



(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)



1-0036077

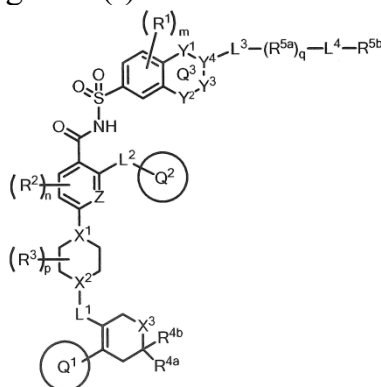
(51)⁷ C07D 471/04; C07D 471/14; A61K
31/437; A61P 35/00

(13) B

- (21) 1-2019-06159 (22) 17/04/2018
(86) PCT/CN2018/083268 17/04/2018 (87) WO2018/192462 25/10/2018
(30) 62/486,965 18/04/2017 US; 62/572,417 14/10/2017 US
(45) 26/06/2023 423 (43) 30/01/2020 382A
(73) 1. SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
Room 512, Building A, No. 1289 Yishan Road, Shanghai 200233, China
2. FOCHON PHARMACEUTICALS, LTD. (CN)
No. 565, Tushan Road, Nan'an District, Chongqing 400061, China
(72) LIU, Hongbin (CN); RONG, Yue (CN); ZHANG, Huajie (CN); CHEN, Zhifang
(CN); TAN, Rui (CN); HE, Chengxi (CN); LI, Zhifu (CN); ZHOU, Zuwen (CN);
TAN, Haohan (CN); RAN, Kai (CN); WANG, Xianlong (CN); ZOU, Zongyao (CN);
JIANG, Lihua (CN); LIU, Yanxin (CN); ZHAO, Xingdong (CN); WANG, Weibo
(US); FU, Jiemin (CN).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT GÂY RA SỰ CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất, là chất ức chế u limphô tế bào B-2 (B-cell
lymphoma-2 - Bcl-2), có công thức (I)



(I)

trong đó L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , m , n , p , và q là như được định nghĩa trong phần mô tả, và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất nhất định hoặc các muối được dụng của chúng mà có thể ức chế các protein họ Bcl-2 chống sự chết tế bào theo chương trình và có thể hữu ích để điều trị các bệnh tăng sinh cao bất thường như bệnh ung thư và bệnh viêm, hoặc các bệnh miễn dịch và tự miễn.

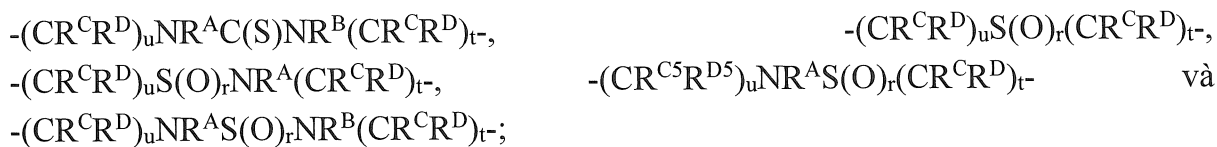
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh tăng sinh cao bất thường như bệnh ung thư và bệnh viêm đang thu hút cộng đồng khoa học để tạo ra các lợi ích trị liệu. Về mặt này, các nỗ lực đã được thực hiện để nhận diện và hướng đích các cơ chế cụ thể mà đóng vai trò trong việc tăng sinh bệnh.

Các tương tác protein-protein (protein-protein interactions - PPIs) kiểm soát nhiều quá trình sinh học, như sự tăng sinh tế bào, sự sinh trưởng, sự biệt hóa, sự truyền tín hiệu và sự chết tế bào theo chương trình. Sự điều hòa bất thường của PPIs dẫn đến các bệnh khác nhau. Do đó, PPIs tiêu biểu cho nhóm các đích phân tử quan trọng đối với các phép trị liệu mới cho người.

Họ u limphô tế bào B-2 (B-cell lymphoma-2 - Bcl-2) của các protein là trung tâm cho sự điều hòa sự chết tế bào theo chương trình, mà là sống còn đối với sự phát triển mô thích hợp và sự nội cân bằng tế bào. Sự chết tế bào theo chương trình xảy ra thông qua sự hoạt hóa của hai quá trình khác nhau. Quá trình bên ngoài, được kích hoạt bằng cách hoạt hóa quá trình bên trong liên quan đến các thành viên của họ Bcl-2 của các protein. Protein họ Bcl-2 bao gồm các protein chống sự chết tế bào theo chương trình, như Bcl-2, Bcl-X_L và Mcl-1, và các protein tiền gây chết tế bào theo chương trình, bao gồm Bid, Bim, Bad, Bak và Bax.

Các thành viên họ Bcl-2 chống sự chết tế bào theo chương trình thường được phát hiện là điều chỉnh tăng trong các bệnh ung thư và có liên quan đến giai đoạn của bệnh và tiên lượng bệnh. Do đó, các protein Bcl-2 được nghiên cứu làm đích thuốc trị liệu tiềm năng mà bao gồm, ví dụ, Bcl-2 và Bcl-X_L. Sự biểu hiện của các protein Bcl-2 là dấu hiệu chỉ báo độc lập của tiên lượng bệnh kém trong các khối u bao gồm bệnh bạch cầu limphô mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer - SCLC). Trong các khối u khác như bệnh ung thư kết-trực tràng, sự biểu hiện Bcl-X_L liên quan đến cấp độ và giai



Q^1 và Q^2 độc lập được chọn từ aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{X} ;

Q^3 được chọn từ aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{X} ;

khi Q^3 là C_{3-10} xycloalkyl, Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập được chọn từ $(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_o$, trong đó xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^{X} ;

khi Q^3 là heteroaryl, Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập được chọn từ liên kết, C, N, O và S, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ R^{X} ;

khi Q^3 là heteroxyclyl, Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập được chọn từ $(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_o$, N, O và S, trong đó heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^{X} ;

X^1 và X^2 độc lập được chọn từ C và N;

X^3 được chọn từ $\text{CR}^{4c}\text{R}^{4d}$ và O;

Y^4 được chọn từ C và N;

Z được chọn từ C và N;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B1}})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E1}})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$ và $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A1}})(\text{OR}^{\text{B1}})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^{X} ;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{OR}^{\text{A2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$,

-C(=NR^{E2})R^{A2}, -C(=N-OR^{B2})R^{A2}, -C(O)OR^{A2}, -OC(O)R^{A2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -S(O)_rR^{A2}, -S(O)(=NR^{E2})R^{B2}, -N=S(O)R^{A2}R^{B2}, -S(O)₂OR^{A2}, -OS(O)₂R^{A2}, -NR^{A2}S(O)_rR^{B2}, -NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}, -S(O)_rNR^{A2}R^{B2}, -S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}S(O)₂NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -P(O)R^{A2}R^{B2} và -P(O)(OR^{A2})(OR^{B2}), trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

mỗi R³ độc lập được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, CN, NO₂, -NR^{A3}R^{B3}, -OR^{A3}, -C(O)R^{A3}, -C(=NR^{E3})R^{A3}, -C(=N-OR^{B3})R^{A3}, -C(O)OR^{A3}, -OC(O)R^{A3}, -C(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(O)R^{B3}, -C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}, -OC(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(O)OR^{B3}, -NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -S(O)_rR^{A3}, -S(O)(=NR^{E3})R^{B3}, -N=S(O)R^{A3}R^{B3}, -S(O)₂OR^{A3}, -OS(O)₂R^{A3}, -NR^{A3}S(O)_rR^{B3}, -NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}, -S(O)_rNR^{A3}R^{B3}, -S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -P(O)R^{A3}R^{B3} và -P(O)(OR^{A3})(OR^{B3}), trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} và R^{4d} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, CN, NO₂, -NR^{A4}R^{B4}, -OR^{A4}, -C(O)R^{A4}, -C(=NR^{E4})R^{A4}, -C(=N-OR^{B4})R^{A4}, -C(O)OR^{A4}, -OC(O)R^{A4}, -C(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(O)R^{B4}, -C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}, -OC(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(O)OR^{B4}, -NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -S(O)_rR^{A4}, -S(O)(=NR^{E4})R^{B4}, -N=S(O)R^{A4}R^{B4}, -S(O)₂OR^{A4}, -OS(O)₂R^{A4}, -NR^{A4}S(O)_rR^{B4}, -NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}, -S(O)_rNR^{A4}R^{B4}, -S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}S(O)₂NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -P(O)R^{A4}R^{B4} và -P(O)(OR^{A4})(OR^{B4}), trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

hoặc “R^{4a} và R^{4b}” hoặc “R^{4c} và R^{4d}” cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3-7 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ, và phospho, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X;

mỗi R^{5a} độc lập được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-

C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X;

R^{5b} được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, CN, NO₂, -NR^{A5}R^{B5}, -OR^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(=NR^{E5})R^{A5}, -C(=N-OR^{B5})R^{A5}, -C(O)OR^{A5}, -OC(O)R^{A5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}, -OC(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(O)OR^{B5}, -NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}, -S(O)_rR^{A5}, -S(O)(=NR^{E5})R^{B5}, -N=S(O)R^{A5}R^{B5}, -S(O)₂OR^{A5}, -OS(O)₂R^{A5}, -NR^{A5}S(O)_rR^{B5}, -NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}, -S(O)_rNR^{A5}R^{B5}, -S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}S(O)₂NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}, -P(O)R^{A5}R^{B5} và -P(O)(OR^{A5})(OR^{B5}), trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X;

