8-bromo-2-clo-*N*-metylquinazolin-4-amin (Hợp chất có công thức 30a)



8-bromo-2,4-đicloquinazolin (556mg, 2mmol, do Ark Pharm Inc. cung cấp, AK-28703) được hòa tan trong 6ml dung dịch chứa 20% metylamin trong etanol và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn rắn được tạo huyền phù trong nước. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước (3 x 5ml) và pentan (3 x 5ml) để tạo ra hợp chất có công thức 30a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{BrCl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 271,9585, theo thử nghiệm 271,9585. LCMS (m/z) 272,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 3,80 phút (Phương pháp LCMS 1).

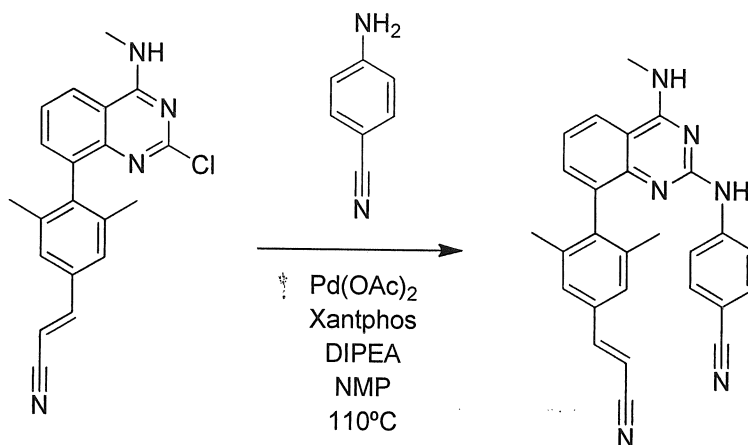
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(2-clo-4-(metylamino)quinazolin-8-yl)-3,5-đimetylphenyl)-acrylonitril (Hợp chất có công thức 30b)



Hợp chất có công thức 30b

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 30a (110mg, 0,4mmol), hợp chất có công thức 1c (147mg, 0,52mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (138mg, 0,6mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi(II), phức với điclometan (26mg, 0,04mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (85:15, 5ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 80% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 30b nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,85 (s, 6H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 349,1215, theo thử nghiệm 349,1216. LCMS (m/z) 349,1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4,51 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-(metylamin)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 30)

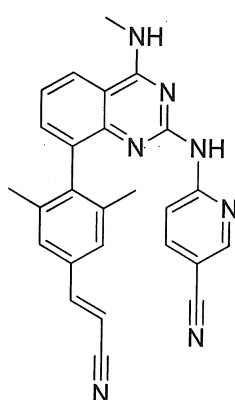


Hợp chất có công thức 30

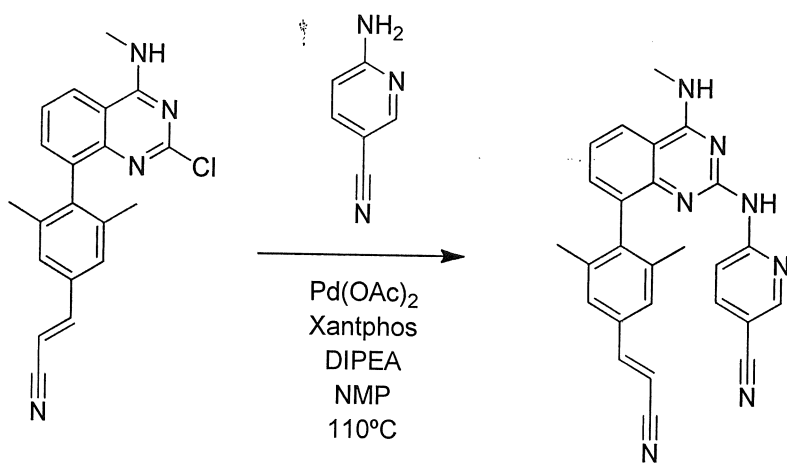
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 30b (52mg, 0,15mmol), 4-aminobenzonitril (90mg, 0,75mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp), paladi(II) axetat (20mg, 0,064mmol) và (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(điphenylphosphin) (40mg, 0,064mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidôn (3ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (150μl, 0,85mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 80% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 0% đến 100%, axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 30 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 1,90 (s, 6H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_6[\text{M}+\text{H}]$ 431,1979, theo thử nghiệm 431,1977. LCMS (m/z) 431,2 [$\text{M}+\text{H}$], Tr 3,67 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 31

(*E*)-6-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-(metylamino)quinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril - Hợp chất có công thức 31



Tổng hợp (E)-6-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-(metylamin)quinazolin-2-yl)-amino)nicotinonitril (Hợp chất có công thức 31)



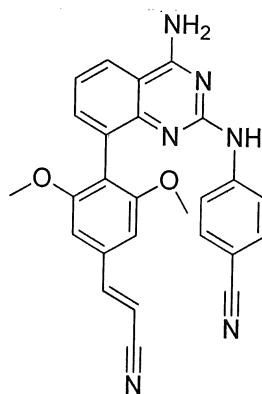
Hợp chất có công thức 31

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 30b (52mg, 0,15mmol), 6-aminonicotinonitril (90mg, 0,75mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), paladi(II) axetat (20mg, 0,064mmol) và (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(điphenylphosphin) (40mg, 0,064mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (3ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (150μl, 0,85mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 80% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 0% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 31 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,53 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8

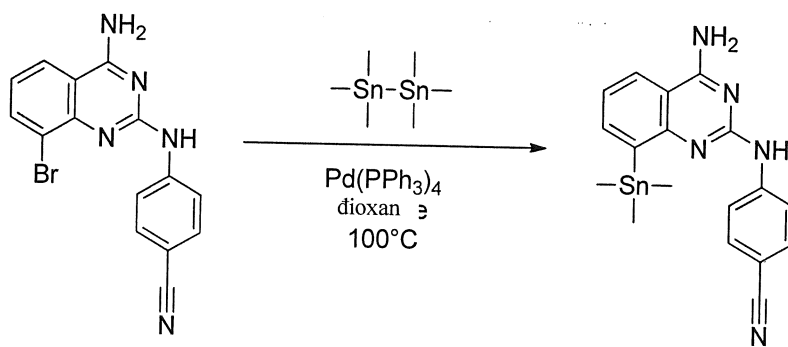
Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,96 (s, 6H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $C_{26}H_{22}N_7[M+H]$ 432,1931, theo thử nghiệm 432,1929. LCMS (m/z) 432,2 $[M+H]$, Tr 3,53 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 32

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dimethoxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril -
Hợp chất có công thức 32



Bước 1: Tổng hợp 4-((4-amino-8-(trimethylstannyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 32a)

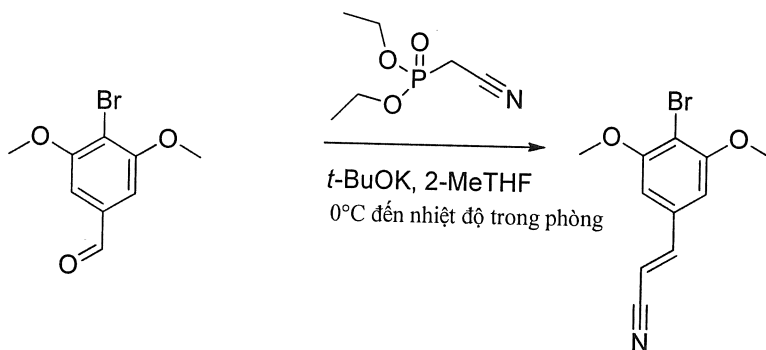


Hợp chất có công thức 32a

Hexametylditin (1ml, 4,82mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm hợp chất 8a (1000mg, 2,94mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (200mg, 0,17mmol) trong đioxan khan (5ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 100°C trong thời gian 14 giờ trong khí quyển argon, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và một cách trực tiếp được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 25% đến 50% etyl

axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 32a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,42 (s, 1H), 8,08 – 8,18 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,51 (bs, 2H), 7,20 – 7,28 (m, 1H), 0,36 (s, 9H). LCMS (m/z) 424,0 [M-H], Tr = 4,84 phút (Phương pháp LCMS 1).

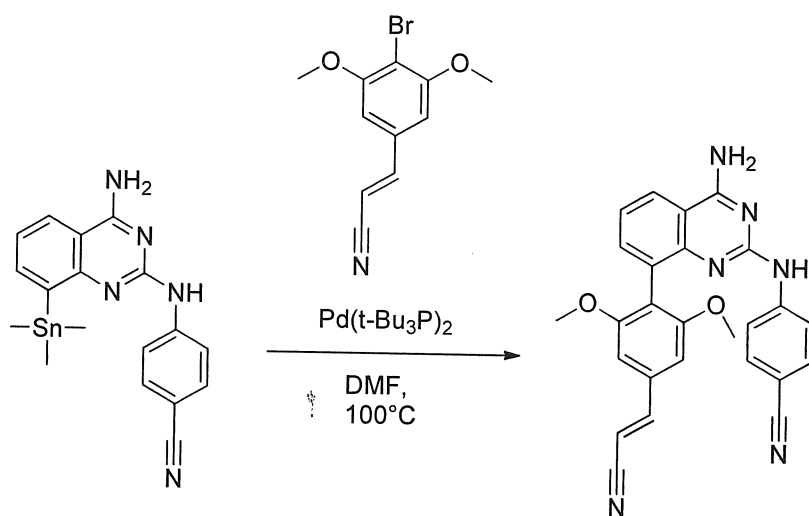
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-3-(4-bromo-3,5-đimetoxyphenyl)acrylonitril (Hợp chất có công thức 32b)



Hợp chất có công thức 32b

Kali *t*-butoxit (12,3g, 110mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 4-bromo-3,5-đimetoxybenzaldehyt (24,5g, 100mmol, do Ark Pharm Inc. cung cấp, AK-34641) và diethyl-xyanometyl phosphonat (18,6g, 105mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran khan (400ml) ở 0°C trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa hai lần bằng nước và một lần với nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và, lọc qua lớp silicagel 3cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và cặn rắn được xử lý trong bể có sóng âm thanh bằng hỗn hợp hexan/đietyl ete (theo tỷ lệ 1/3) trong 3 phút. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 32b nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,61 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,87 (s, 6H). LCMS (m/z) không có tín hiệu MS, Tr 2,50 phút (Phương pháp LCMS 2).

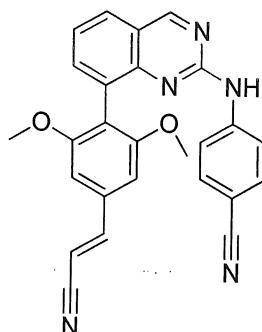
Bước 3: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetoxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 32)



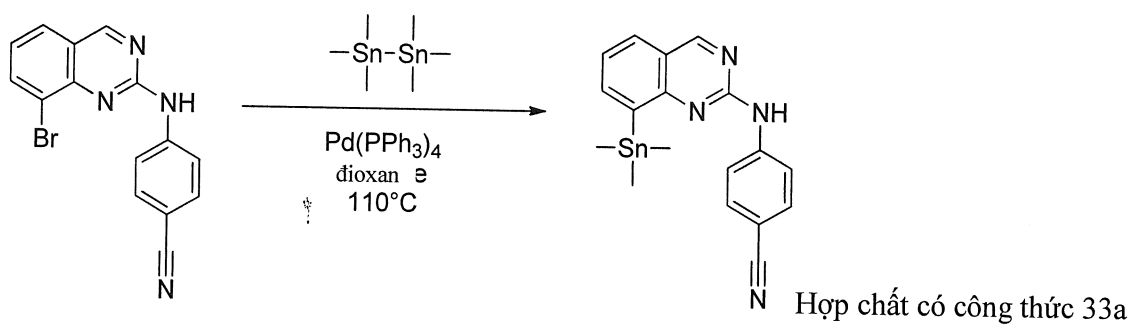
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 32a (20mg, 0,047mmol), hợp chất có công thức 32b (20mg, 0,075mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (20mg, 0,039mmol) trong N,N-đimetylformamit (2ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 0% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 32 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (bs, 1H), 9,72 – 9,53 (m, 2H), 7,88–7,83 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,58 (bs, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,72 (s, 6H). LCMS (m/z) 449,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 3,48 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 33

(*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimethoxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 33

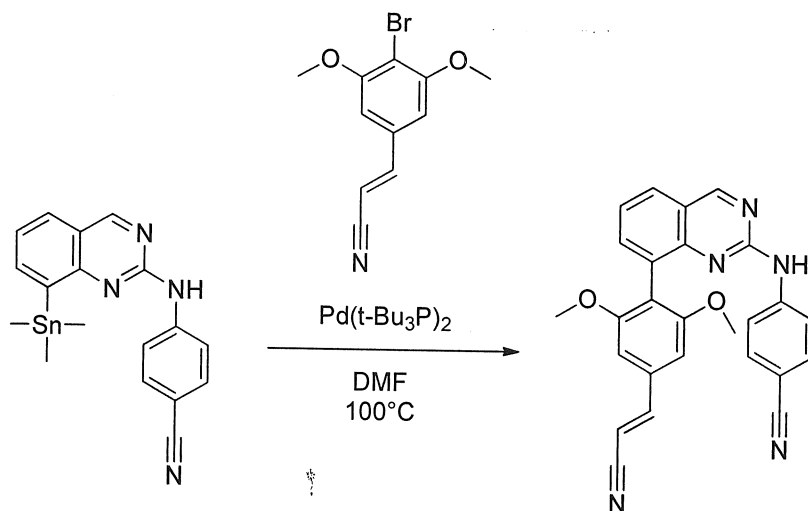


Bước 1: Tổng hợp 4-((8-(trimethylstannyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 33a)



Hexametylditin (1ml, 4,82mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1a (1000mg, 3,07mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (200mg, 0,17mmol) trong đioxan khan (5ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 110°C trong thời gian 4 giờ trong khí quyển argon, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và một cách trực tiếp được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 30% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 33a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,53 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,31 – 8,24 (m, 2H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 2H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 0,05 (s, 9H). LCMS (m/z) 409,0 $[\text{M}+\text{H}]$, $\text{Tr} = 5,54$ phút (Phương pháp LCMS 1).