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, CN, NO₂, -NR^{A6}R^{B6}, -OR^{A6}, -C(O)R^{A6}, -C(=NR^{E6})R^{A6}, -C(=N-OR^{B6})R^{A6}, -C(O)OR^{A6}, -OC(O)R^{A6}, -C(O)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(O)R^{B6}, -C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}, -OC(O)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(O)OR^{B6}, -NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -S(O)_rR^{A6}, -S(O)(=NR^{E6})R^{B6}, -N=S(O)R^{A6}R^{B6}, -S(O)₂OR^{A6}, -OS(O)₂R^{A6}, -NR^{A6}S(O)_rR^{B6}, -NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}, -S(O)_rNR^{A6}R^{B6}, -S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}S(O)₂NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -P(O)R^{A6}R^{B6} và -P(O)(OR^{A6})(OR^{B6}), trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X;

hoặc R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3-7 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ, và phospho, và tùy ý được thể bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X;

mỗi R^A, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^B, R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5} và R^{B6} độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X;

hoặc mỗi “R^A và R^B”, “R^{A1} và R^{B1}”, “R^{A2} và R^{B2}”, “R^{A3} và R^{B3}”, “R^{A4} và R^{B4}”, “R^{A5} và R^{B5}” và “R^{A6} và R^{B6}” cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị

vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X ;

mỗi R^C và R^D độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X ;

hoặc R^C và R^D cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X ;

mỗi R^E , R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} , R^{E5} và R^{E6} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $-S(O)_rR^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ và $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y ;

mỗi R^X độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, halogen, CN, NO_2 , $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ và $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y ;

mỗi R^{a1} và mỗi R^{b1} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được

thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^Y ;

hoặc R^{a1} và R^{b1} cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thể bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^Y ;

mỗi R^{c1} và mỗi R^{d1} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^Y ;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thể bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^Y ;

mỗi R^{e1} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_tR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_tNR^{a2}R^{b2}$ và $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

mỗi R^Y độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, halogen, CN, NO_2 , $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a1}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_tR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_tR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ và $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino và di(C_{1-10} alkyl)amino;

mỗi R^{a2} và mỗi R^{b2} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, di(C_{1-10}

alkyl)amino, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkylthio, xycloalkylthio, alkylamino, xycloalkylamino, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ halogen, CN, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, OH, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino và di(C_{1-10} alkyl)amino;

hoặc R^{a2} và R^{b2} cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thể bởi 1 hoặc 2 phần tử thể, độc lập được chọn từ halogen, CN, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, OH, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino và di(C_{1-10} alkyl)amino;

mỗi R^{c2} và mỗi R^{d2} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino, di(C_{1-10} alkyl)amino, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkylthio, xycloalkylthio, alkylamino, xycloalkylamino, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ halogen, CN, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, OH, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino và di(C_{1-10} alkyl)amino;

hoặc R^{e2} và R^{d2} cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thể bởi 1 hoặc 2 phần tử thể, độc lập được chọn từ halogen, CN, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, OH, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, C_{1-10} alkylthio, C_{3-10} xycloalkylthio, amino, C_{1-10} alkylamino, C_{3-10} xycloalkylamino và di(C_{1-10} alkyl)amino;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ hydro, CN, NO_2 , C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-10} alkoxy, C_{3-10} xycloalkoxy, $-C(O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(O)C_{3-10}$ xycloalkyl, $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl, $-C(O)OC_{3-10}$ xycloalkyl, $-C(O)N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-C(O)N(C_{3-10} \text{ xycloalkyl})_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-S(O)_2C_{3-10}$ xycloalkyl, $-S(O)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ và $-S(O)_2N(C_{3-10} \text{ xycloalkyl})_2$;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

n được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

được chọn từ 0, 1 và 2;

p được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4;

q được chọn từ 0 và 1;

mỗi r độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

mỗi t độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4;

mỗi u độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng.

Bản mô tả này mô tả phương pháp điều biến Bcl-2, bao gồm việc cho hệ hoặc đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó hoặc được phẩm chứa nó với lượng có hiệu quả trị liệu, nhờ đó điều biến Bcl-2 này.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp điều trị, cải thiện hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh mà đáp ứng với sự ức chế Bcl-2 bao gồm việc cho hệ hoặc đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó hoặc được phẩm chứa nó với lượng có hiệu quả, và tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai, nhờ đó điều trị tình trạng bệnh này.

Bản mô tả này cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc dùng để điều trị tình trạng bệnh qua trung gian Bcl-2. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với chất trị liệu thứ hai để điều trị tình trạng bệnh qua trung gian Bcl-2.

Theo cách khác, được bộc lộ là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để điều trị tình trạng bệnh qua trung gian Bcl-2.

Cụ thể, tình trạng bệnh trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tự miễn, bệnh do ghép cơ quan, bệnh nhiễm trùng hoặc rối loạn tăng sinh tế bào.

Ngoài ra, bản mô tả này mô tả phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh tế bào, bao gồm việc cho hệ hoặc đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó hoặc được phẩm chứa nó với lượng có hiệu quả, và tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai, nhờ đó điều trị tình trạng bệnh này.

Bản mô tả này cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc dùng để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào. Trong các ví dụ cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với chất hóa trị liệu để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào.

Cụ thể, rối loạn tăng sinh tế bào được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u limphô, sarcoma xương, u melanin, hoặc khối u vú, thận, tuyến tiền liệt, đại trực tràng, tuyến giáp, buồng trứng, tụy, tế bào thần kinh, phổi, tử cung hoặc khối u dạ dày-ruột.

Trong các phương pháp nêu trên để sử dụng các hợp chất theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó có thể được dùng cho hệ bao gồm các tế bào hoặc các mô, hoặc cho đối tượng bao gồm đối tượng động vật có vú như đối tượng người hoặc động vật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một số thuật ngữ

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của đối tượng được yêu cầu bảo hộ. Tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent, các tài liệu được công bố được đề cập trong toàn bộ bản mô tả này, trừ khi được lưu ý khác, được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp mà có nhiều định nghĩa đối với các thuật ngữ trong bản mô tả này, thì định nghĩa ở phần này chiếm ưu thế.

Cần phải hiểu rằng phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ được nêu làm ví dụ và để giải thích chứ không giới hạn đối tượng bất kỳ được yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả này, việc sử dụng dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác. Cần phải lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả này và yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít "một" ("a," "an," và "the" trong bản mô tả tiếng anh) bao gồm các từ ngữ ám chỉ cả dạng số nhiều trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác. Cũng cần phải lưu ý rằng việc sử dụng "hoặc" có nghĩa là "và/hoặc" trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ "kể cả" cũng như các dạng khác, như "gồm có", "tính đến", và "được gồm có" là không mang tính hạn chế. Tương tự như vậy, việc sử dụng thuật ngữ "gồm" cũng như các dạng khác, như "bao gồm", "bao gồm có", và "được bao gồm" là không mang tính hạn chế.

Định nghĩa của các thuật ngữ hóa học chuẩn có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo, bao gồm Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các phương pháp khối phổ thông thường, NMR, HPLC, quang phổ học và dược lý IR và UV/Vis, trong phạm vi hiểu biết trong lĩnh vực này được sử dụng. Trừ khi các định nghĩa cụ thể được đưa ra, danh pháp được sử dụng liên quan đến, và các quy trình và kỹ thuật thí nghiệm của, hóa học phân tích, hóa hữu cơ tổng hợp, và hóa y học và dược học được mô tả trong bản mô tả này là đã biết trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật chuẩn có thể được sử dụng để tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, pha chế được, bào chế, và phân phối, và điều trị cho các bệnh nhân. Các phản ứng và các kỹ thuật tinh chế có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng các kit tiêu chuẩn kỹ thuật của nhà sản xuất hoặc dưới dạng được thực hiện phổ biến trong lĩnh vực này hoặc như được mô tả trong bản mô tả này. Các kỹ thuật và các quy trình nêu trên nói chung có thể được thực hiện với các

phương pháp thông thường đã được biết rõ trong lĩnh vực này và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung khác nhau và cụ thể hơn mà được trích dẫn và được bàn luận trong toàn bộ bản mô tả này. Trong toàn bộ bản mô tả này, các nhóm và các phần tử thể của chúng có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Khi các nhóm phần tử thể được xác định bằng các công thức hóa học thông thường của chúng, được viết từ trái sang phải, chúng bao hàm một cách tương đương các phần tử thể giống nhau về mặt hóa học mà sẽ thu được từ việc viết cấu trúc từ phải sang trái. Để làm ví dụ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, CH_2O tương đương với OCH_2 .

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và được thay thế bằng phần tử thể. Cần phải hiểu rằng sự thay thế ở nguyên tử đã cho bị giới hạn bởi hóa trị. Trong toàn bộ các định nghĩa, thuật ngữ " C_{i-j} " chỉ khoảng mà bao gồm các điểm đầu mút, trong đó i và j là các số nguyên và chỉ số lượng cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4} , C_{1-10} , C_{3-10} , và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkyl", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch nhánh lẫn mạch thẳng có số nguyên tử cacbon đã định. Trừ khi có quy định khác, "alkyl" được dùng để chỉ C_{1-10} alkyl. Ví dụ, C_{1-6} , như trong " C_{1-6} alkyl" được định nghĩa là bao gồm các nhóm có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 cacbon sắp xếp theo mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ, " C_{1-8} alkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, và octyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hệ vòng hydrocacbon có một vòng hoặc được bắc cầu. Xycloalkyl một vòng là hệ vòng cacbon chứa ba đến mười nguyên tử cacbon, không nguyên tử khác loại và không liên kết đôi. Các ví dụ về hệ vòng có một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Vòng có một vòng có thể chứa một hoặc hai cầu nối alkylen, mỗi cầu nối được cấu thành từ một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi cầu nối liên kết với hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Các ví dụ đại diện về hệ vòng xycloalkyl được bắc cầu như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.2]nonan, bixyclo[3.3.1]nonan, bixyclo[4.2.1]nonan, trixyclo[3.3.1.03,7]nonan và trixyclo[3.3.1.13,7]decan (adamantan). Xycloalkyl một vòng và được bắc cầu có thể được gắn vào gốc phân tử bố mẹ thông qua nguyên tử có thể được thế bất kỳ được chứa trong hệ vòng này.

Thuật ngữ "alkenyl", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon không thơm, mạch thẳng, nhánh hoặc vòng, chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon với cacbon. Theo một số phương án, một liên kết đôi cacbon với cacbon có mặt, và lên đến bốn liên kết đôi cacbon-cacbon

không thơm có thể có mặt. Do đó, "C₂₋₆ alkenyl" có nghĩa là gốc alkenyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, 2-metylbutenyl và xyclohexenyl. Phần thẳng, nhánh hoặc vòng của nhóm alkenyl có thể chứa các liên kết đôi và có thể được thế nếu nhóm alkenyl được thế được chỉ ra.

Thuật ngữ "alkynyl", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, nhánh hoặc vòng, chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon với cacbon. Theo một số phương án, lên đến ba liên kết ba cacbon-cacbon có thể có mặt. Do đó, "C₂₋₆ alkynyl" có nghĩa là gốc alkynyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propynyl, butynyl, và 3-metylbutynyl. Phần thẳng, nhánh hoặc vòng của nhóm alkynyl có thể chứa các liên kết ba và có thể được thế nếu nhóm alkynyl được thế được chỉ ra.