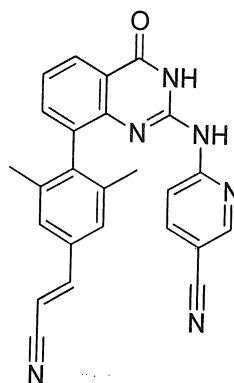
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dimetoxyphehyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 33)



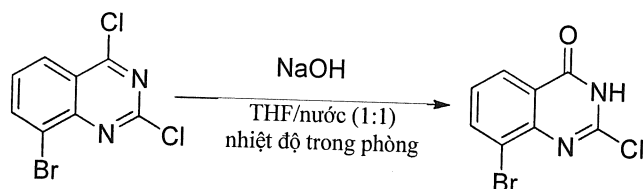
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 33a (20mg, 0,048mmol), hợp chất có công thức 32b (20mg, 0,075mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (20mg, 0,039mmol) trong N,N-đimetylformamit (2ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 50% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 0% đến 100%, axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 33 nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,85 (m, 3H), 7,71 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,54 (m, 3H), 7,21 (s, 2H), 6,77 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 6H). LCMS (m/z) 433,98 [$M+H$], Tr = 4,39 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 34

(*E*)-6-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-oxo-3,4-đihydroquinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril - Hợp chất có công thức 34



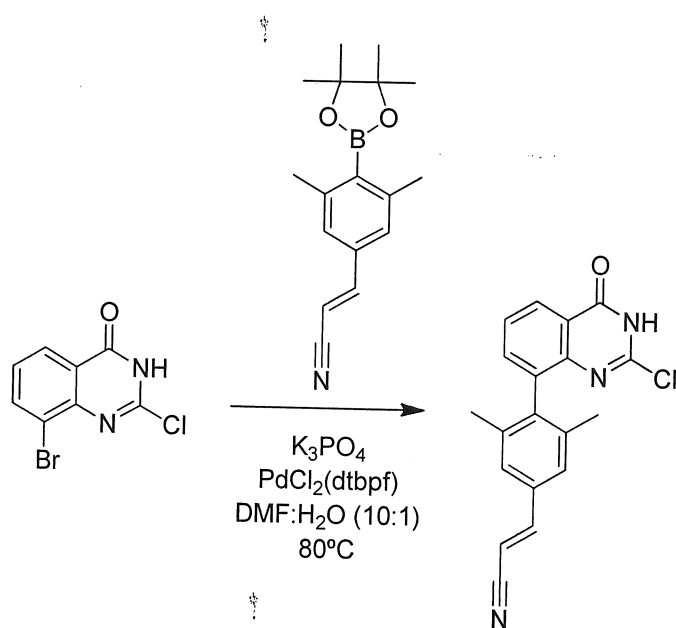
Bước 1: Tổng hợp 8-bromo-2-cloquinazolin-4(3H)-on (Hợp chất có công thức 34a)



Hợp chất có công thức 34a

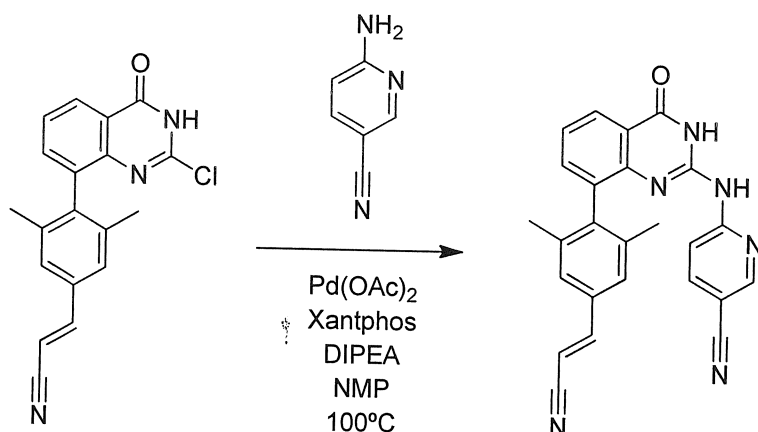
Dung dịch nước natri hydroxit (30ml, 0,2M, 6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-2,4-dicloquinazolin (556mg, 2mmol, do Ark Pharm Inc. cung cấp, AK-28703) trong tetrahydrofuran (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit axetic bằng đến độ pH= 5 và cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Nước được bổ sung vào và sản phẩm rắn được lọc ra và được rửa bằng nước (3 x 20ml) để tạo ra hợp chất có công thức 34a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13,51 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 – 7,51 (m, 1H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_8\text{H}_4\text{ON}_2\text{BrClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 280,9088, theo thử nghiệm 280,9089. LCMS (m/z) 259,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 3,58 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(2-clo-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-8-yl)-3,5-dimethylphenyl)-acrylonitril (Hợp chất có công thức 34b)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 34a (74mg, 0,28mmol), hợp chất có công thức 1c (120mg, 0,42mmol), kali phosphat triaxit monohydrat (200mg, 0,87mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II), phức với điclotetan (30mg, 0,05mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm *N,N*-đimetylformamit và nước (theo tỷ lệ 10:1, 3,3ml) trong khí quyển argon và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 34b nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,30 (bs, 1H), 8,16 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 7,43 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,88 (s, 6H). LCMS (m/z) 336,1 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 4,24 (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3: Tổng hợp (E)-6-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-oxo-3,4-đihydroquinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril (Hợp chất có công thức 34)

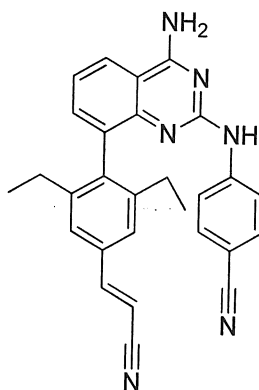


Hợp chất có công thức 34

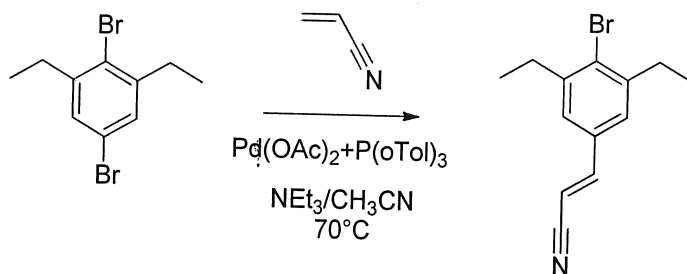
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 34b (80mg, 0,24mmol), 6-aminonitril (200mg, 1,68mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), paladi(II) axetat (20mg, 0,09mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (100mg, 0,17mmol) được hòa tan trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (3ml) trong khí quyển argon. Sau đó, *N,N*-điisopropyletylamin (1ml, 5,7mmol) được bổ sung vào qua xi lanh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm được tách bằng cách sắc ký trên silicagel cực nhanh (gradient từ 0% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại bằng cách sắc ký đảo pha cực nhanh (cột đã nạp trước 5,5g C-18 RediSep, gradient 0% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 34. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 5H), 6,51 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,94 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 418,9 [M+H], Tr = 4,11 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 35

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đietylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 35



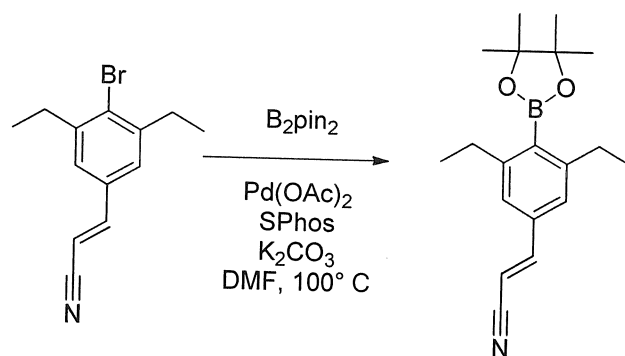
Bước 1: Tổng hợp (*E*)-3-(4-bromo-3,5-diethylphenyl)acrylonitril (Hợp chất có công thức 35a)



Hợp chất có công thức 35a

Paladi(II) axetat (224mg, 1mmol), acrylonitril (1060mg, 20mmol), tri(*o*-tolyl)phosphin (913mg, 3mmol) và trietylamin (4ml, 30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,5-đibromo-1,3-đietylbenzen (2920mg, 10mmol, do Oakwood Products, Inc. cung cấp - 034265) trong axetonitril khan (25ml), sau đó hỗn hợp này được súc argon và đun nóng ở 70°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và thanh lọc này được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml). Dịch lọc được làm bay hơi sau đó được hòa tan lại với etyl axetat (50ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (50ml). Lớp nước được chiết ngược bằng etyl axetat (50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn thô. Nó được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 20% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 35a nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,86 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,79 (q, *J* = 7,5 Hz, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) không có tín hiệu MS, Tr = 3,07 phút (Phương pháp LCMS 2).

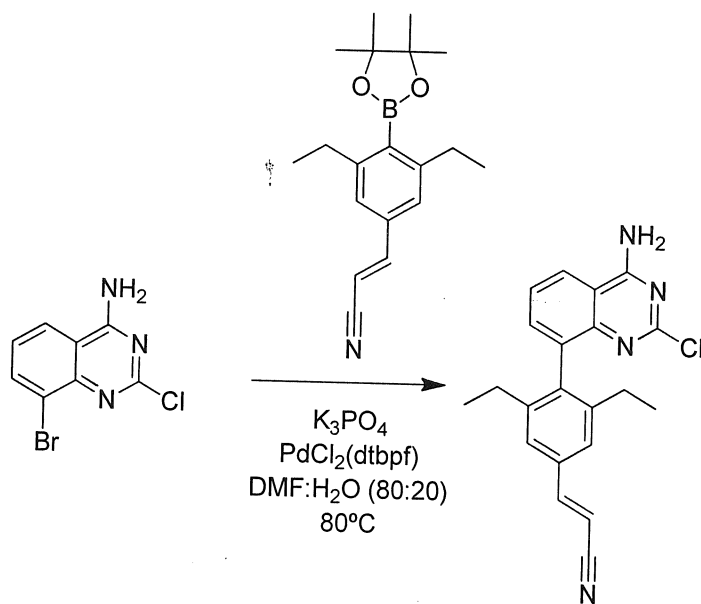
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-3-(3,5-dietyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-acrylonitril (Hợp chất có công thức 35b)



Hợp chất có công thức 35b

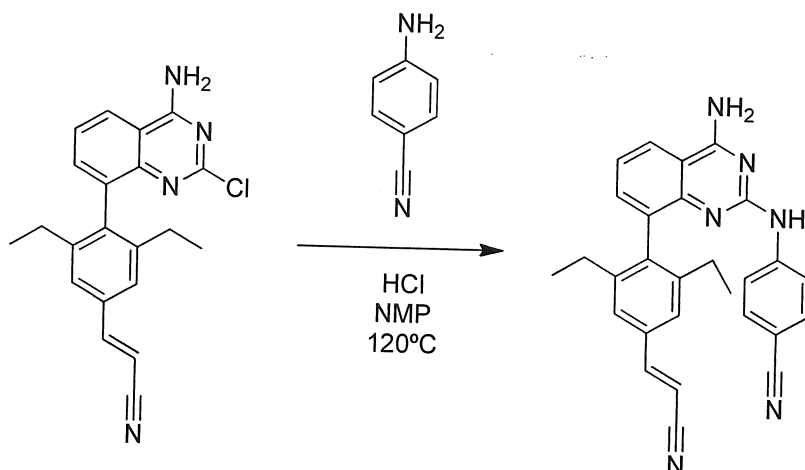
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 35a (300mg, 1,14mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (432mg, 1,70mmol), kali cacbonat (471mg, 3,4mmol), paladi(II) axetat (13mg, 0,06mmol) và đi xyclohexyl(2',6'-đimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (SPhos, 58mg, 0,14mmol) trong *N,N*-đimetylformamit khan (20ml) được súc argon và đun nóng ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và thanh lọc này được rửa bằng tetrahydrofuran (10ml). Dịch lọc được làm bay hơi sau đó được hòa tan lại với etyl axetat (50ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (50ml). Lớp nước được chiết ngược bằng etyl axetat (50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra cặn thô mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 15% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 35b. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,85 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 2,67 (q, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,38 (s, 12H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H). LCMS (m/z) không có tín hiệu MS, Tr = 3,07 phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 3: Tổng hợp (*E*)-3-(4-(4-amino-2-cloquinazolin-8-yl)-3,5-diethylphenyl)acrylonitril (Hợp chất có công thức 35c)



Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-cloquinazolin-4-amin (90mg, 0,35mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-28702), hợp chất có công thức 35b (130mg, 0,42mmol), kali phosphat triaxit (96mg, 0,45mmol) và 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua (23mg, 0,04mmol) được hòa tan trong hỗn hợp N,N-đimetylformamit:nước (theo tỷ lệ 80:20, 5ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 60 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, 1 thể tích tương đương hexan được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc qua lớp silicagel 2cm mà được rửa bằng một lượng bổ sung etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và cần được xử lý bằng hexan trong bể âm. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và được rửa hai lần bằng hexan để tạo ra hợp chất có công thức 35c nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,39 (bs, 2H), 8,29 (dd, $J = 7,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 6,52 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,22 – 2,01 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H). LCMS (m/z) 363,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{Tr} = 2,68$ phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 4: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-dietylphenyl)quinazolin-2-yl)-amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 35)

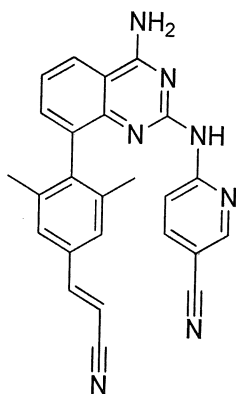


Hợp chất có công thức 35

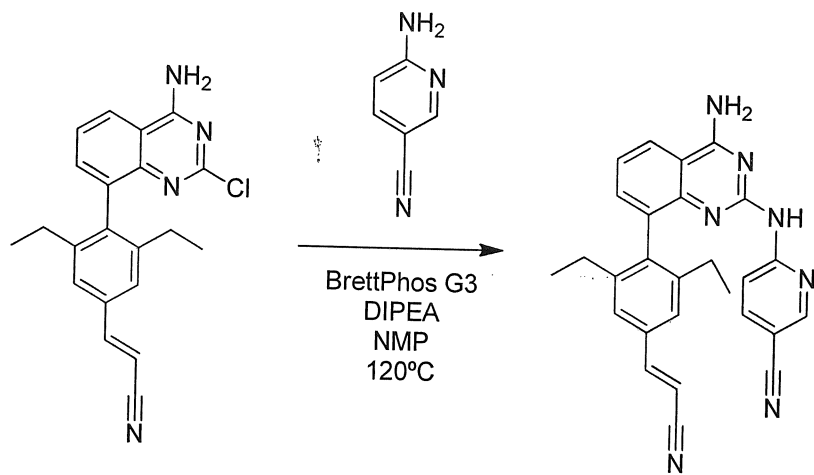
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 35c (40mg, 0,11mmol), 4-xyanoanilin (18mg, 0,154mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) và hydroclorua dung dịch trong 1,4-đioxan (4M, 3μl, 0,011mmol) trong *N*-metyl-2-pyrrolidon khan (1ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế một cách trực tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) sắc ký đảo pha (gradient 0% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 35. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,57 – 9,84 (m, 1H), 9,82 – 8,84 (m, 2H), 8,27 (bs, 1H), 7,86 – 7,22 (m, 7H), 6,62 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 2,40 – 1,98 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). LCMS (m/z) 445,4 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2,59 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 36

(*E*)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đietylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)nicotinonitril - Hợp chất có công thức 36



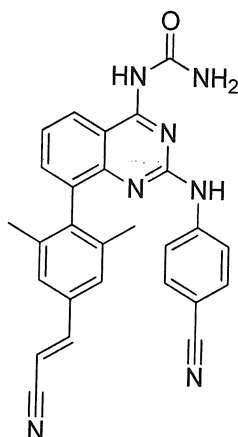
Tổng hợp (E)-6-((4-amino-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-diethylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-nicotinonitril (Hợp chất có công thức 36)



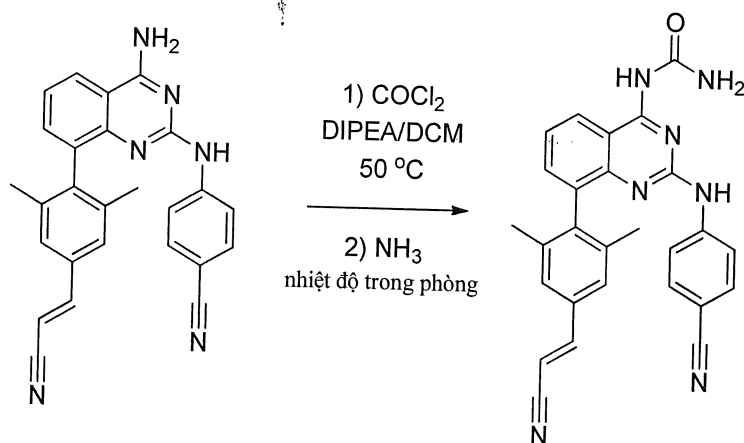
Hợp chất có công thức 35c (40mg, 0,11mmol), 6-aminonicotinonitril (53mg, 0,44mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-32349), *N,N*-diisopropyletylamin (28mg, 0,22mmol) và [(2-đi-xyclohexylphosphino-3,6-đimethoxy-2',4',6'- triisopropyl-1,1'-biphenyl)-2-(2'-amino-1,1' -biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (9mg, 0,011mmol) được kết hợp trong khí quyển argon trong *N*-metyl-2-pyrrolidon (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong bình đáy kín trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế một cách trực tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) sắc ký đảo pha (gradient 0% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 36. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,54 (bs, 1H), 12,09 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,37 – 8,15 (m, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,80 – 7,66 (m, 3H), 7,56 – 7,27 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,40 – 2,01 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). LCMS (*m/z*) 446,4 [M+H], Tr = 1,98 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 37

(E)-1-(2-((4-xyanophenyl)amino)-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-4-yl)ure -
Hợp chất có công thức 37



Tổng hợp (*E*)-1-(2-((4-xyanophenyl)amino)-8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-4-yl)ure (Hợp chất có công thức 37)



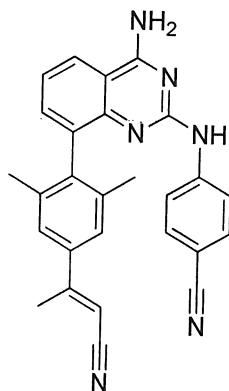
hợp chất có công thức 37

Hợp chất có công thức 2 (42mg, 0,10mmol) được tạo huyền phù trong điclorometan khan (2ml), và *N,N*-điisopropyletylamin (0,1ml, 0,57mmol) được bổ sung vào huyền phù tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt phosgen (0,5ml, 20% dung dịch trong toluen). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong thời gian 1 giờ. Phần khác *N,N*-điisopropyletylamin (0,1ml, 0,57mmol) và phosgen (0,2ml, 20% dung dịch trong toluen) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong thời gian 1 giờ nữa. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch nước amoniac (1ml) được bổ sung vào. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) bằng cách sử dụng gradient từ 50% đến 100% axetonitril trong nước (cột điều chế HPLC Phenomenex Gemini 10 μ , C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút) để tạo ra hợp chất có công thức 37 nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (bs, 1H), 8,26 – 8,07 (m, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,62 –

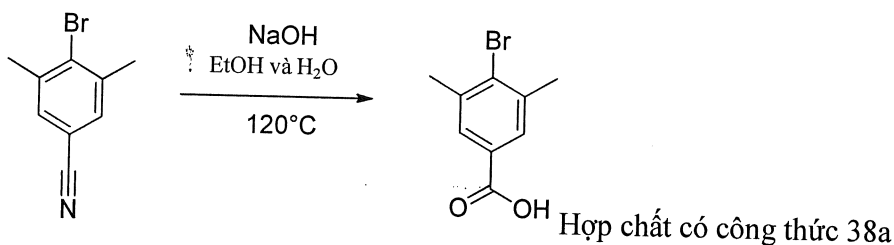
7,45 (m, 3H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,81 (s, 6H).
LCMS (m/z) 460,3 [M+H], Tr = 3,98 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 38

(*E*)-4-((4-amino-8-(4-(1-cyano-3-propen-2-yl)-2,6-dimethylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)-benzonitril - Hợp chất có công thức 38

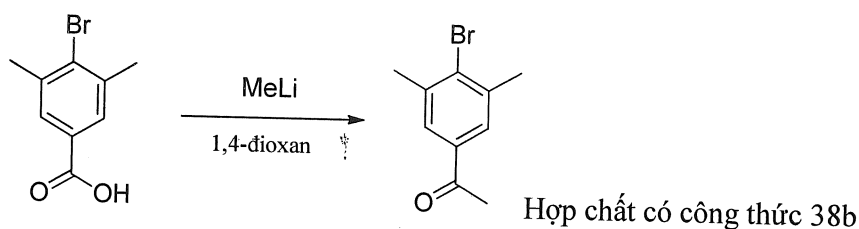


Bước 1: Tổng hợp axit 4-bromo-3,5-đimetylbenzoic (Hợp chất có công thức 38a)



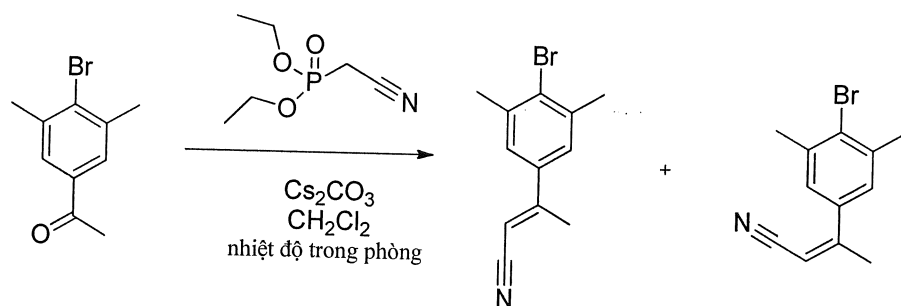
4-bromo-3,5-đimetylbenzonitril (630mg, 3mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-44760) được hòa tan trong ethanol (1ml), và dung dịch natri hydroxit 8M (5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này phản ứng được khuấy trong bình đậy kín ở 120°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (100ml) và rửa bằng dietylete (2x 50ml), lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric đậm đặc (đến độ pH=3) và chiết bằng dietylete (2x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và cô xuống trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất có công thức 38a nêu ở đề mục. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

Bước 2: Tổng hợp 1-(4-bromo-3,5-đimetylphenyl)etanon (Hợp chất có công thức 38b)



Hợp chất có công thức 38a (100mg, 0,44mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-đioxan khan (5ml) và metyllithi (0,8ml, 1,6M dung dịch trong dietyl ete) được bổ sung nhỏ giọt trong khí quyển argon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung metanol (10ml) và cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn rắn được chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Dung dịch hữu cơ kết hợp được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất có công thức 38b nêu ở đề mục. LCMS (m/z) 227,0 [M+H], Tr = 4,65 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 3: Tổng hợp (*E*)-3-(4-bromo-3,5-đimetylphenyl)but-2-enenitril và (*Z*)-3-(4-bromo-3,5-đimetylphenyl)but-2-enenitril (Hợp chất có công thức 38c và hợp chất có công thức 38d)

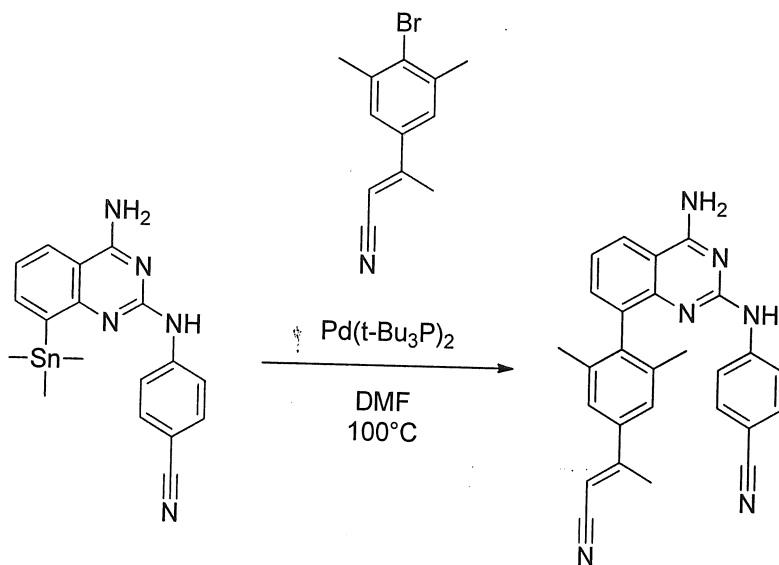


hợp chất có công thức 38c

hợp chất có công thức 38d

Hợp chất có công thức 38b (95mg, 0,42mmol) và dietyl (xyanometyl)phosphonat (70 μ l, 0,40mmol) được hòa tan trong điclorometan khan (5ml). Xezi cacbonat (1g, 3,07mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được cô từ từ xuống trong điều kiện áp suất giảm ở 30°C. Chất rắn tạo ra được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Điclorometan được bổ sung vào cặn và các chất rắn được lọc bỏ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 10% etyl axetat trong *iso*-hexan để tạo ra hợp chất có công thức 38c nêu ở đề mục. LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 5,01 phút (Phương pháp LCMS 1); và hợp chất có công thức 38d nêu ở đề mục. LCMS (m/z) 250,0 [M+H], Tr = 4,48 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4: Tổng hợp (*E*)-4-((4-amino-8-(4-(1-xyanoprop-1-en-2-yl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 38)