Thuật ngữ "halogen" (hoặc "halo") được dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ "alkoxy", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc alkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử oxy. Điểm gắn của gốc alkoxy vào phân tử là thông qua nguyên tử oxy. Gốc alkoxy có thể được minh họa dưới dạng -O-alkyl. Thuật ngữ "C₁₋₁₀ alkoxy" được dùng để chỉ gốc alkoxy chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các gốc mạch thẳng hoặc nhánh. Các nhóm alkoxy, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkoxy", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc xycloalkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử oxy. Điểm gắn của gốc xycloalkoxy vào phân tử là thông qua nguyên tử oxy. Gốc xycloalkoxy có thể được minh họa dưới dạng -O-xycloalkyl. "C₃₋₁₀ xycloalkoxy" được dùng để chỉ gốc xycloalkoxy chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkoxy, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylthio", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc alkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử lưu huỳnh. Điểm gắn của gốc alkylthio vào phân tử là thông qua nguyên tử lưu huỳnh. Gốc alkylthio có thể được minh họa dưới dạng -S-alkyl. Thuật ngữ "C₁₋₁₀ alkylthio" được dùng để chỉ gốc alkylthio chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các gốc mạch thẳng hoặc nhánh. Các nhóm alkylthio, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, hexylthio, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkylthio", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc xycloalkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử lưu huỳnh. Điểm gắn của gốc xycloalkylthio vào phân tử là thông qua nguyên tử lưu huỳnh. Gốc

xycloalkylthio có thể được minh họa dưới dạng -S-xycloalkyl. "C₃₋₁₀ xycloalkylthio" được dùng để chỉ gốc xycloalkylthio chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkylthio, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropylthio, xyclobutylthio, xyclohexylthio, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylamino", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc alkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử nitơ. Điểm gắn của gốc alkylamino vào phân tử là thông qua nguyên tử nitơ. Gốc alkylamino có thể được minh họa dưới dạng -NH(alkyl). Thuật ngữ "C₁₋₁₀ alkylamino" được dùng để chỉ gốc alkylamino chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các gốc mạch thẳng hoặc nhánh. Các nhóm alkylamino, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, hexylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkylamino", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc xycloalkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử nitơ. Điểm gắn của gốc xycloalkylamino vào phân tử là thông qua nguyên tử nitơ. Gốc xycloalkylamino có thể được minh họa dưới dạng -NH(xycloalkyl). "C₃₋₁₀ xycloalkylamino" được dùng để chỉ gốc xycloalkylamino chứa từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkylamino, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropylamino, xyclobutylamino, xyclohexylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "di(alkyl)amino", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hai gốc alkyl mà được liên kết đơn với nguyên tử nitơ. Điểm gắn của gốc di(alkyl)amino vào phân tử là thông qua nguyên tử nitơ. Gốc di(alkyl)amino có thể được minh họa dưới dạng -N(alkyl)₂. Thuật ngữ "di(C₁₋₁₀ alkyl)amino" được dùng để chỉ gốc di(C₁₋₁₀ alkyl)amino trong đó các gốc alkyl độc lập với nhau chứa từ một đến mười nguyên tử cacbon, có các gốc mạch thẳng hoặc nhánh.

Thuật ngữ "aryl", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, bao hàm: các vòng thơm vòng cacbon có 5 và 6 cạnh, ví dụ, benzen; hệ vòng có hai vòng trong đó ít nhất một vòng là vòng cacbon và thơm, ví dụ, naphtalen, indan, và 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolin; và hệ vòng có ba vòng trong đó ít nhất một vòng là vòng cacbon và thơm, ví dụ, floren. Trong các trường hợp mà phần tử thế aryl là hai vòng hoặc ba vòng và ít nhất một vòng là không thơm, thì cần phải hiểu rằng việc gắn là thông qua vòng thơm.

Ví dụ, aryl bao gồm các vòng thơm vòng cacbon có 5 và 6 cạnh được ngưng tụ với vòng dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, với điều kiện điểm gắn là ở vòng thơm vòng cacbon. Các gốc hóa trị hai được tạo ra từ các dẫn xuất benzen được thế và có hóa trị tự do ở các nguyên tử trên vòng được gọi là các gốc phenylen được thế. Các gốc hóa trị hai thu được từ các gốc hydrocacbon đa vòng hóa trị một mà tên của chúng kết thúc là "-yl" bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon có hóa trị tự do được gọi bằng cách thêm

"-iden" vào tên gọi của gốc hóa trị một tương ứng, ví dụ, nhóm naphtyl có hai điểm gắn được gọi bằng thuật ngữ naphtyliden. Tuy nhiên, aryl không bao hàm hoặc chồng chéo theo cách bất kỳ với heteroaryl, được định nghĩa riêng dưới đây. Vì vậy, nếu một hoặc nhiều vòng thơm vòng cacbon được ngưng tụ với vòng dị vòng thơm, thì hệ vòng thu được là heteroaryl, không phải aryl, như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "heteroaryl", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ

các vòng có một vòng, thơm có 5 đến 8 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ, từ 1 đến 4, hoặc, theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với các nguyên tử còn lại trên vòng là cacbon;

các vòng có hai vòng, có 8 đến 12 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ, từ 1 đến 4, hoặc, theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với các nguyên tử còn lại trên vòng là cacbon và trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại có mặt trên vòng thơm; và

các vòng có ba vòng, có 11 đến 14 cạnh chứa một hoặc nhiều, ví dụ, từ 1 đến 4, hoặc theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, với các nguyên tử còn lại trên vòng là cacbon và trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại có mặt trên vòng thơm.

Khi tổng số các nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại đó không liền kề với nhau. Theo một số phương án, tổng số các nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không nhiều hơn 2. Theo một số phương án, tổng số các nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không nhiều hơn 1.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (dưới dạng được đánh số từ vị trí liên kết được ấn định mức độ ưu tiên 1), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2,3-pyrazinyl, 3,4-pyrazinyl, 2,4-pyrimidinyl, 3,5-pyrimidinyl, 1-pyrazolyl, 2,3-pyrazolyl, 2,4-imidazolinyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, benzothienyl, furyl, benzofuryl, benzoimidazolinyl, indolyl, pyridizyl, triazolyl, quinolyl, pyrazolyl và 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin.

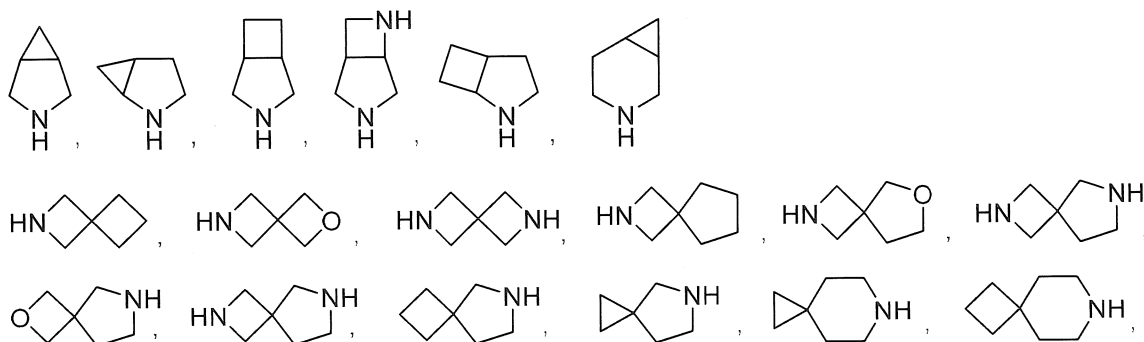
Các nhóm heteroaryl khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolyl, isothiazolyl, triazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, benzotriazolyl, quinoxalinyl và isoquinolinyl,. Cũng như với định nghĩa của dị vòng dưới đây, "heteroaryl" cũng được hiểu là bao gồm dẫn xuất N-oxit của heteroaryl chứa nitơ bất kỳ.

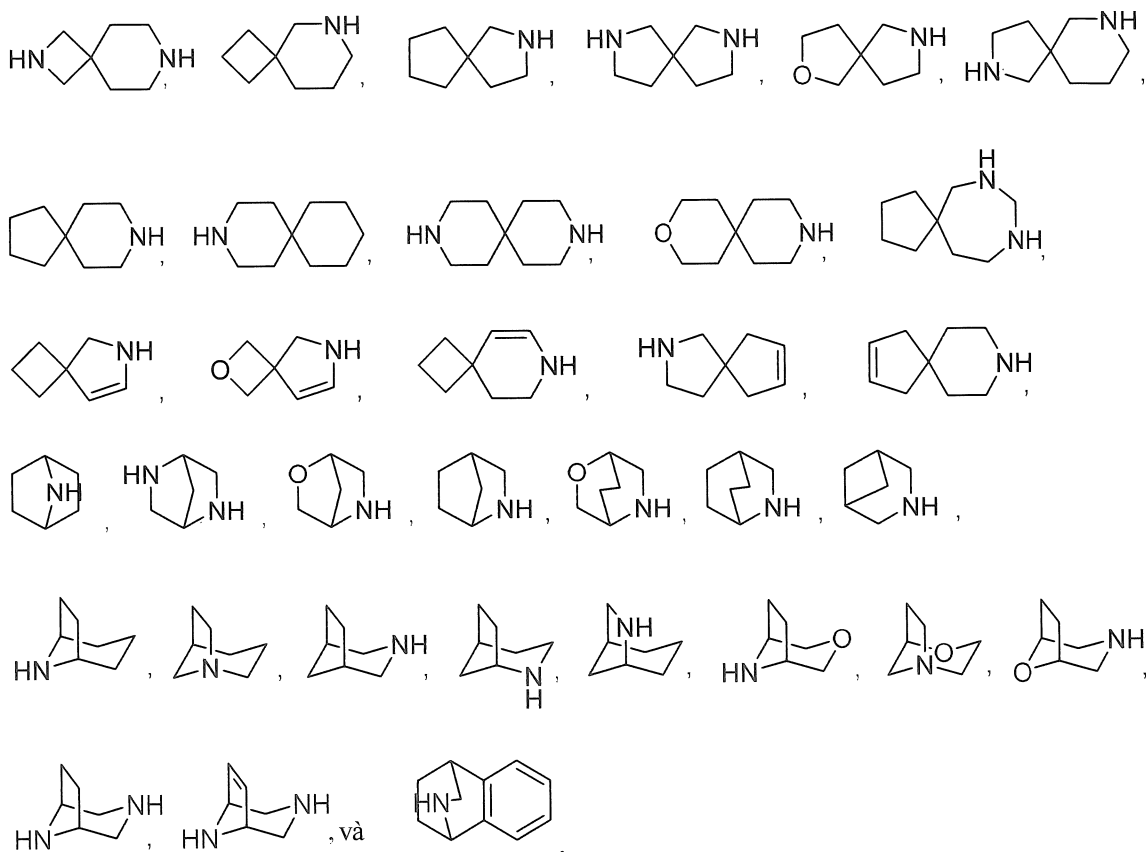
Các gốc hóa trị hai thu được từ các gốc heteroaryl hóa trị một mà tên của chúng kết thúc là "-yl" bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử có hóa trị tự do được gọi bằng cách thêm "-iden" vào tên gọi của gốc hóa trị một tương ứng, ví dụ, nhóm pyridyl có hai điểm gắn là pyridyliden. Heteroaryl không bao hàm hoặc chồng chéo với aryl như được định nghĩa trên đây.

Trong các trường hợp mà phần tử thể heteroaryl là hai vòng hoặc ba vòng và ít nhất một vòng là không thơm hoặc không chứa nguyên tử khác loại, cần phải hiểu rằng việc gắn là lần lượt thông qua vòng thơm hoặc thông qua vòng chứa nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "dị vòng", được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, (và các biến thiên của chúng như "thuộc dị vòng", hoặc "heteroxyclyl") để chỉ chung cho vòng béo đơn, thường có 3 đến 12 nguyên tử trên vòng, chứa ít nhất 2 nguyên tử cacbon ngoài một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho cũng như tổ hợp bao gồm ít nhất một trong số các nguyên tử khác loại nêu trên. Theo cách khác, dị vòng như được định nghĩa trên đây có thể là hệ vòng đa vòng (ví dụ, hai vòng) trong đó hai hoặc nhiều vòng có thể được ngưng tụ hoặc được bắc cầu hoặc nối spiro với nhau, trong đó ít nhất một vòng như vậy chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho. "Dị vòng" cũng được dùng để chỉ vòng dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho được ngưng tụ với vòng thơm vòng cacbon có 5 và 6 cạnh, với điều kiện điểm gắn là ở vòng dị vòng. Các vòng có thể no hoặc có một hoặc nhiều liên kết đôi (tức là, chưa no một phần). Dị vòng có thể được thế bằng oxo hoặc imino, và imino có thể không được thế hoặc được thế. Điểm gắn có thể là cacbon hoặc nguyên tử khác loại trên vòng dị vòng, với điều kiện việc gắn dẫn đến tạo ra cấu trúc ổn định. Khi vòng dị vòng có các phần tử thế, cần phải hiểu rằng các phần tử thế này có thể được gắn vào nguyên tử bất kỳ trên vòng, dù là nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon, với điều kiện thu được cấu trúc hóa học ổn định. Dị vòng không chồng chéo với heteroaryl.

Các dị vòng thích hợp bao gồm, ví dụ (dưới dạng được đánh số từ vị trí liên kết được ấn định mức độ ưu tiên 1), 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 2,4-imidazolidinyl, 2,3-pyrazolidinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2,5-piperazinyl, 1,4-piperazinyl và 2,3-pyridazinyl. Các nhóm morpholinyl cũng được tính đến, bao gồm 2-morpholinyl và 3-morpholinyl (được đánh số trong đó oxy được ấn định mức độ ưu tiên 1). Dị vòng được thế cũng bao gồm các hệ vòng được thế bằng một hoặc nhiều gốc oxo, như piperidinyl N-oxit, morpholinyl-N-oxit, 1-oxo-1-thiomorpholinyl và 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl. Các dị vòng hai vòng bao gồm, ví dụ:





Như được sử dụng trong bản mô tả này, “aryl-alkyl” chỉ gốc alkyl được thế bởi nhóm aryl. Các nhóm aryl-alkyl làm ví dụ bao gồm các nhóm benzyl, phenetyl và naphthylmetyl. Theo một số phương án, các nhóm aryl-alkyl có từ 7 đến 20 hoặc 7 đến 11 nguyên tử cacbon. Khi được sử dụng trong cụm từ “aryl-C₁₋₄ alkyl”, thuật ngữ “C₁₋₄” được dùng để chỉ phần alkyl của gốc này và không mô tả số lượng nguyên tử trong phần aryl của gốc này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “heterocyclyl-alkyl” chỉ alkyl được thế bởi heterocyclyl. Khi được sử dụng trong cụm từ “heterocyclyl-C₁₋₄ alkyl”, thuật ngữ “C₁₋₄” được dùng để chỉ phần alkyl của gốc này và không mô tả số lượng nguyên tử trong phần heterocyclyl của gốc này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “xycloalkyl-alkyl” chỉ alkyl được thế bởi xycloalkyl. Khi được sử dụng trong cụm từ “C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl”, thuật ngữ “C₃₋₁₀” được dùng để chỉ phần xycloalkyl của gốc này và không mô tả số lượng nguyên tử trong phần alkyl của gốc này, và thuật ngữ “C₁₋₄” được dùng để chỉ phần alkyl của gốc này và không mô tả số lượng nguyên tử trong phần xycloalkyl của gốc này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “heteroaryl-alkyl” chỉ alkyl được thế bởi heteroaryl. Khi được sử dụng trong cụm từ “heteroaryl-C₁₋₄ alkyl”, thuật ngữ “C₁₋₄” được dùng để chỉ phần alkyl của gốc này và không mô tả số lượng nguyên tử trong phần heteroaryl của gốc này.

Để tránh nghi ngờ, việc viện dẫn đến, ví dụ, sự thay thế của alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và/hoặc heteroaryl được dùng để chỉ sự thay thế của mỗi nhóm trong số các nhóm đó một cách riêng rẽ cũng như đến các thay thế tổ hợp của các nhóm đó. Tức là, nếu R^1 là aryl- C_{1-4} alkyl, phần aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X và phần alkyl cũng có thể không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X .

Thuật ngữ "các muối được dụng" được dùng để chỉ các muối được điều chế từ các bazơ hoặc các axit không độc được dụng kể cả các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Các muối thu được từ các bazơ vô cơ có thể được chọn, ví dụ, từ các muối nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan (II), kali, natri và kẽm. Ngoài ra, ví dụ, các muối được dụng thu được từ các bazơ vô cơ có thể được chọn từ các muối amoni, canxi, magie, kali và natri. Các muối ở dạng rắn có thể tồn tại ở một hoặc nhiều cấu trúc tinh thể, và cũng có thể ở dạng hydrat. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc được dụng có thể được chọn, ví dụ, từ các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như arginin, betain, caffein, cholin, N,N'-dibenzyletylen-diamin, dietylamin, 2-dietylaminioetanol, 2-dimetylaminioetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etyl-morpholin, N-etylpiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, các nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin và tripropylamin, trometamin.

Khi hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này là bazơ, các muối có thể được điều chế bằng cách sử dụng ít nhất một axit không độc được dụng, được chọn từ các axit vô cơ và hữu cơ. Axit như vậy có thể được chọn, ví dụ, từ các axit axetic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, bromhydric, clohydric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, muxic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric và p-toluensulfonic. Theo một số phương án, axit như vậy có thể được chọn, ví dụ, từ các axit xitric, bromhydric, clohydric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric và tartaric.

Các thuật ngữ "việc dùng" và hoặc "dùng" hợp chất hoặc muối được dụng cần được hiểu với nghĩa là cung cấp hợp chất hoặc muối được dụng của nó cho cá thể thấy rằng cần điều trị.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả" có nghĩa là lượng hợp chất hoặc muối được dụng mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, hệ thống, động vật hoặc người mà được xác định bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác.

Thuật ngữ "chế phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả này được dự định bao hàm sản phẩm chứa các thành phần đã định với các lượng đã định, cũng như sản phẩm

bất kỳ mà thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp của các thành phần đã định với các lượng đã định. Thuật ngữ này liên quan đến được phẩm được dự định bao hàm sản phẩm chứa (các) hoạt chất và (các) thành phần trợ mà cấu thành chất mang, cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp, tạo phức hoặc kết tập của hai hoặc nhiều thành phần bất kỳ, hoặc từ sự phân ly của một hoặc nhiều thành phần, hoặc từ các loại phản ứng hoặc tương tác khác của một hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ "được dụng" có nghĩa là có thể tương hợp với các thành phần khác của được phẩm và không có hại không thể chấp nhận được cho người nhận chúng.

Thuật ngữ "đối tượng" như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến các cá thể bị rối loạn, tình trạng bệnh, và các loại tương tự, bao hàm động vật có vú và động vật không phải động vật có vú. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thành viên bất kỳ thuộc lớp Động vật có vú: người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh, và các loài khỉ không đuôi và khỉ khác; các vật nuôi trong trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; động vật nuôi trong gia đình như chó, mèo và chim; động vật thí nghiệm bao gồm các loài gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang, và các loài tương tự. Các ví dụ về động vật không phải động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gia cầm, cá và các loài tương tự. Theo một phương án về các phương pháp và các chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, động vật có vú là người.

Các thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" hoặc "sự điều trị," và các thuật ngữ tương đương khác về mặt ngữ pháp như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm việc làm giảm nhẹ, làm dịu hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, phòng ngừa các triệu chứng bổ sung, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa các nguyên nhân chuyển hóa cơ bản của các triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm nhẹ bệnh hoặc tình trạng bệnh, gây thoái triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm nhẹ tình trạng bệnh gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và được dự định bao gồm việc phòng ngừa. Các thuật ngữ này còn bao gồm việc đạt được lợi ích trị liệu và/hoặc lợi ích phòng bệnh. Lợi ích trị liệu có nghĩa là sự loại trừ hoặc làm thuyên giảm rối loạn cơ bản được điều trị. Ngoài ra, lợi ích trị liệu đạt được với sự loại trừ hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý liên quan đến rối loạn cơ bản sao cho sự cải thiện được quan sát thấy ở bệnh nhân, tuy thế mà bệnh nhân vẫn có thể bị rối loạn cơ bản. Đối với lợi ích phòng bệnh, các chế phẩm có thể được dùng cho bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh cụ thể, hoặc cho bệnh nhân báo cáo một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của bệnh, mặc dù việc chẩn đoán bệnh này có thể không được thực hiện.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" hoặc "Pg" được dùng để chỉ phần tử thể mà có thể được sử dụng phổ biến để phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức nhất định đồng thời phản ứng với

các nhóm chức khác trên hợp chất. Ví dụ, "nhóm bảo vệ amino" là phần tử thế được gắn vào nhóm amino mà phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức amino trong hợp chất. Các nhóm bảo vệ amino thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl, trifloaxetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBZ) và 9-fluorenylmetylenoxycarbonyl (Fmoc). Tương tự, "nhóm bảo vệ hydroxy" được dùng để chỉ phần tử thế của nhóm hydroxy mà phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức hydroxy. Các nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl và silyl. "Nhóm bảo vệ carboxy" được dùng để chỉ phần tử thế của nhóm carboxy mà phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức carboxy. Các nhóm bảo vệ carboxy phổ biến bao gồm $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, xanoetyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 2-(p-toluensulfonyl)etyl, 2-(p-nitrophenylsulfonyl)etyl, 2-(diphenylphosphino)-etyl, nitroetyl và các nhóm tương tự. Đối với phần mô tả chung về các nhóm bảo vệ và việc sử dụng của chúng, xem T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ NH" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tricloetoxycarbonyl, tribromoetoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, para-nitrobenzylcarbonyl, ortho-bromobenzyloxycarbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amylloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, para-metoxibenzyloxycarbonyl, 3,4-dimetoxibenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxy-carbonyl, isopropoxycarbonyl, phtaloyl, succinyl, alanyl, leuxyl, 1-adamantylloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, 2-nitrophenylthio, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, *N,N*-dimetylaminometylen, benzyliciden, 2-hydroxybenzyliciden, 2-hydroxy-5-clobenzyliciden, 2-hydroxy-1-naphtylmetylen, 3-hydroxy-4-pyridylmetylen, xyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclohexyliden, 3,3-dimetyl-5-oxycyclohexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2*H*-1,3-dioxol-4-yl-metyl, trimetylsilyl, trietylsilyl và triphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ C(O)OH" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 1,1-dimetylpropyl, n-butyl, tert-butyl, phenyl, naphtyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, para-nitrobenzyl, para-metoxibenzyliciden, bis(para-metoxiphenyl)metyl, axetylmetyl, benzoylmetyl, para-nitrobenzoylmetyl, para-bromobenzoylmetyl, para-metansulfonylbenzoylmetyl, 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, 2,2,2-triclo-etyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, axetoxymetyl, propionyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, phtalimidometyl, succinimidometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metoxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, benzyloxymetyl, metylthiometyl, 2-metylthioetyl, phenylthiometyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, allyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-

butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ OH hoặc SH" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl, 2-(phenylsulfonyl)etoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphonio)etoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 4-etoxy-1-naphtyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, pivaloyl, benzoyl, metyl, tert-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyletyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, allyl, benzyl (phenylmetyl), para-metoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, metoxymetyl, methylthiometyl, benzyloxymetyl, 2-metoxymetoxymetyl, 2,2,2-tricloetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 1-etoxyetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Các chất đồng phân hình học có thể tồn tại trong các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc các liên kết đôi cacbon-nitơ theo cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" biểu thị các phần tử thế có bậc cao hơn trên các phía đối nhau của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" biểu thị các phần tử thế có bậc cao hơn trên cùng một phía của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ như được xác định bởi quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân "E" và "Z". Các phần tử thế xung quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được gọi là có cấu hình cis hoặc trans. Ngoài ra, sáng chế dự tính các chất đồng phân khác nhau và hỗn hợp của chúng thu được từ sự bố trí các phần tử thế xung quanh hệ vòng adamantan. Hai phần tử thế xung quanh vòng đơn trong hệ vòng adamantan được gọi là có cấu hình tương đối Z hoặc E. Ví dụ, xem C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2758-2760.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng trong cấu hình R hoặc S, trong đó các thuật ngữ "R" và "S" là như được định nghĩa bởi IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10. Các hợp chất có các nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng với các lượng cấu hình R và S bằng nhau là triệt quang ở các nguyên tử cacbon đó.

Các nguyên tử có lượng dư một cấu hình so với cấu hình kia được gán cấu hình có mặt với lượng cao hơn, tốt hơn là lượng dư khoảng 85-90%, tốt hơn nữa nếu lượng dư khoảng 95-99%, và còn tốt hơn nữa nếu lượng dư lớn hơn khoảng 99%. Theo đó, sáng chế bao gồm hỗn hợp triet quang, các chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Các hợp chất được làm giàu hoặc được đánh dấu bằng chất đồng vị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng được đánh dấu hoặc được làm giàu bằng chất đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên. Các chất đồng vị có thể là các chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các chất đồng vị của các nguyên tử như hydro, cacbon, nitơ, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl và ^{125}I . Các hợp chất mà chứa các chất đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo một phương án khác, các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị chứa đoteri (^2H), triti (^3H) hoặc các chất đồng vị ^{14}C . Các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp chung đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị như vậy có thể được điều chế một cách thuận tiện bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong phần ví dụ thực hiện sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này và các sơ đồ bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị có được dễ dàng cho chất phản ứng không được đánh dấu. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể được xử lý bằng các chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị để trao đổi nguyên tử bình thường với chất đồng vị của nó, ví dụ, hydro cho đoteri có thể được trao đổi nhờ tác động của axit được đoteri hóa như $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Ngoài phần mô tả nêu trên, các quy trình và các hợp chất trung gian thích hợp được bộc lộ, ví dụ, trong Lizondo, J et al, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); công bố đơn PCT số WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; patent Mỹ các số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số công bố 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471, các phương pháp này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

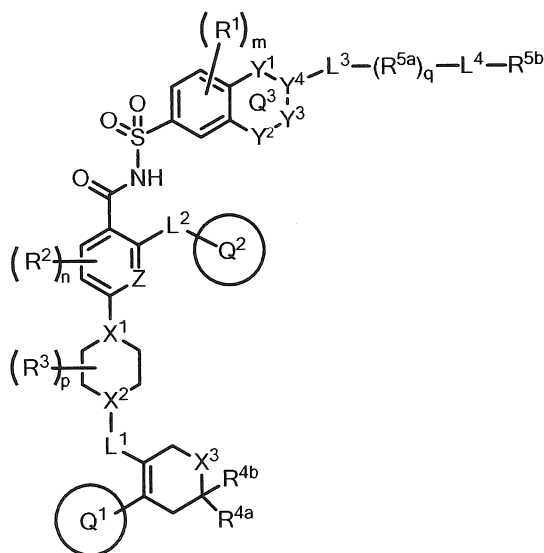
Các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị theo sáng chế có thể được sử dụng làm các tiêu chuẩn để xác định hiệu quả của các chất ức chế Bcl-2 trong các thử nghiệm gắn kết. Các hợp chất chứa chất đồng vị đã được sử dụng trong nghiên cứu dược học để khảo sát số phận chuyển hóa in vivo của các hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế tác

động và quá trình chuyển hóa của hợp chất gốc được đánh dấu bằng chất không phải chất đồng vị (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu chuyển hóa như vậy là quan trọng trong việc thiết kế dược chất trị liệu an toàn, hiệu quả, bởi vì hợp chất có hoạt tính in vivo được dùng cho bệnh nhân hoặc bởi vì các chất chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất gốc tỏ ra là gây độc hoặc gây ung thư (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 77, 79-88 (1999)).

Ngoài ra, các dược chất chứa chất đồng vị không phóng xạ, như các dược chất được đơteri hóa được gọi là "các dược chất nặng" có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính Bcl-2. Lượng chất đồng vị có mặt trong hợp chất trên đây tăng dần trên lượng tự nhiên của nó được gọi là sự làm giàu. Các ví dụ về lượng làm giàu bao gồm từ khoảng 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, đến khoảng 100% mol. Sự thay thế lên đến khoảng 15% nguyên tử bình thường bằng chất đồng vị nặng đã được thực hiện và được duy trì trong khoảng thời gian hàng ngày đến hàng tuần ở động vật có vú, bao gồm loài gặm nhấm và chó, với các tác dụng bất lợi quan sát được nhỏ nhất (Czajka D M and Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201:357). Sự thay thế nhiều với lượng cao đến 15%-23% trong dịch thể bằng đơteri đã được tìm thấy là không gây ra độc tính (Blagojevic N et al. in "*Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy*", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing*, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

Việc đánh dấu bằng chất đồng vị ổn định của một dược chất có thể làm thay đổi các đặc tính hóa lý của nó như pKa và mức độ hòa tan lipid. Các tác dụng và các thay đổi này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược lực học của phân tử dược chất nếu sự thay thế đồng vị ảnh hưởng đến vùng có liên quan trong tương tác phối tử-thụ thể. Trong khi một số các đặc tính vật lý của phân tử được đánh dấu bằng chất đồng vị ổn định là khác với các đặc tính vật lý của phân tử không được đánh dấu, các đặc tính hóa học và sinh học là giống nhau, với một ngoại lệ quan trọng: do khối lượng của chất đồng vị nặng được tăng lên, liên kết bất kỳ liên quan đến chất đồng vị nặng và một nguyên tử khác sẽ mạnh hơn so với liên kết giống như vậy giữa chất đồng vị nhẹ và nguyên tử đó. Theo đó, sự hợp nhất của chất đồng vị ở vị trí trao đổi chất hoặc biến đổi enzym sẽ làm các phản ứng này chậm thay đổi tiềm năng kiểu dược động học hoặc hiệu quả so với hợp chất không phải đồng vị.

Theo một phương án (1), sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I),



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

L^1 , L^2 , L^3 và L^4 độc lập được chọn từ $-(CR^C R^D)_u-$, $-(CR^C R^D)_u O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u N R^A (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(O)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(=NR^E)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(S)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(O)O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u OC(O)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(O)NR^A (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A C(O)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A C(O)NR^B (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(=NR^E)NR^B (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^B C(=NR^E)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A C(=NR^E)NR^B (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(S)NR^A (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A C(S)NR^B (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(O)_r(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(O)_r NR^A S(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A S(O)_r(CR^C R^D)_t-$ và $-(CR^C R^D)_u NR^A S(O)_r NR^B (CR^C R^D)_t-$;

Q^1 và Q^2 độc lập được chọn từ aryl và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X ;

Q^3 được chọn từ aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl và heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm aryl, xycloalkyl, heteroaryl và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X ;

khi Q^3 là C_{3-10} xycloalkyl, Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập được chọn từ $(CR^{6a}R^{6b})_o$, trong đó xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X ;

khi Q^3 là heteroaryl, Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập được chọn từ liên kết, C, N, O và S, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ R^X ;

khi Q^3 là heteroxyclyl, Y^1 , Y^2 và Y^3 độc lập được chọn từ $(CR^{6a}R^{6b})_o$, N, O và S, trong đó heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc

lập được chọn từ R^X ;

X^1 và X^2 độc lập được chọn từ C và N;

X^3 được chọn từ $CR^{4c}R^{4d}$ và O;

Y^4 được chọn từ C và N;

Z được chọn từ C và N;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_rR^{A1}$, $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ và $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X ;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-NR^{A2}R^{B2}$, $-OR^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(=NR^{E2})R^{A2}$, $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$, $-OC(O)R^{A2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$, $-S(O)_rR^{A2}$, $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$, $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$, $-S(O)_2OR^{A2}$, $-OS(O)_2R^{A2}$, $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$, $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$, $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$, $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$, $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ và $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X ;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-NR^{A3}R^{B3}$, $-OR^{A3}$, $-C(O)R^{A3}$, $-C(=NR^{E3})R^{A3}$, $-C(=N-OR^{B3})R^{A3}$, $-C(O)OR^{A3}$, $-OC(O)R^{A3}$, $-C(O)NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}C(O)R^{B3}$, $-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}$, $-OC(O)NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}C(O)OR^{B3}$, $-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}$, $-S(O)_rR^{A3}$, $-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}$, $-N=S(O)R^{A3}R^{B3}$, $-S(O)_2OR^{A3}$, $-OS(O)_2R^{A3}$, $-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}$, $-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}$, $-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}$, $-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}S(O)_2NR^{A3}R^{B3}$, $-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}$, $-P(O)R^{A3}R^{B3}$ và