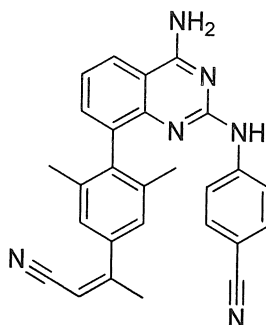


Hợp chất có công thức 38

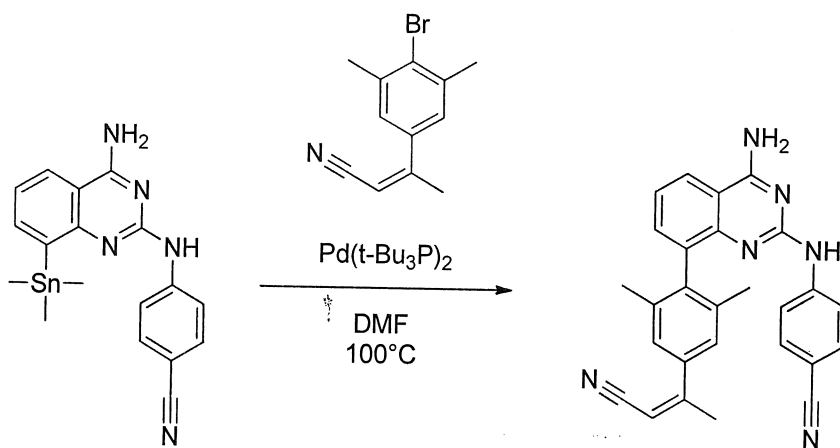
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 32a (20mg, 0,047mmol), hợp chất có công thức 38c (20mg, 0,080mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (20mg, 0,039mmol) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở 100°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được sắc ký lại trên sắc ký lỏng cao áp (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradient từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 38 nêu ở đề mục. ¹H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (bs, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,60 – 7,29 (m, 7H), 6,17 (q, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,52 – 2,51 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). LCMS (*m/z*) 430,9 [M+H], Tr = 3,83 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 39

(*Z*)-4-((4-amino-8-(4-(1-xyanoprop-1-en-2-yl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 39



Tổng hợp (Z)-4-((4-amino-8-(4-(1-xyanoprop-1-en-2-yl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)-amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 39)



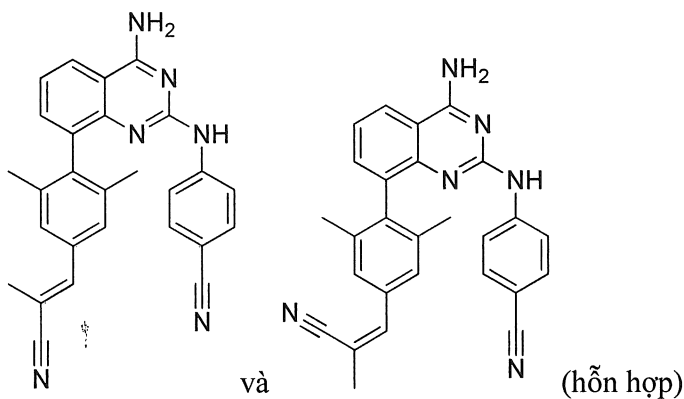
hợp chất có công thức 39

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 32a (20mg, 0,047mmol), hợp chất có công thức 38d (18mg, 0,072mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (20mg, 0,039mmol) trong N,N-đimetylformamit (2ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở 100°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được sắc ký lại trên sắc ký lỏng cao áp (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradient từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 38 nêu ở đề mục. ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (bs, 1H), 7,84 – 7,71 (m, 4H), 7,62 – 7,29 (m, 5H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 2,36 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,97 (s, 6H). LCMS (m/z) 430,9 [M+H], Tr = 3,76 phút (Phương pháp LCMS 1).

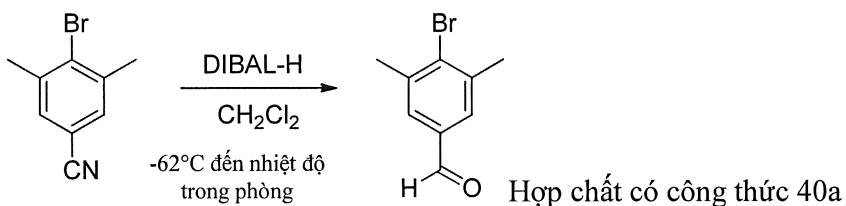
Ví dụ 40

4-((4-amino-8-(4-(2-cyano-1-propen-1-yl)-2,6-dimethylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril

- Hợp chất có công thức 40 (hỗn hợp *E/Z* = 1/1)

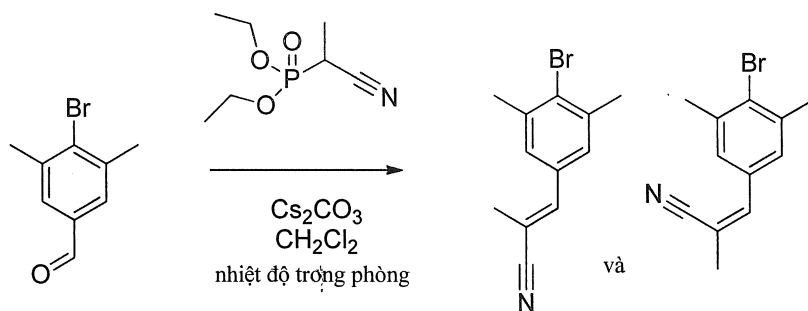


Bước 1: Tổng hợp 4-bromo-3,5-đimethylbenzalđehyt (Hợp chất có công thức 40a)



Hỗn hợp gồm 4-bromo-3,5-đimethylbenzonitril (2g, 9,57mmol, do Ark Pharm Inc cung cấp, AK-44760) trong điclometan (25ml) được làm lạnh đến -62°C . Dung dịch chứa diisobutyl nhôm hydrua (1M trong điclometan, 11ml) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung dịch nước axit clohydric 5% (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên canxi clorua. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 10% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 40a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9,93 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 2,50 (s, 6H). HRMS: (TOF CI^+) đã được tính cho $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 212,9915, theo thử nghiệm 212,9913. LCMS (m/z) 213,0 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 4,59 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 2: Tổng hợp 3-(4-bromo-3,5-đimethylphenyl)-2-methylacrylonitril (hợp chất có công thức 40b) hỗn hợp *E/Z* = 1/1

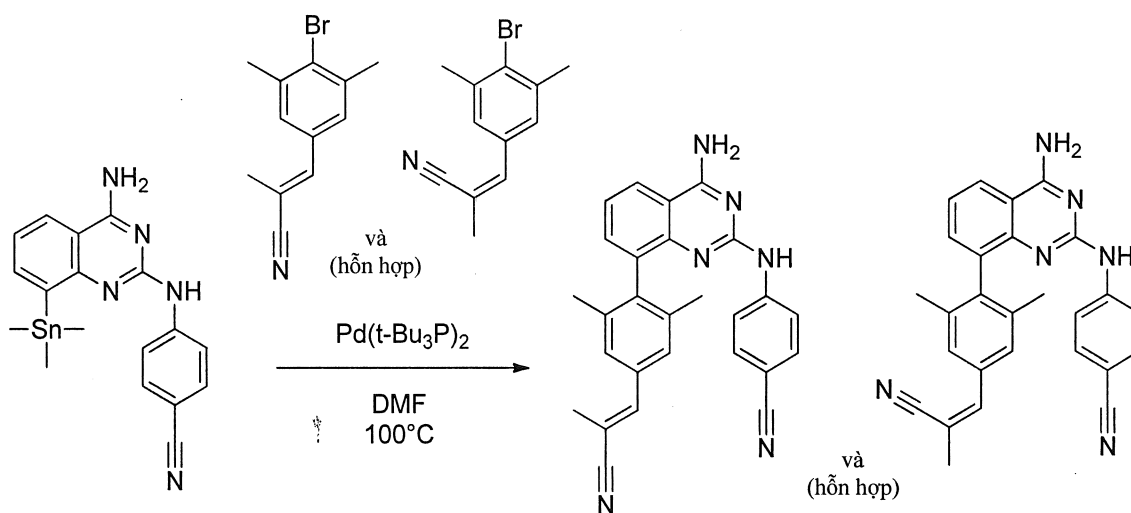


(hỗn hợp)

Hợp chất có công thức 40b

Hợp chất có công thức 40a (100mg, 0,47mmol) và diethyl (1-xynoetyl)phosphonat (70 μ l, 0,40mmol) được hòa tan trong điclometan khan (5ml). Xezi cacbonat (1g, 3,07mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được cô từ từ xuống trong điều kiện áp suất giảm ở 30°C. Chất rắn tạo ra được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Điclometan được bổ sung vào cặn và các chất rắn được lọc bỏ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng gradien từ 0% đến 10% etyl axetat trong *iso*-hexan để tạo ra hợp chất có công thức 40b nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân *E/Z* theo tỷ lệ 1:1. LCMS (*m/z*) 250,0 [M+H], Tr = 5,07 và 5,10 phút (Phương pháp LCMS 1).

Bước 4: Tổng hợp 4-((4-amino-8-(4-(2-xyanoprop-1-en-1-yl)-2,6-đimetylphenyl)quinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 40) hỗn hợp *E/Z* = 1/1



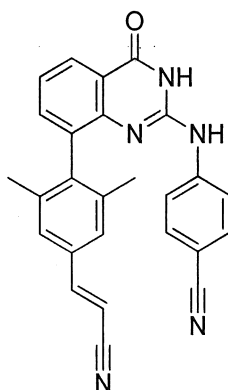
Hợp chất 40

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 32a (20mg, 0,047mmol), hợp chất có công thức 40b (20mg, 0,080mmol) và bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (20mg, 0,039mmol) trong N,N-

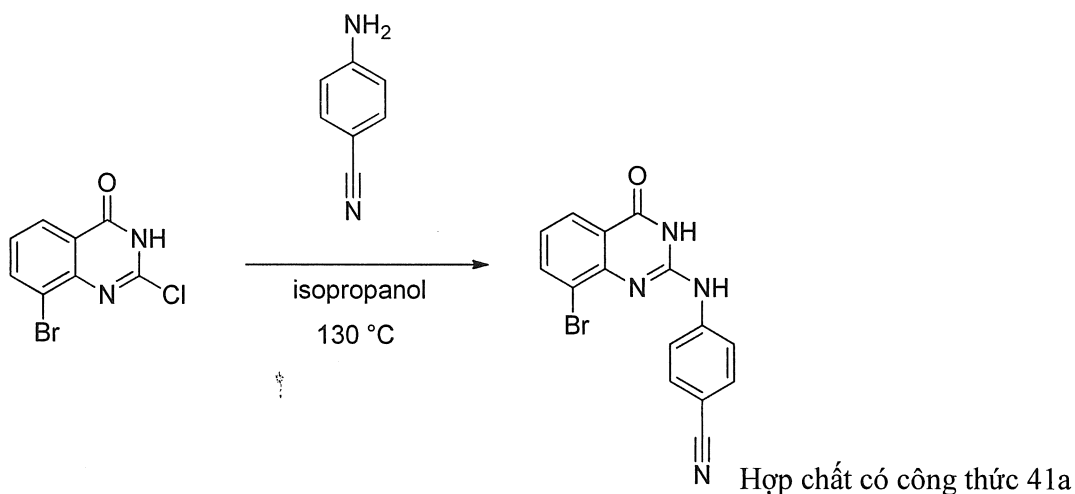
dimethylformamit (2ml) được làm tăng nhiệt độ trong khí quyển argon ở 100°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 100% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được sắc ký lại trên sắc ký lỏng cao áp (cột điều chế Phenomenex Gemini 10 micron C18, 250 x 21,2mm, 10ml/phút, gradient từ 10% đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất có công thức 40 nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân E/Z theo tỷ lệ 1:1. ¹H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,64 – 7,23 (m, 7H), 2,23 – 2,19 (m, 3H), 1,96 (s, 6H). LCMS (m/z) 430,8 [M+H], Tr = 3,86 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ 41

(*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-oxo-3,4-đihydroquinazolin-2-yl)amino)-benzonitril - Hợp chất có công thức 41

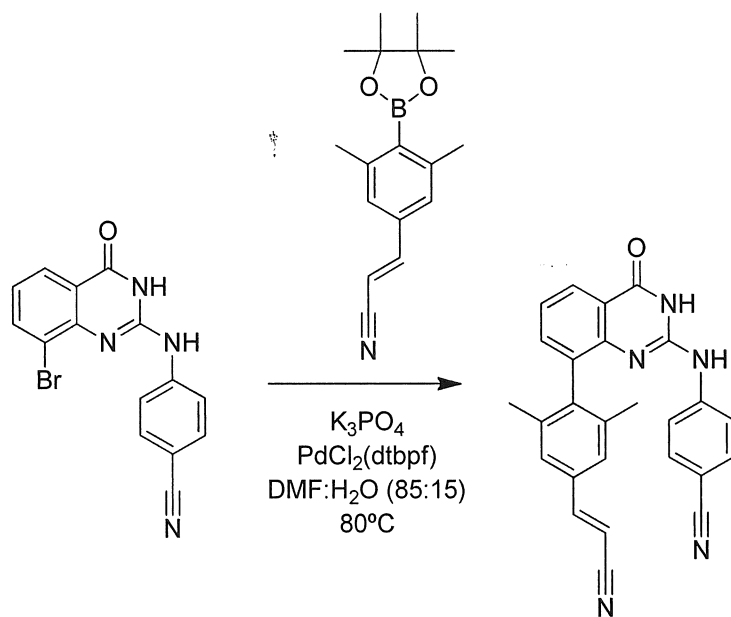


Bước 1: Tổng hợp 4-((8-bromo-4-oxo-3,4-đihydroquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 41a)



Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 34a (260mg, 1mmol) và 4-aminobenzonitril (130mg, 1,1mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) trong isopropanol (5ml) được làm tăng nhiệt độ trong vi sóng ở 130°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và diethyl ete (10ml) được bổ sung vào. Sản phẩm rắn được lọc bỏ và rửa bằng diethyl ete (3x 20ml) để tạo ra hợp chất có công thức 41a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,13 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,04 – 7,96 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). HRMS: (ESI+) theo tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ON}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]$ 341,0033, theo thử nghiệm 341,0033. LCMS (m/z) 341,1 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr 4,52 phút (Phương pháp LCMS 1).