$-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} và R^{4d} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(=NR^{E4})R^{A4}$, $-C(=N-OR^{B4})R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)R^{B4}$, $-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}$, $-OC(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)OR^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_rR^{A4}$, $-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-N=S(O)R^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_2OR^{A4}$, $-OS(O)_2R^{A4}$, $-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)_2NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-P(O)R^{A4}R^{B4}$ và $-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X ;

hoặc “ R^{4a} và R^{4b} ” hoặc “ R^{4c} và R^{4d} ” cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3-7 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ, và phospho, và tùy ý được thể bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X ;

mỗi R^{5a} độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X ;

R^{5b} được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=N-OR^{B5})R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)OR^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_rR^{A5}$, $-S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-N=S(O)R^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{A5}$, $-NR^{A5}S(O)_rR^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-S(O)_rNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$ và $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ R^X ;

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, CN, NO_2 , $-NR^{A6}R^{B6}$, $-OR^{A6}$,

-C(O)R^{A6}, -C(=NR^{E6})R^{A6}, -C(=N-OR^{B6})R^{A6}, -C(O)OR^{A6}, -OC(O)R^{A6}, -C(O)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(O)R^{B6}, -C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}, -OC(O)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(O)OR^{B6}, -NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -S(O)_rR^{A6}, -S(O)(=NR^{E6})R^{B6}, -N=S(O)R^{A6}R^{B6}, -S(O)₂OR^{A6}, -OS(O)₂R^{A6}, -NR^{A6}S(O)_rR^{B6}, -NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}, -S(O)_rNR^{A6}R^{B6}, -S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}S(O)₂NR^{A6}R^{B6}, -NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}, -P(O)R^{A6}R^{B6} và -P(O)(OR^{A6})(OR^{B6}), trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

hoặc R^{6a} và R^{6b} cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3-7 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ, và phospho, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X;

mỗi R^A, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^B, R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5} và R^{B6} độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba, hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

hoặc mỗi “R^A và R^B”, “R^{A1} và R^{B1}”, “R^{A2} và R^{B2}”, “R^{A3} và R^{B3}”, “R^{A4} và R^{B4}”, “R^{A5} và R^{B5}” và “R^{A6} và R^{B6}” cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X;

mỗi R^C và R^D độc lập được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^X;

hoặc R^C và R^D cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^X;

mỗi R^E, R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5} và R^{E6} độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, -S(O)_rR^{a1}, -C(O)R^{a1}, C(O)OR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{b1} và -S(O)_rNR^{a1}R^{b1}, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y;

mỗi R^X độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryl- C_{1-4} alkyl, halogen, CN, NO₂, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ và $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y ;

mỗi R^{a1} và mỗi R^{b1} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y ;

hoặc R^{a1} và R^{b1} cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^Y ;

mỗi R^{c1} và mỗi R^{d1} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_{1-4} alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroaryl- C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ R^Y ;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^Y ;

mỗi R^{e1} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, CN, NO₂, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_rR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ và $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

mỗi R^Y độc lập được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10}

xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, halogen, CN, NO₂, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a1}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_tR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_tR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ và $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino và di(C₁₋₁₀ alkyl)amino;

mỗi R^{a2} và mỗi R^{b2} độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino, di(C₁₋₁₀ alkyl)amino, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkylthio, xycloalkylthio, alkylamino, xycloalkylamino, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, độc lập được chọn từ halogen, CN, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, OH, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, amino, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino và di(C₁₋₁₀ alkyl)amino;

hoặc R^{a2} và R^{b2} cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thể bởi 1 hoặc 2 phần tử thể, độc lập được chọn từ halogen, CN, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, OH, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, amino, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino và di(C₁₋₁₀ alkyl)amino;

mỗi R^{c2} và mỗi R^{d2} độc lập được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino, di(C₁₋₁₀ alkyl)amino, heteroxyclyl, heteroxyclyl-C₁₋₄ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₄ alkyl, heteroaryl và heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkylthio, xycloalkylthio, alkylamino, xycloalkylamino,

heteroxyclyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế, như một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, CN, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, OH, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, amino, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino và di(C₁₋₁₀ alkyl)amino;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 phần tử thế, độc lập được chọn từ halogen, CN, C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, OH, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, C₁₋₁₀ alkylthio, C₃₋₁₀ xycloalkylthio, amino, C₁₋₁₀ alkylamino, C₃₋₁₀ xycloalkylamino và di(C₁₋₁₀ alkyl)amino;

mỗi R^{e2} độc lập được chọn từ hydro, CN, NO₂, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, C₃₋₁₀ xycloalkoxy, -C(O)C₁₋₄ alkyl, -C(O)C₃₋₁₀ xycloalkyl, -C(O)OC₁₋₄ alkyl, -C(O)OC₃₋₁₀ xycloalkyl, -C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, -C(O)N(C₃₋₁₀ xycloalkyl)₂, -S(O)₂C₁₋₄ alkyl, -S(O)₂C₃₋₁₀ xycloalkyl, -S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂ và -S(O)₂N(C₃₋₁₀ xycloalkyl)₂;

m được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

n được chọn từ 0, 1, 2 và 3;

được chọn từ 0, 1 và 2;

p được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4;

q được chọn từ 0 và 1;

mỗi r độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

mỗi t độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4;

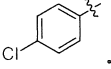
mỗi u độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3 và 4.

Theo một phương án khác (2), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q¹ là aryl, trong đó aryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X.

Theo một phương án khác (3), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (2) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q¹ là phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X.

Theo một phương án khác (4), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (3) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q¹ là phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, halogen, CN, CF₃ và OCF₃, trong đó mỗi alkyl và xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^Y.

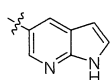
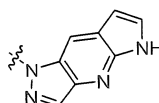
Theo một phương án khác (5), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (4) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^1 là phenyl, trong đó phenyl được thế bởi halogen.

Theo một phương án khác (6), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (5) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^1 là .

Theo một phương án khác (7), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^1 là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (8), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(7) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^2 là aryl, trong đó aryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (9), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(7) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^2 là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (10), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (9) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^2 được chọn từ  và , là không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (11), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(10) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $-(CR^C R^D)_u-$.

Theo một phương án khác (12), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (11) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $-CH_2-$.

Theo một phương án khác (13), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(12) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^2 được chọn từ $-(CR^C R^D)_u-$, $-(CR^C R^D)_u O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(O)_t(CR^C R^D)_t-$.

Theo một phương án khác (14), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (13) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^2 được chọn từ $-O-$, $-S-$, và $-S(O)_t-$.

Theo một phương án khác (15), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (14) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^2 là $-O-$.

Theo một phương án khác (16), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (14) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^2 là $-S-$.

Theo một phương án khác (17), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (13) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^2 là $-(CR^C R^D)_u-$ và u bằng 0.

Theo một phương án khác (18), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(17) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là C.

Theo một phương án khác (19), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(17) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là N.

Theo một phương án khác (20), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(19) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^2 là C.

Theo một phương án khác (21), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(19) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^2 là N.

Theo một phương án khác (22), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(21) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^3 là $CR^{4a}R^{4b}$.

Theo một phương án khác (23), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (22) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^3 được chọn từ CH_2 và $C(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác (24), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(21) hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^3 là O.

Theo một phương án khác (25), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Q^1 là aryl, trong đó aryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X ;

Q^2 là heteroaryl, trong đó heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X ;

L^1 là $-(CR^C R^D)_u-$; L^2 được chọn từ $-(CR^C R^D)_u-$, $-(CR^C R^D)_u O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(O)_r(CR^C R^D)_t-$;

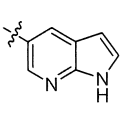
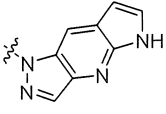
X^1 là N; X^2 là N; X^3 là $-CR^{4c}R^{4d}$; Z là C;

R^1 là NO_2 hoặc SO_2CF_3 ; R^2 là hydro; R^3 là hydro; m bằng 1; n bằng 1; p bằng 1;

R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-10} alkyl, trong đó alkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (26), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (25) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Q^1 là phenyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halogen, CN, CF_3 và OCF_3 ;

Q^2 được chọn từ  và , mỗi nhóm độc lập với nhau là không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X ;

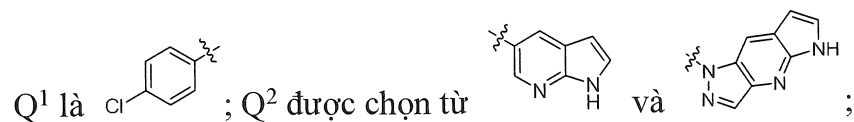
L^1 là $-(CH_2)_u-$; L^2 được chọn từ liên kết, $-O-$, $-S-$, và $-S(O)_r-$;

X^1 là N; X^2 là N; X^3 được chọn từ $-\text{CH}_2-$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$;

R^1 là NO_2 ;

R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-10} alkyl.

Theo một phương án khác (27), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (26) hoặc muối được dụng của nó, trong đó



L^1 là $-\text{CH}_2-$; L^2 là liên kết hoặc $-\text{O}-$;

X^1 là N; X^2 là N; X^3 là $-\text{CH}_2-$;

R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ hydro và methyl.

Theo một phương án khác (28), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(27) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^3 là heteroxyclyl.

Theo một phương án khác (29), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (28) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^1 là NR^{E9} .

Theo một phương án khác (30), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (29) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^1 là NH.

Theo một phương án khác (31), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (28) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^1 là O.

Theo một phương án khác (32), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (28) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^1 là S.

Theo một phương án khác (33), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(32) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^2 là $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$.

Theo một phương án khác (34), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (33) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^2 là CH_2 .

Theo một phương án khác (35), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(32) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^2 là NH.

Theo một phương án khác (36), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(32), trong đó Y^2 là O.

Theo một phương án khác (37), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(32), trong đó Y^2 là S.

Theo một phương án khác (38), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(37) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^3 được chọn từ $(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_o$, và o được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án khác (39), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (38) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y^3 là $CR^{6a}R^{6b}$.

Theo một phương án khác (40), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (39) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{6a} và R^{6b} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-10} alkyl.

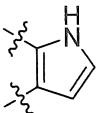
Theo một phương án khác (41), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(40), trong đó Y^4 là C.

Theo một phương án khác (42), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(40), trong đó Y^4 là N.

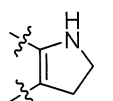
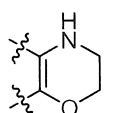
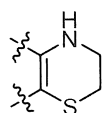
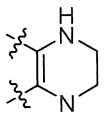
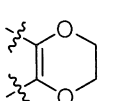
Theo một phương án khác (43), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(27) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^3 là aryl.

Theo một phương án khác (44), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(27) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^3 là heteroaryl.

Theo một phương án khác (45), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (44)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^3 là .

Theo một phương án khác (46), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (28)-(42) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^3 được chọn

từ , , , , và .

Theo một phương án khác (47), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(27) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Q^3 là C_{3-10} xycloalkyl.

Theo một phương án khác (48), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(47) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là C.

Theo một phương án khác (49), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(47) hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z là N.

Theo một phương án khác (50), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(49) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ NO_2 và SO_2CF_3 , và m bằng 1.

Theo một phương án khác (51), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(50) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, CN alkoxy, CN, $-NR^{A2}R^{B2}$, và $-OR^{A2}$.

Theo một phương án khác (52), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (51) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là hydro.

Theo một phương án khác (53), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(52) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-10} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, CN, $-NR^{A3}R^{B3}$, và $-OR^{A3}$.

Theo một phương án khác (54), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (53) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là hydro.

Theo một phương án khác (55), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(54) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-10} alkyl, trong đó alkyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (56), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (55) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{4a} và R^{4b} độc lập được chọn từ hydro và methyl.

Theo một phương án khác (57), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(56) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^3 được chọn từ $-(CR^C R^D)_u-$, $-(CR^C R^D)_u O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(O)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u OC(O)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(O)O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A C(O)(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u C(O)NR^A (CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u NR^A C(O)O(CR^C R^D)_t-$, $-(CR^C R^D)_u S(O)_r(CR^C R^D)_t-$ và $-(CR^{C5} R^{D5})_u NR^A S(O)_r(CR^C R^D)_t-$.

Theo một phương án khác (58), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (57) hoặc muối được dụng của nó, trong đó u được chọn từ 0, 1 và 2 và t được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án khác (59), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (58) hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^3 được chọn từ liên kết, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2O-$, $-(CH_2)_2O-$, $-(CH_2)_2OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)O-$, $-CH_2OC(O)-$, $-C(O)NCH_3-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2NHC(O)O-$, $-(CH_2)_2NHC(O)-$, $-(CH_2)_2NHC(O)O-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, và $-CH_2NHSO_2-$.

Theo một phương án khác (60), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(59) hoặc muối được dụng của nó, trong đó q được chọn từ 0 và 1.

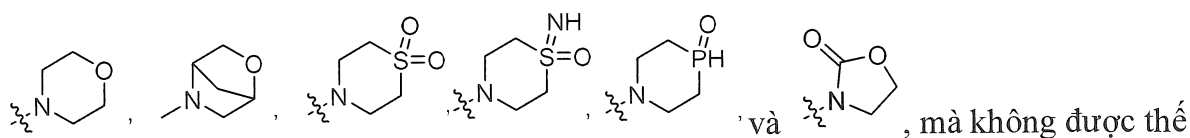
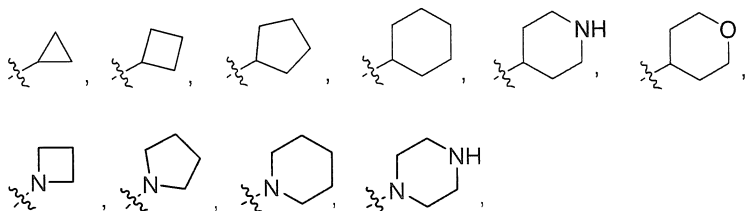
Theo một phương án khác (61), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (60) hoặc muối được dụng của nó, trong đó q bằng 0.

Theo một phương án khác (62), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (60) hoặc muối được dụng của nó, trong đó q bằng 1.

Theo một phương án khác (63), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(62) hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^{5a} độc lập

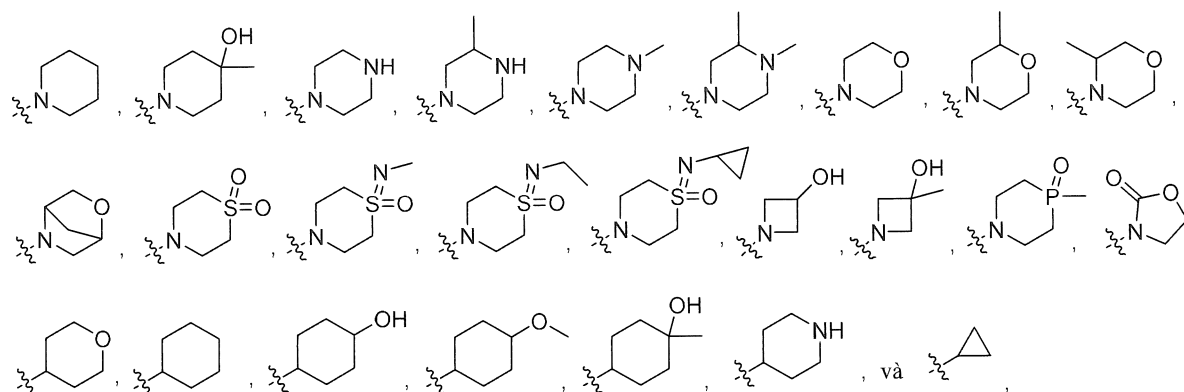
được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và heteroxyclyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ R^x.

Theo một phương án khác (64), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (63) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5a} được chọn từ phenyl, pyridinyl,



hoặc được thể bằng ít nhất một phần tử thể độc lập được chọn từ R^X .

Theo một phương án khác (65), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (64) hoặc muối được dung của nó, trong đó R^{5a} được chọn từ phenyl, pyridinyl,



trong đó phenyl và pyridinyl không được thế hoặc được thế bằng ít nhất một phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, CN, OR^{A5} và -S(O)_rR^{A5}.

Theo một phương án khác (66), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(65) hoặc muối được dựng của nó, trong đó L^4 được chọn từ $-(CR^C R^D)_u$ - và u được chọn từ 0, 1 và 2.

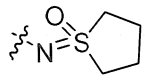
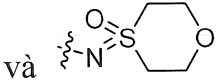
Theo một phương án khác (67), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án (1)-(66) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5b} được chọn từ hydro, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ heteroxyclyl, CN, -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(O)OR^{B5}, -N=S(O)R^{A5}R^{B5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5} và -S(O)_rR^{A5}.

Theo một phương án khác (68), sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án (67) hoặc muối được dung của nó, trong đó R^{5b} được chọn từ hydro, flo, metyl, etyl,

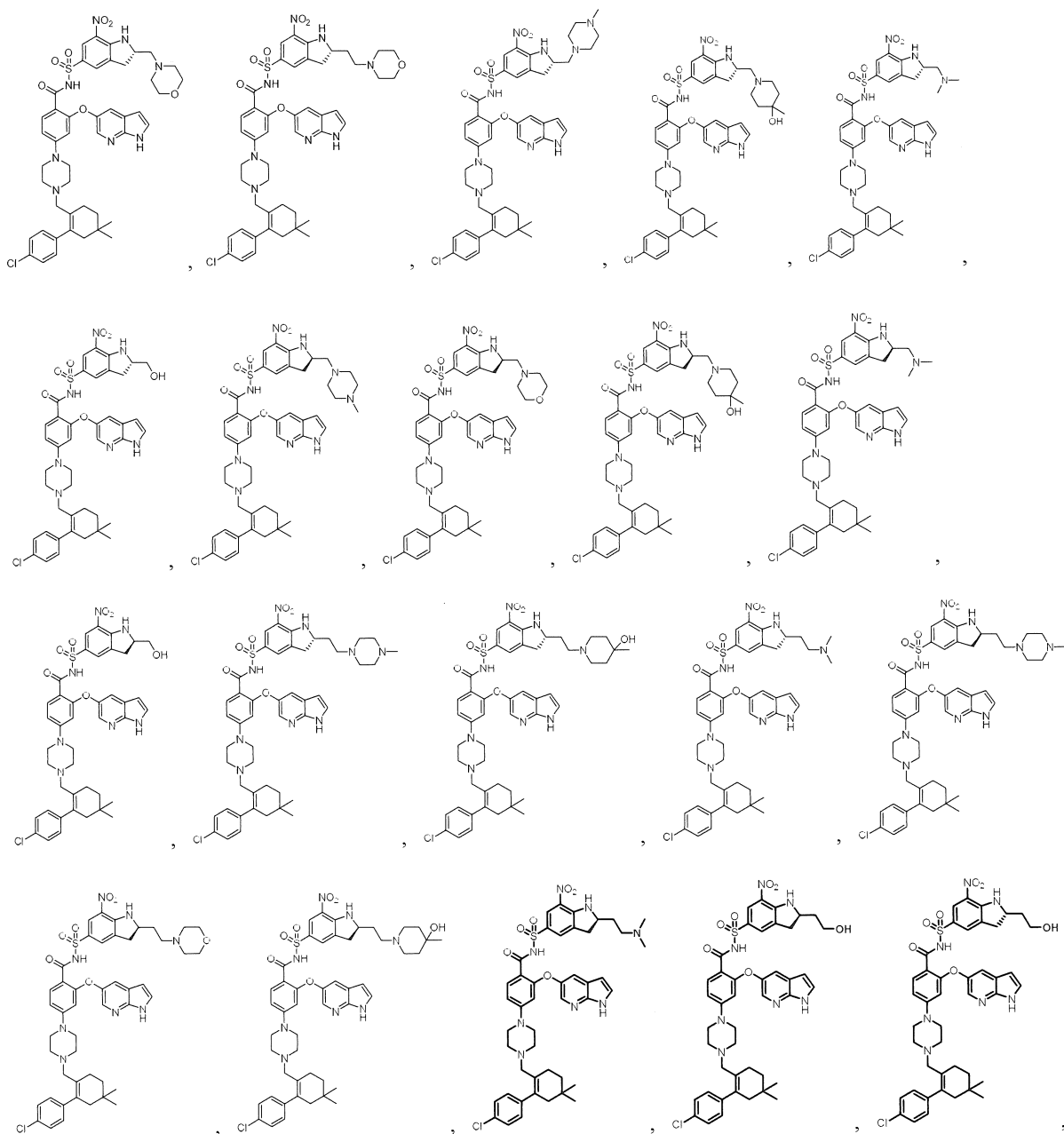
isopropyl, xyclopropyl, oxetanyl, CN, OH, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{c}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SOCH}_3$ và $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