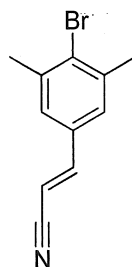
Bước 2: Tổng hợp (*E*)-4-((8-(4-(2-xyanovinyl)-2,6-đimetylphenyl)-4-oxo-3,4-đihydroquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 41)



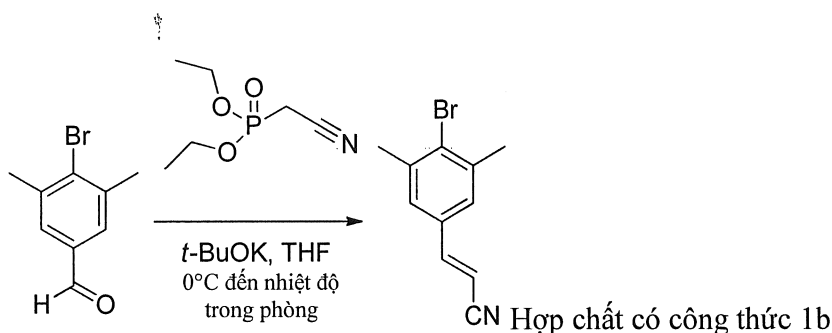
Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức 41a (68mg, 0,2mmol), hợp chất có công thức 1c (85mg, 0,3mmol), kali photphat triaxit (92mg, 0,4mmol) và 1,1'-bis(đi-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi điclorua (26mg, 0,04mmol) được hòa tan trong hỗn hợp N,N-đimetylformamit:nước (theo tỷ lệ 85:15, 40ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 50% đến 80% etyl axetat trong *iso*-hexan) và sau đó được tinh chế lại theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) sắc ký đảo pha (gradient 5% đến 100% axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic) để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 41. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,05 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,48 – 7,29 (m, 6H), 6,56 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 1,93 (s, 6H). LCMS (m/z) 418,3 [M+H], Tr = 2,72 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 42

Quy trình khác tổng hợp (*E*)-3-(4-bromo-3,5-đimetylphenyl)acrylonitril - Hợp chất có công thức 1b



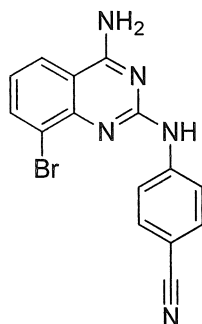
Quy trình khác tổng hợp (*E*)-3-(4-bromo-3,5-dimethylphenyl)acrylonitril (hợp chất có công thức 1b)



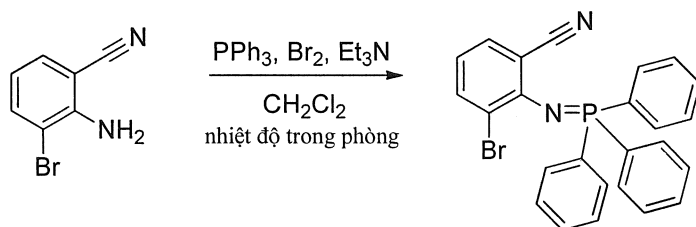
Kali *t*-butoxit (168mg, 1,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa dietyl xyanomethylphosphonat (266mg, 1,5mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hợp chất có công thức 40a (212mg, 1mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Etyl axetat được bổ sung vào và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên canxi clorua khan và cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 20% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 1b nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,84 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 6H). LCMS (*m/z*) không có tín hiệu MS, Tr = 2,78 phút (Phương pháp LCMS 2).

Ví dụ 43

Quy trình khác tổng hợp 4-((4-amino-8-bromquinazolin-2-yl)amino)benzonitril - Hợp chất có công thức 8a



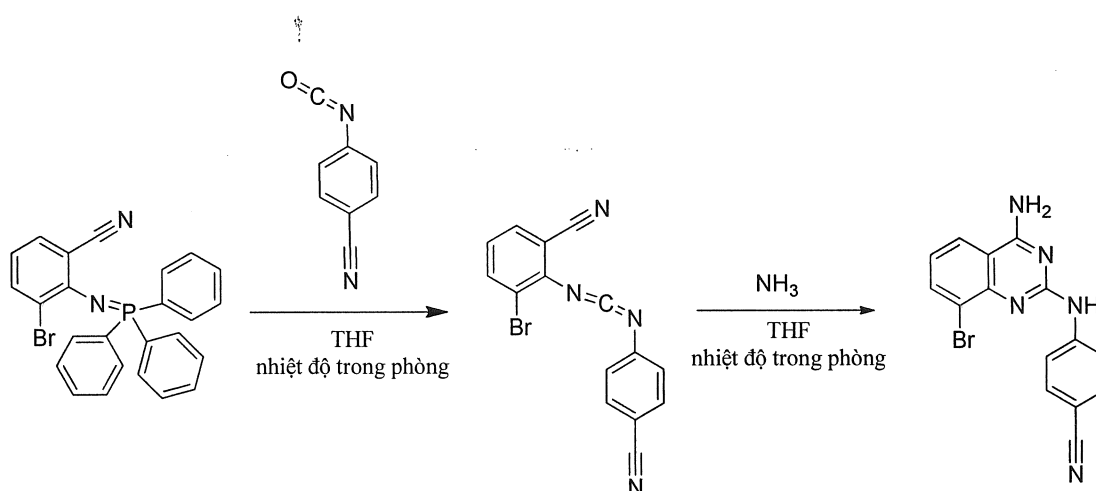
Bước 1: Tổng hợp 3-bromo-2-((triphenylphosphoranylidene)amino)benzonitril (hợp chất có công thức 43a)



Hợp chất có công thức 43a

Dung dịch chứa triphenylphosphin (10,65g, 40,6mmol) trong diclorometan (200ml) được xử lý từ từ bằng brom (6,49g, 40,6mmol) ở 0°C trong thời gian 5 phút. Tiếp đó, trietylamin (8,22g, 81,2mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung 2-amino-3-brombenzonitril (4,00g, 20,3mmol, Abblis, AB1000095). Sau đó, bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên nước và chiết hai lần bằng diclometan. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên magie sufat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được đưa vào sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 30% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 43a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 – 7,70 (m, 6H), 7,66 (dt, $J = 7,9$, 1,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 3H), 7,57 – 7,47 (m, 6H), 7,40 (dt, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (td, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H). LCMS (m/z) 457,1 [M+H], Tr = 2,99 phút (Phương pháp LCMS 2).

Bước 2: Quy trình khác tổng hợp 4-((4-amino-8-bromquinazolin-2-yl)amino)benzonitril (Hợp chất có công thức 8a)



Hợp chất có công thức 8a

4-isocyanatobenzonitril (173mg, 1,20mmol, do Sigma-Aldrich cung cấp) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 43a (500mg, 1,09mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (10ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. 2M amoniac trong isopropanol (3,3ml, 6,6mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 3 giờ, sau đó được cô xuống trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (gradient từ 0% đến 40% etyl axetat trong *iso*-hexan) để tạo ra hợp chất có công thức 8a nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). LCMS (m/z) 340,0 [M+H], Tr = 4,06 phút (Phương pháp LCMS 1).

Ví dụ sinh học

Ví dụ A

Sàng lọc hiệu suất cao đối với RT (transcriptaza ngược) kháng-HIV-1

Các hợp chất được sàng lọc trong thử nghiệm thu nhỏ về tác dụng trên tế bào hiệu suất cao đối với hoạt tính kháng HIV-1 HBX2 (loại thường) và HIV-1 transcriptaza ngược đột biến K103N và Y181C. Trong bảng 1 và bảng 2 dưới đây, “w.t.” được dùng để chỉ kết quả của các hợp chất đã được thử với dạng bình thường 1 và “w.t. thử nghiệm 2” được dùng để chỉ kết quả của các hợp chất đã được thử với dạng bình thường vào cùng ngày như thử nghiệm các hợp chất

với đột biến. Do đó, “w.t. thử nghiệm 2” được thực hiện ở cùng các điều kiện như thử nghiệm các hợp chất với đột biến và là so sánh trực tiếp với các kết quả từ thử nghiệm với đột biến.

Các dung dịch pha loãng theo bậc ở mười nồng độ của các hợp chất với khoảng bước nửa log được tạo ra trong DMSO. AZT (5 μ M) được dùng làm đối chứng tích cực và DMSO làm đối chứng âm tính. Dụng cụ đông âm học Echo được dùng để phân phối 200nl hợp chất đã được pha loãng theo bậc vào đĩa vô trùng thử nghiệm nuôi cấy mô loại 384 lỗ. Hai triệu MT-4 tế bào được ủ với từng virus trong số 3 virus ở MOI bằng 0,0005 trong các ống nghiệm nhiễm riêng loại 1ml trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Các tế bào được pha loãng trong môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI + 10% FBS) đến mật độ 50.000 tế bào/ml. Các tế bào đã bị nhiễm được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm loại 384 lỗ chứa các hợp chất đã được pha loãng theo bậc. Các đĩa thử nghiệm được ủ trong 5 ngày trong buồng ủ đã được tạo ẩm đặt ở 37°C và 5% CO₂. Để đo tác động trên tế bào của HIV, 40 μ l Cell TiterGlo được bổ sung vào từng lỗ và tín hiệu phát quang thu được được đọc bằng đầu đọc đĩa Envision (do Perkin Elmer cung cấp). Dữ liệu được chuẩn tắc hóa đối với đối chứng dương tính và đối chứng âm tính trong mỗi đĩa và được thể hiện ở dạng mức độ bảo vệ CPE theo %. Các trị số EC₅₀ được xác định là nồng độ của hợp chất mà làm giảm 50% tín hiệu phát quang, và được tính theo hồi quy phi tuyến tính bằng cách sử dụng phần mềm Pipeline Pilot bằng cách áp dụng phương trình khớp bốn thông số (Accelrys, San Diego, CA). Kết quả được bọc lộ trong Bảng 1.

Bảng 1	EC ₅₀ của MT4 (nM) kháng	EC ₅₀ của MT4 (nM) kháng			FC kháng đột biến	
Hợp chất	w.t.	w.t. thử nghiệm 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
1	3,0	6,2	8,8	17,8	1,4	2,9
2	3,7	3,6	4,0	10,9	1,1	3,0
3	NA	12,9	12,0	50,2	0,9	3,9
4	9,2	9,8	19,1	47,0	2,0	4,8
5	1,3	1,5	2,5	12,0	1,7	8,2
6	99,3	82,6	81,1	469,5	1,0	5,7
7	122,2	116,8	130,5	>500	1,1	>4,3
8	2,7	2,8	3,7	21,7	1,3	7,8
9	3,4	3,2	3,5	10,8	1,1	3,4
10	2,8	3,0	2,9	29,3	1,0	9,8

Bảng 1	EC ₅₀ của MT4 (nM) kháng	EC ₅₀ của MT4 (nM) kháng			FC kháng đột biến	
Hợp chất	w.t.	w.t. thử nghiệm 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
11	4,7	4,2	5,2	126,4	1,2	29,8
12	1,8	1,8	1,7	12,5	0,9	6,9
13	3,2	4,3	5,9	27,4	1,4	6,4
14	8,1	12,7	15,1	121,9	1,2	9,6
15	22,6	33,2	72,2	179,5	2,2	5,4
16	6,3	7,5	12,5	42,6	1,7	5,7
17	229,1	189,9	150,8	>500	0,8	>2,6
18	21,9	13,1	12,1	112,3	0,9	8,6
19	27,5	29,0	30,3	79,7	1,0	2,7
20	7,0	6,6	7,1	69,9	1,1	10,5
21	10,1	10,6	10,8	187,0	1,0	17,6
22	69,3	87,5	101,4	>500	1,2	>5,7
23	8,7	NA	NA	NA	NA	NA
24	27,8	27,8	32,5	478,5	1,2	17,2
25	39,1	28,3	44,1	159,8	1,6	5,6
26	2,7	2,0	2,4	27,2	1,2	13,5
27	6,3	3,8	5,3	399,7	1,4	105,9
28	11,4	9,1	14,3	57,2	1,6	6,3
29	22,1	18,6	33,4	>500	1,8	>26,9
30	15,9	13,0	17,0	55,6	1,3	4,3
31	10,5	8,6	17,6	432,5	2,1	50,5
32	1,9	1,3	1,5	10,5	1,2	8,3
33	2,1	1,5	3,2	12,3	2,1	7,9
34	2,4	3,0	3,2	11,3	1,0	3,7
35	12,8	16,8	16,9	38,6	1,0	2,3
36	7,7	10,5	10,1	87,3	1,0	8,3
37	4,7	6,8	7,8	22,1	1,2	3,3
38	6,0	7,9	7,0	18,6	0,9	2,4
39	5,9	8,9	12,1	27,2	1,4	3,0
40 (hỗn hợp)	6,8	9,9	16,3	36,1	1,7	3,7

Bảng 1	EC ₅₀ của MT4 (nM) kháng	EC ₅₀ của MT4 (nM) kháng			FC kháng đột biến	
Hợp chất	w.t.	w.t. thử nghiệm 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
gồm các chất đồng phân)						
41	6,3	9,5	15,7	32,8	1,6	3,4

* w.t. thử nghiệm 2 được thực hiện vào cùng ngày như các thử nghiệm với đột biến K103N và Y181C.

Sàng lọc hiệu suất cao còn được thực hiện với nevirapin (“NPV”), rilpivirin (“RPV”), và efavirenz (“EFV”). Nevirapin nhận được từ Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; danh mục #N391275). Rilpivirin nhận được từ Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, United Kingdom; danh mục #KE-0036). Efavirenz nhận được từ Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; danh mục #E425000). Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2	EC ₅₀ MT4 (nM) kháng	EC ₅₀ MT4 (nM) kháng			FC kháng đột biến	
Hợp chất	w.t.	w.t. thử nghiệm 2*	K103N	Y181C	K103N	Y181C
Nevirapin (“NPV”)	65,0	ND	ND	ND	ND	ND
Rilpivirin (“RPV”)	0,9	1,3	1,5	3,8	1,2	3,1
Efavirenz (“EFV”)	1,3	1,6	46,4	3,8	28,9	2,3

* w.t. thử nghiệm 2 được thực hiện vào cùng ngày như các thử nghiệm với đột biến K103N và Y181C.

ND: không xác định được

Cần hiểu rằng EC₅₀ có thể được đánh giá theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, các hợp chất thể hiện EC₅₀ thấp hơn khoảng 3000nM ở loại thường hoặc đột biến bất kỳ trong số các đột biến HIV RT, như đo được theo phương pháp đã bộc lộ phần thử nghiệm “sàng lọc of đột biến K103N và Y181C kháng HIV hiệu suất cao” nêu trên. Theo một phương án, các hợp chất thể hiện EC₅₀ thấp hơn khoảng 1000nM, 500nM, 400nM, 300nM, 250nM, 200nM, 100nM, 50nM, 25nM, 10nM, 5nM, hoặc 1nM ở loại thường hoặc đột biến bất kỳ trong số các đột biến HIV RT (ví dụ, K103N, Y181C).

Ví dụ B

Biên dạng nhtron đối với đột biến HIV-1 RT (Transcriptaza ngược)

Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính kháng virus đối với nhóm virus nhtron NNRTI. Nhóm 8 virus đột biến vị trí đơn tính thể hiện các chu trình hình thành tính kháng chính đối với

rilpivirin (“RPV”), efavirenz (“EFV”), và nevirapin (“NVP”), chứa cả đột biến đơn và đột biến kép trong HIV-1 transcriptaza ngược được sử dụng. Chi tiết và thông tin thêm có thể được tìm thấy trong các tài liệu: Janssen et al, *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 1901- 1909; Das et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2008, vol., 105, no. 5, 1466-1471; và Kuroda et al., *Nature Chemistry*, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559. Mức độ bảo toàn hiệu lực toàn phần kháng virus kháng đột biến K103N so với loại thường virus được đặc biệt mong muốn vì đột biến có mặt ở một nhóm nhỏ bệnh nhân điều trị đơn gian (1,4%). Các chủng HIV-1 tái tổ hợp ghi mã các đột biến transcriptaza ngược K103N, Y181C, Y188L, G190A, K103N/Y181C, L100I/Y181C, E138K hoặc E138K/M184V được thiết kế bằng cách gây đột biến điểm. Virus thường và virus đột biến được chuẩn bị bằng cách chuyển nhiễm dòng ADN bổ trợ trên cơ sở HXB2 tiền virus lây nhiễm vào các tế bào MT-2 và thu hoạch dịch nổi tế bào. các tế bào MT-2 được chuyển nhiễm với loại thường và chủng đột biến HIV-1 ở chỉ số bội nhiễm (MOI) 0,005 bằng cách trộn nhẹ trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 37°C và sau đó được bổ sung ở mật độ 16.667 tế bào vào từng lỗ trong 50µl môi trường nuôi cấy tế bào RPMI hoàn chỉnh (chứa 10% huyết thanh bào thai bò (FBS) và 10% penixilin-streptomycin) vào đĩa loại 96 lỗ chứa 50µl dịch pha loãng theo bậc 3 lần chứa các hợp chất thử nghiệm trong môi trường RPMI. Sau 5 ngày ủ ở 37°C trong buồng ủ đã được tạo ẩm với sự có mặt của 5% CO₂, 100µl chất phản ứng Cell Titer-Glo™ (do Promega Biosciences, Inc., Madison, WI cung cấp) được bổ sung vào từng lỗ và các đơn vị tương đối sáng (RLU) được đo trên đầu đọc đĩa Envision. Tác dụng trên tế bào do virus gây ra được xác định theo tỷ lệ phần trăm của số đo RLU từ các mẫu bị ức chế hoàn toàn quá trình sao chép virus sau khi trừ đi tín hiệu từ các đối chứng không được xử lý (DMSO). Trị số EC₅₀ được xác định là nồng độ của hợp chất mà làm giảm mức độ sao chép virus 50%. Phân tích dữ liệu về hoạt tính kháng virus quan sát được ở tế bào MT-2 được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm XL-fit™ (do IDBS, Guildford, Surrey, UK cung cấp) để tính EC₅₀ từ đường cong liều lượng-đáp ứng bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$y = M - \frac{(M - H) \times EC_{50}^n}{(EC_{50}^n + x^n)}$$

trong đó y = mức độ ức chế virus, x = nồng độ thuốc, M = mức độ ức chế tối đa, H = mức độ ức chế tối thiểu và n = hệ số Hill. Các trị số EC₅₀ (trung bình ± dao động chuẩn) được tính từ ít nhất ba thử nghiệm độc lập được thực hiện lặp lại ba lần. Mức độ kháng được tính theo tỷ lệ giữa

EC₅₀ trung bình đối với mỗi virus đột biến/virus thường. Kết quả được bộc lộ trên Hình 1 và trong bảng 3 và 4 dưới đây.

Bảng 3	Số lần thay đổi (FC) mức kháng sinh học hiệu suất thấp theo bảng						
Hợp chất	K103N	Y181C	L100I/Y181C	K103N/Y181C	Y188L	G190A	E138K/M184V
1	1,3	5,7	6,9	14,8	15,2	0,6	ND
2	0,9	4,0	1,6	4,1	10,0	1,6	5,0
3	1,0	3,4	1,0	3,4	13,7	ND	ND
4	1,4	4,9	5,4	12,8	16,9	ND	ND
5	1,6	15,4	18,9	208,0	174,0	ND	ND
9	1,0	5,7	4,0	14,7	11,4	ND	ND
10	0,9	11,9	3,8	19,9	53,6	ND	ND
11	2,1	154,0	85,0	157,0	161,0	ND	ND
34	1,4	3,4	1,7	12,4	18,7	ND	4,2

ND: không xác định được

Biên dạng tính kháng đối với đột biến HIV-1 RT được thực hiện với nevirapin (“NPV”), rilpivirin (“RPV”), và efavirenz (“EFV”). Nevirapin nhận được từ Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; danh mục #N391275). Rilpivirin nhận được từ Key Organics Ltd. (Camelford, Cornwall, United Kingdom; danh mục #KE-0036). Efavirenz nhận được từ Toronto Research Chemicals, Inc. (Toronto, Canada; danh mục #E425000). Các kết quả được thể hiện dưới đây trong Bảng 4.

Bảng 4	Số lần thay đổi (FC) mức kháng sinh học theo bảng hiệu suất thấp						
Hợp chất	K103N	Y181C	L100I/Y181C	K103N/Y181C	Y188L	G190A	E138K/M184V
Nevirapin (“NVP”)	87,0	>229	>229	ND	>229	183,0	ND
Rilpivirin (“RPV”)	1,0	4,6	18,1	7,7	22,8	0,8	3,0
Efavirenz (“EFV”)	48,1	3,6	>200	83,5	132,5	14,8	ND

ND: không xác định được

Ví dụ C

Thử nghiệm hERG

Tế bào:

Dòng tế bào CHO AVIVA, mà biểu hiện một cách ổn định các nguồn hERG, được sử dụng cho thử nghiệm. Các tế bào được nuôi cấy trong DMEM/F12 chứa 10% FBS, 1% penixilin/streptomycin và 500µg/ml G418. Trước khi thử nghiệm, các tế bào được gom bằng cách sử dụng Accumax (Innovative Cell Technologies).

Dung dịch:

Để ghi nhận về mặt điện sinh lý, các dung dịch dưới đây được sử dụng:

Dung dịch ngoài: 2mM CaCl₂; 2mM MgCl₂; 4mM KCl; 150mM NaCl; 10mM Glucoza; 10mM HEPES; 305mOsm đến 315mOsm; độ pH 7,4 (được điều chỉnh bằng 5M NaOH.)

Dung dịch trong: 140mM KCl; 10mM MgCl₂; 6mM EGTA; 5mM HEPES-Na; 5mM ATP-Mg; 295mOsm đến 305mOsm; độ pH 7,25 (được điều chỉnh bằng 1M KOH).

Điện sinh lý:

Việc ghi nhận đối với toàn bộ tế bào được thực hiện bằng cách sử dụng PX 7000A (do Axon Instruments cung cấp) với công nghệ SealChip™ của AVIVA. Các tế bào được kẹp điện áp với điện thế giữ -80mV. Sau đó, dòng hERG được hoạt hóa bằng bước khử phân cực đến -50mV trong thời gian 300 phần nghìn giây. Bước đầu tiên ở -50mV này được dùng làm gốc để đo pic biên độ của dòng đuôi. Tiếp theo, bước điện áp đến +20mV được áp dụng trong thời gian 5 giây để kích hoạt nguồn. Cuối cùng, bước ngược về -50mV trong thời gian 5 giây loại bỏ kích hoạt và dòng đuôi khử kích hoạt được ghi nhận.

Xử lý đối tượng thử nghiệm và các dịch pha loãng:

Tất cả các đối tượng thử được chuẩn bị từ dung dịch gốc DMSO 10mM. Dung dịch này được trộn bằng cách xử lý bằng năng lượng âm thanh trong thời gian 20 phút, tiếp theo tạo xoáy mạnh. Trước khi thử nghiệm, các hợp chất được pha loãng để thử nồng độ trong lọ thủy tinh bằng cách sử dụng dung dịch ngoài. Các dịch pha loãng được điều chế không quá 20 phút trước khi dùng.

Các quy trình điện sinh lý

Sau khi đạt được cấu hình của toàn bộ tế bào, các tế bào được theo dõi trong thời gian 90 giây để đánh giá tính ổn định và sau đó được rửa bằng dung dịch ngoài trong thời gian 66 giây. Sau đó, quy trình điện áp được áp dụng cho các tế bào 12 giây một lần trong toàn bộ quy trình. Chỉ các tế bào ổn định với các thông số ghi nhận trên ngưỡng được cho phép vào quy trình bổ sung thuốc.

Dung dịch ngoài chứa 0,1% DMSO (chất dẫn) được áp dụng đối với các tế bào để thiết lập mức gốc. Sau khi cho phép dòng ổn định trong thời gian 3 phút đến 10 phút, vật thử được áp dụng. Dung dịch đối tượng thử nghiệm được bổ sung vào các tế bào thành 4 lần bổ sung riêng rẽ. Các tế bào được giữ trong dung dịch thử nghiệm cho đến khi tác động của thử nghiệm đạt đến trạng thái ổn định, tối đa đến 12 phút. Tiếp theo, 1 μ M cisaprit (đối chứng tích cực) được bổ sung vào. Cuối cùng, rửa bằng dung dịch ngoài cho đến khi dòng khôi phục đạt đến trạng thái ổn định.

Phân tích dữ liệu

Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm DataXpress (do Axon Instruments cung cấp), Clampfit (do Axon Instruments cung cấp) và Origin (do OriginLab Corporation cung cấp). Kết quả được bộc lộ trong Bảng 5. Trị số lớn hơn trị số nêu trong Bảng 5 biểu thị nồng độ tối đa có thể đạt được trong thử nghiệm này (ví dụ, các hợp chất đạt đến giới hạn hòa tan của chúng).

Bảng 5

Hợp chất số	hERG (μ M)
2	>1
9	>3
10	>3
11	>3
12	>3
13	1,3
34	>3

Thử nghiệm hERG còn được thực hiện đối với rilpivirin (“RPV”). Kết quả là 0,5 μ M.

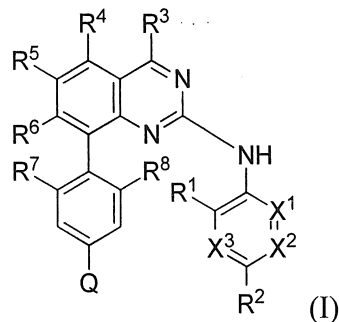
Các đáp ứng dược học cụ thể quan sát được có thể thay đổi theo và tùy theo hoạt chất cụ thể được chọn hoặc tùy theo liệu có các chất mang dược lý hay không, cũng như loại bào chế và cách dùng được áp dụng, và các dao động mong đợi hoặc các khác biệt về kết quả được dự tính theo thực tiễn.

Các ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này mô tả quy trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế cũng như các chất trung gian được dùng để điều chế các hợp chất. Cần hiểu rằng các bước riêng rẽ được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp. Cũng cần phải hiểu rằng các mẻ hợp chất riêng rẽ có thể được kết hợp và sau đó được đưa đến bước tổng hợp tiếp theo.

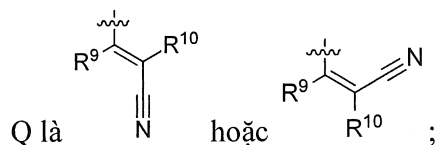
Tất cả các tài liệu viện dẫn, kể cả các tài liệu công bố, bằng độc quyền sáng chế, và các tài liệu sáng chế được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, như thể từng tài liệu đó được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Sáng chế đề xuất các phương án khác nhau và các kỹ thuật. Tuy nhiên, cần hiểu rằng các biến đổi và cải biến có thể được tạo ra đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:



X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc C(R^{11}), với điều kiện rằng nhiều nhất 2 trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N;

R^1 là -H, -CN, -OR^a, -C(O)OR^a, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là -H, -CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^3 là -H, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^4 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, và C₁₋₆ heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R¹², mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^5 là -H, -OR^a, halogen, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -NHC(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -CH₂C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, trong đó từng nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋

$_{10}$ xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^6 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-CH_2C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là -H, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{10} là -H, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^{11} độc lập là -H, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^{12} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, hoặc $-NO_2$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, và heteroxycyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn từ các nhóm halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, và $-NO_2$, mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là -H, $-NH_2$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{13} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau; hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có tạo ra 5 đến 10 cạnh; và

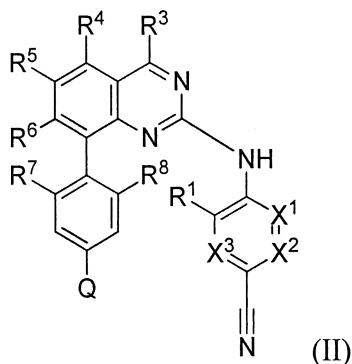
mỗi nhóm R^{13} độc lập là -CN, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh,

hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó.

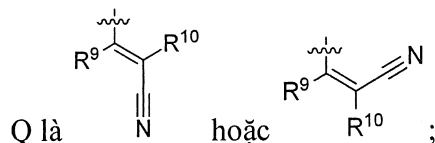
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là -H, -CN, $-OR^a$, hoặc C_{1-6} alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là -CN.

4. Hợp chất có công thức (II):



trong đó :



X^1 , X^2 , và X^3 độc lập là N hoặc $C(R^{11})$, với điều kiện rằng nhiều nhất 2 trong số X^1 , X^2 , và X^3 là N;

R^1 là -H, -CN, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^3 là -H, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^4 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^5 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^6 là -H, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} heteroalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là -H hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{10} là -H hoặc C_{1-6} alkyl trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^{11} độc lập là -H, $-CN$, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, halogen, hoặc C_{1-6} alkyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{12} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^{12} độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-SR^a$, $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, hoặc $-NO_2$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, và heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn từ các nhóm halogen, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S-$

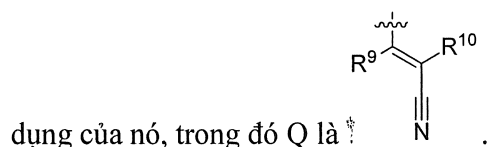
R^a , $-S(O)_{1-2}R^a$, $-S(O)_2F$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, và $-NO_2$, mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là $-H$, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{13} , mà các nhóm này có thể là giống nhau hoặc khác nhau; hoặc R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có tạo ra 5 đến 10 cạnh; và

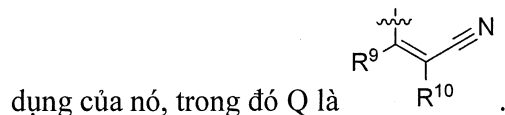
mỗi nhóm R^{13} độc lập là $-CN$, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-6} heteroalkyl, hoặc heteroxyclyl có từ 5 đến 10 cạnh,

hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được



6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được



7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 , X^2 , và X^3 từng nhóm là CH .

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là N ; X^2 là CH ; và X^3 là CH .

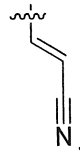
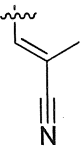
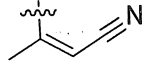
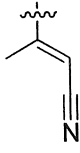
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 , X^2 , và X^3 là $C(R^{11})$; mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ $-H$, $-CN$, $-OR^a$, halogen, và C_{1-6} alkyl; và R^1 được chọn từ $-H$, $-CN$, $-OR^a$, halogen, và C_{1-6} alkyl.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 , X^2 , và X^3 là $C(R^{11})$; mỗi nhóm R^{11} là $-H$; và R^1 là $-H$.

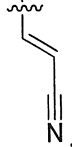
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-H$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} heteroalkyl.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-H$, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, hoặc $-NHC(O)NR^aR^b$.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-NH_2$ hoặc $-OH$.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-NH_2$.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là $-OH$.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl.
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó hai nhóm trong số R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$ và một trong số R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl.
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó hai nhóm trong số R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$ và một trong số R^4 , R^5 , và R^6 là $-H$, $-OR^a$, halogen, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, hoặc C_{1-6} alkyl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là -H.
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 , R^5 , và R^6 là -H.
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$.
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, hoặc $-NO_2$.
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 và R^8 là giống nhau và được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, halogen, $-OR^a$, $-CN$, và $-NO_2$.
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 và R^8 là giống nhau và được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen, và $-OR^a$.
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 và R^8 là C_{1-6} alkyl.
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 và R^8 là methyl.
29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^9 là -H hoặc C_{1-6} alkyl.
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{10} là -H hoặc C_{1-6} alkyl.
31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^9 là -H hoặc C_{1-6} alkyl; và R^{10} là -H hoặc C_{1-6} alkyl.
32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^9 và R^{10} là -H.

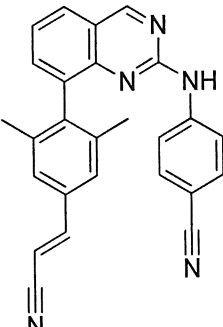
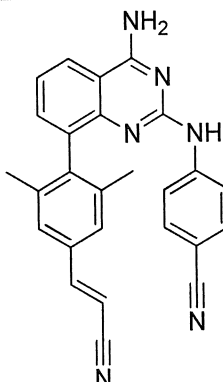
33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, hoặc chất hồ biến hoặc muối được

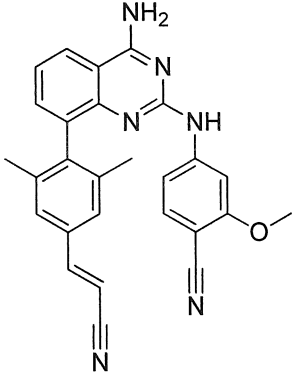
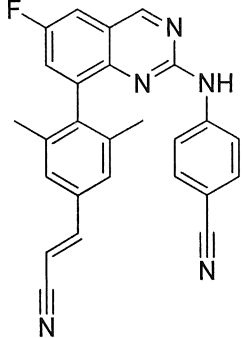
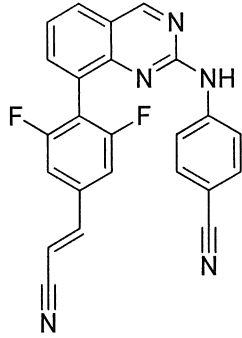
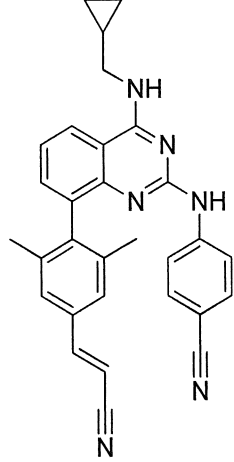
dụng của nó, Q được chọn từ , , , và .

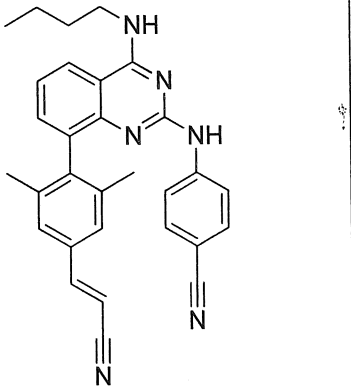
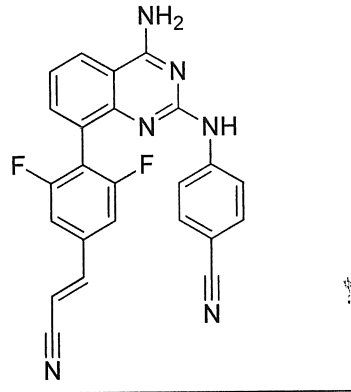
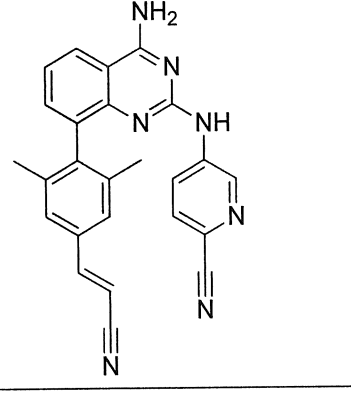
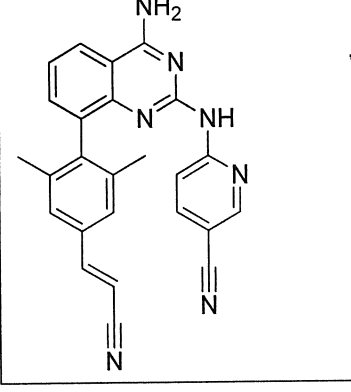
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, hoặc chất hồ biến hoặc muối được

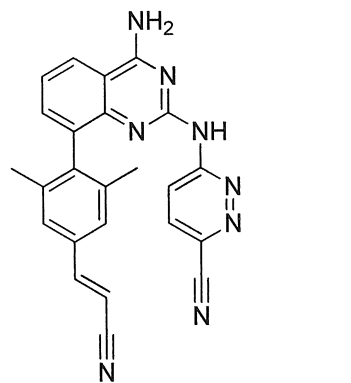
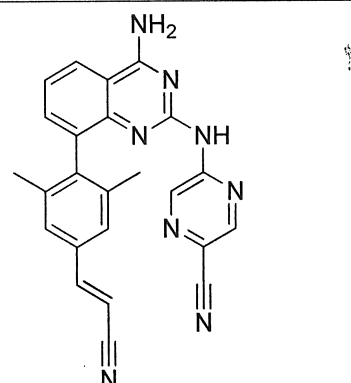
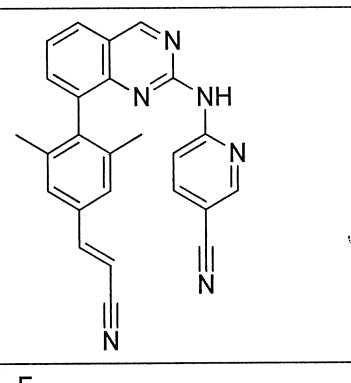
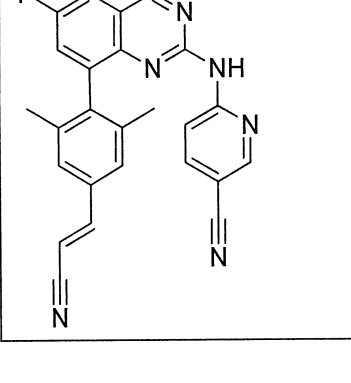
dụng của nó, trong đó Q là .

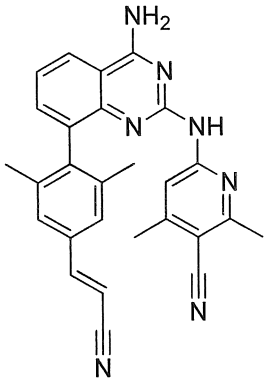
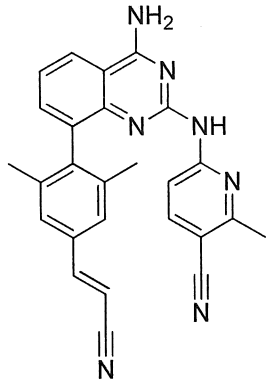
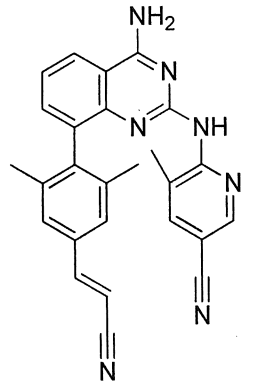
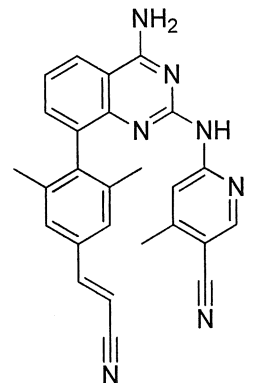
35. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

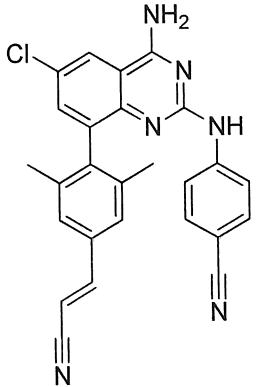
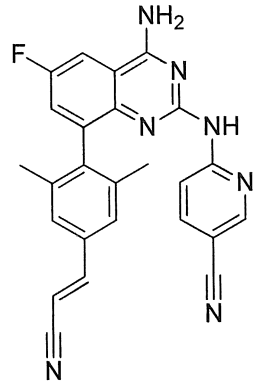
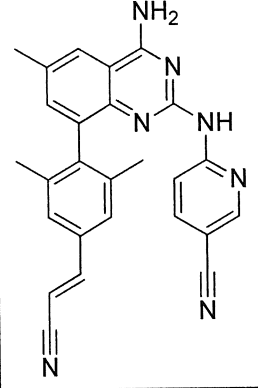
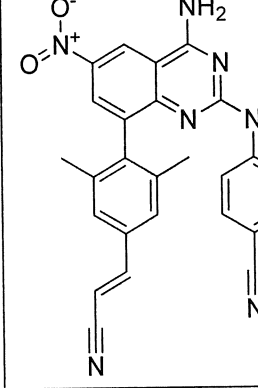
Cấu trúc	Hợp chất số
	1;
	2;

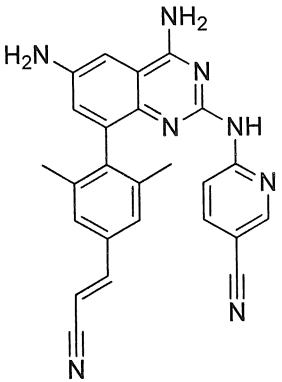
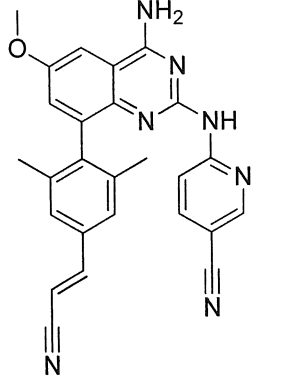
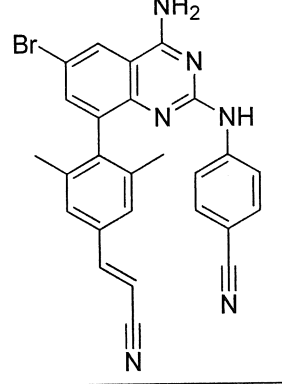
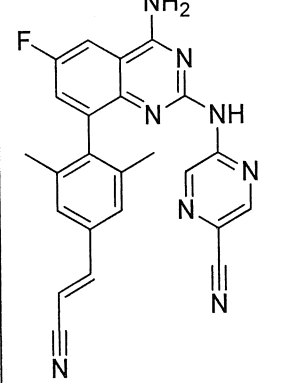
	3;
	4;
	5;
	6;

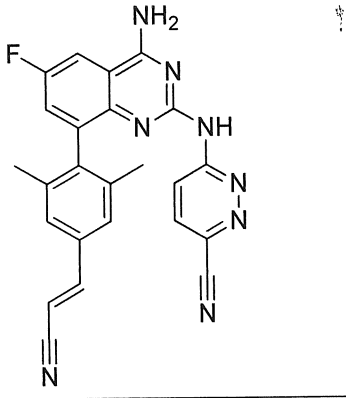
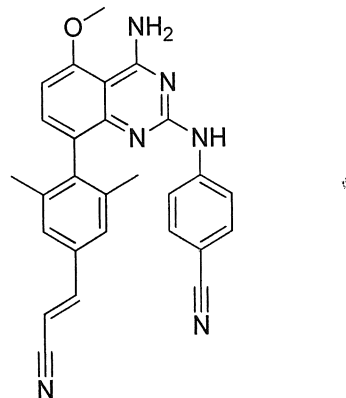
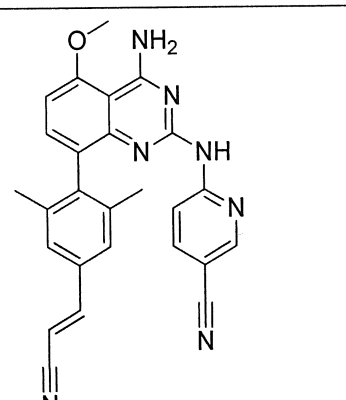
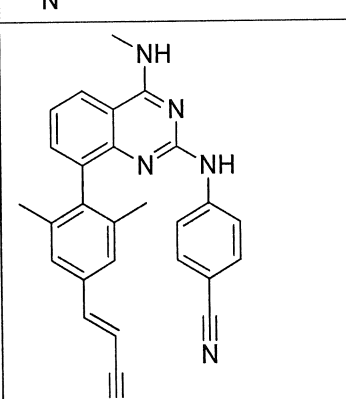
	7;
	8;
	9;
	10;

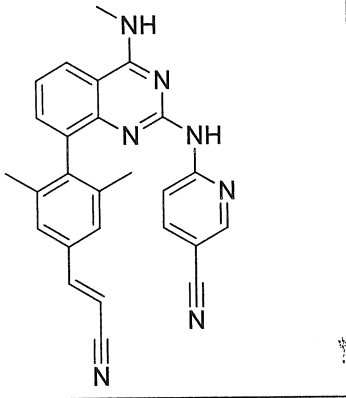
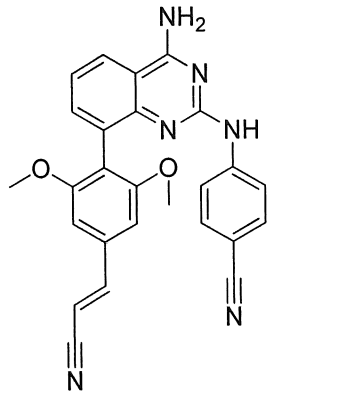
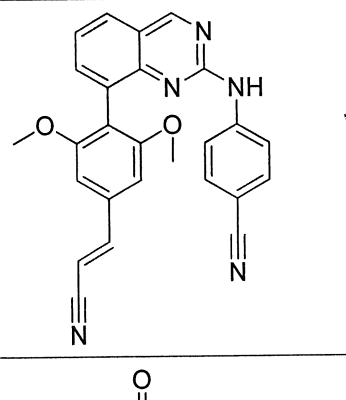
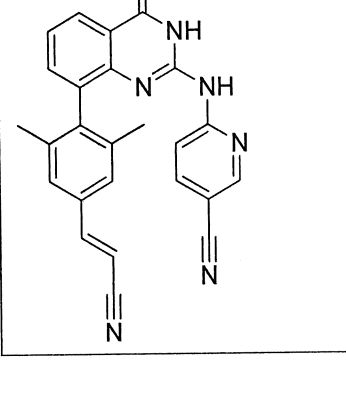
	11;
	12;
	13;
	14;

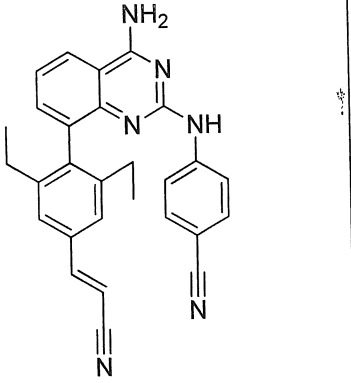
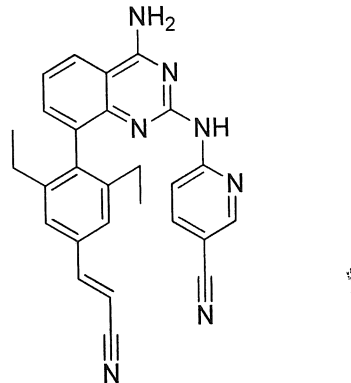
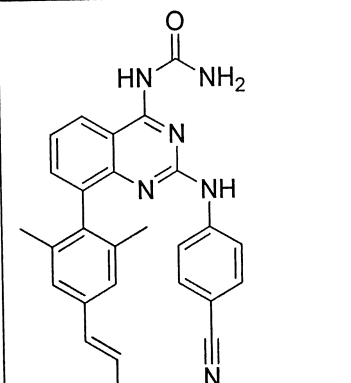
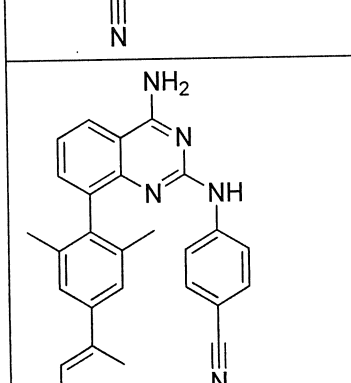
	15;
	16;
	17;
	18;

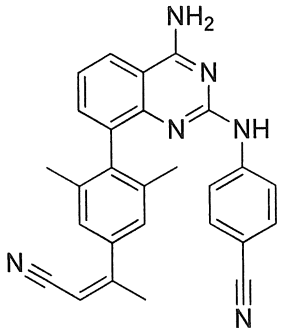
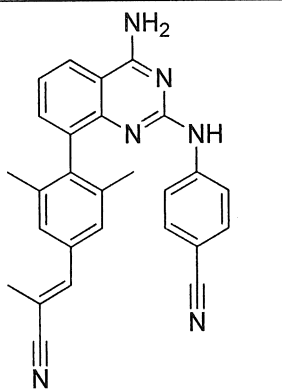
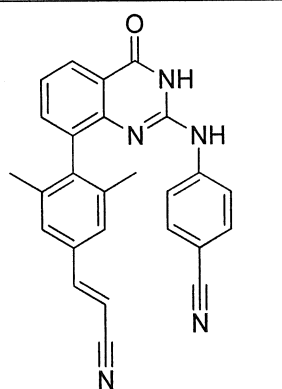
	19;
	20;
	21;
	22;

	23;
	24;
	25;
	26;

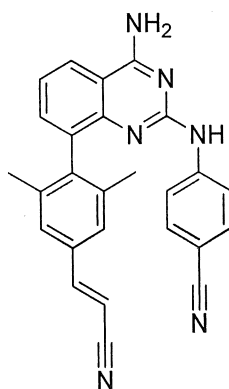
	27;
	28;
	29;
	30;

	31;
	32;
	33;
	34;

	35;
	36;
	37;
	38;

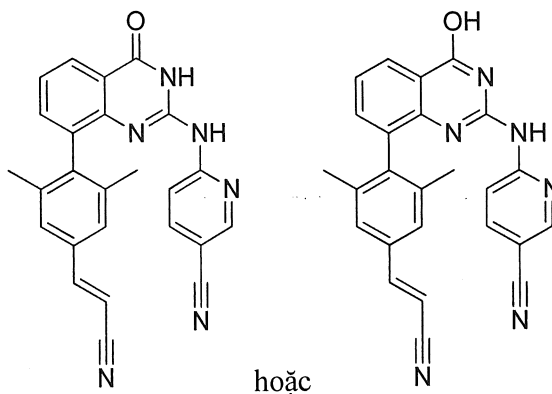
	39;
	40; và
	41.

36. Hợp chất có công thức sau:



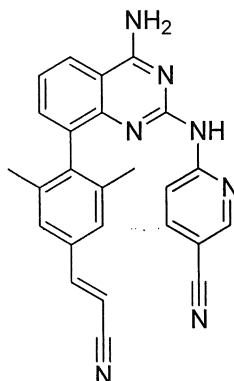
hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó.

37. Hợp chất có công thức:



hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó.

38. Hợp chất có công thức:



hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó.

39. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

40. Dược phẩm theo điểm 39, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dùng để điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất ức chế HIV proteaza, các chất ức chế transcriptaza ngược không là nucleosit của HIV, các chất ức chế của transcriptaza ngược là nucleosit của HIV, các chất ức chế transcriptaza ngược là nucleotit của HIV, các chất ức chế HIV integraza, các chất ức chế gp41, các chất ức chế CXCR4, các chất ức chế gp120, các chất ức chế CCR5, các chất ức chế polyme hóa capsid, và các thuốc khác để điều trị bệnh do HIV gây ra, và tổ hợp của chúng.

41. Kit chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38, hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó.

42. Vật phẩm chứa liều lượng đơn vị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 38 hoặc chất hồ biến hoặc muối được dụng của nó.

HÌNH 1

Biên dạng kháng