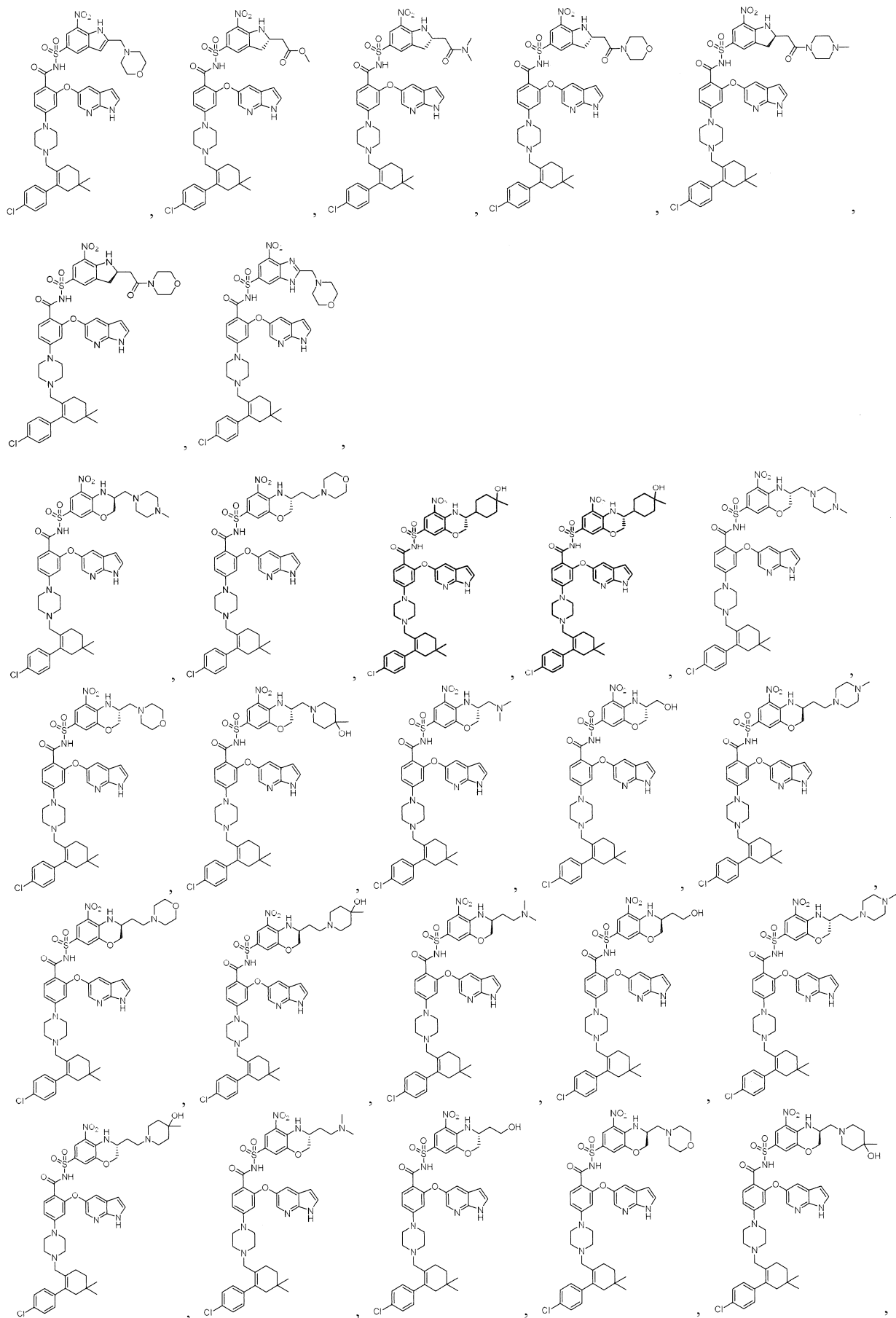
Theo một phương án khác (69), sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án (67) hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5b} được chọn từ $-\text{NR}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{B}5}$, $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{B}5}$, trong đó $\text{R}^{\text{A}5}$ và $\text{R}^{\text{B}5}$ cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ và phospho, và tùy ý được thế bởi 1, 2 hoặc 3 nhóm R^{X} .

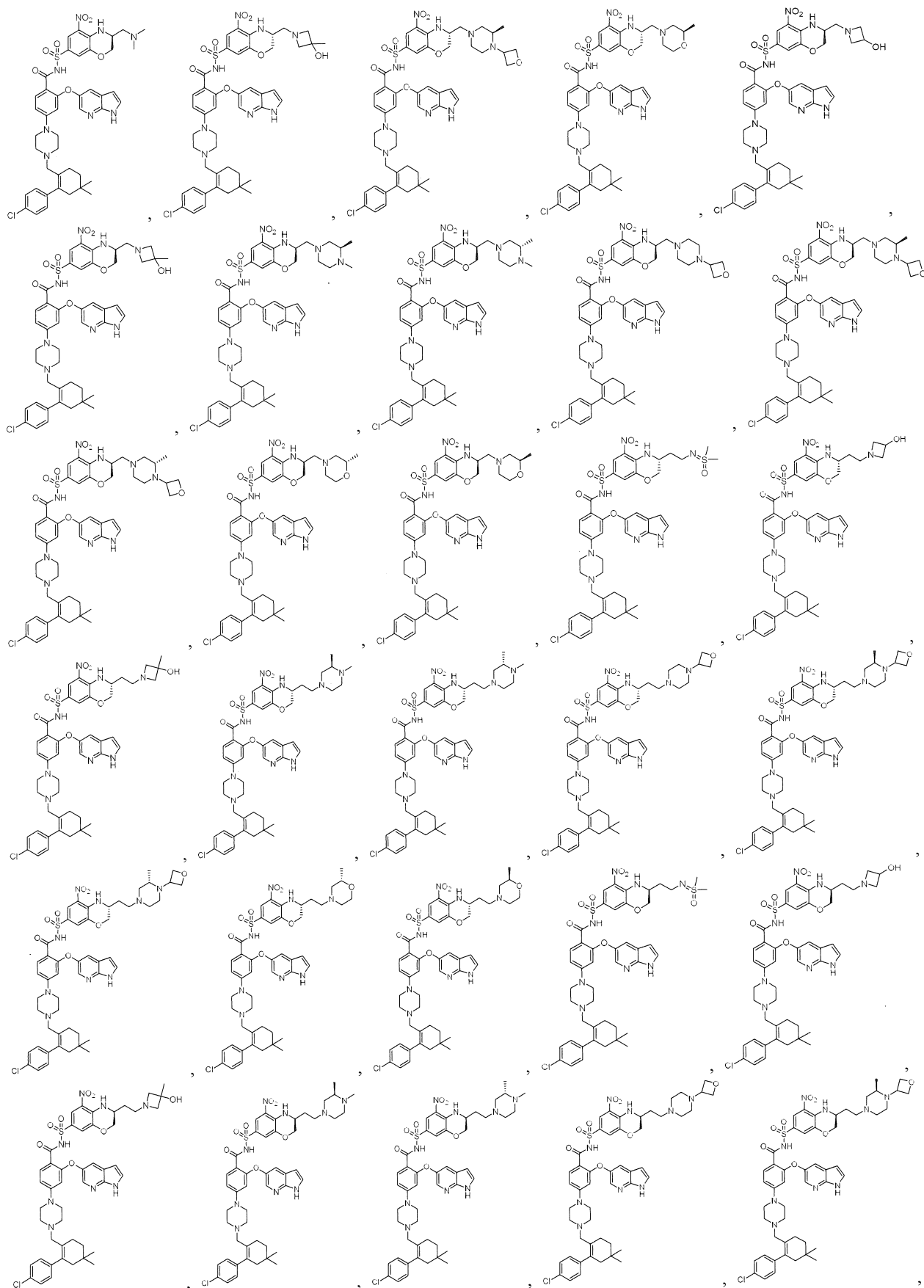
Theo một phương án khác (70), sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án (69)

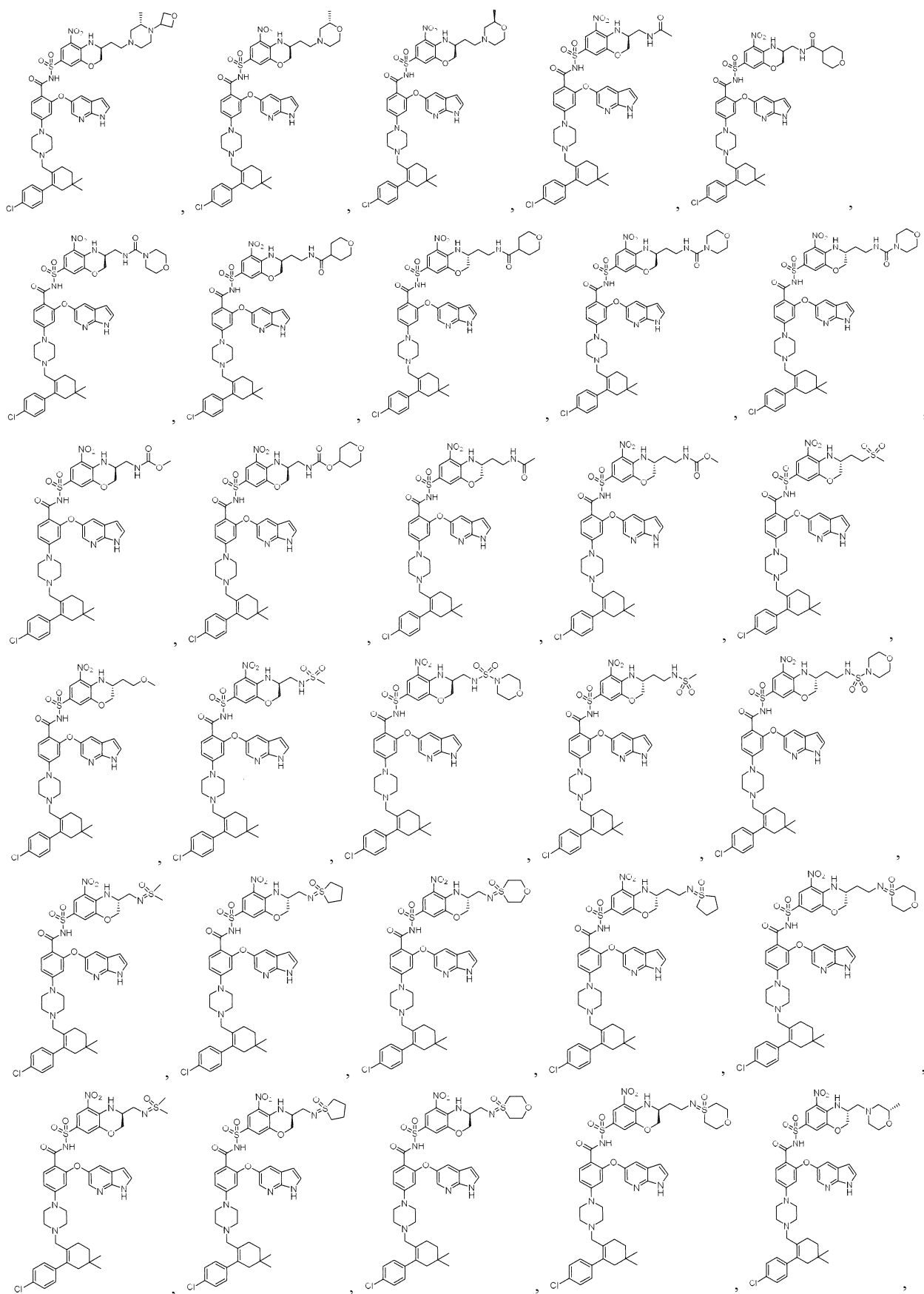
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{5b} được chọn từ  và .

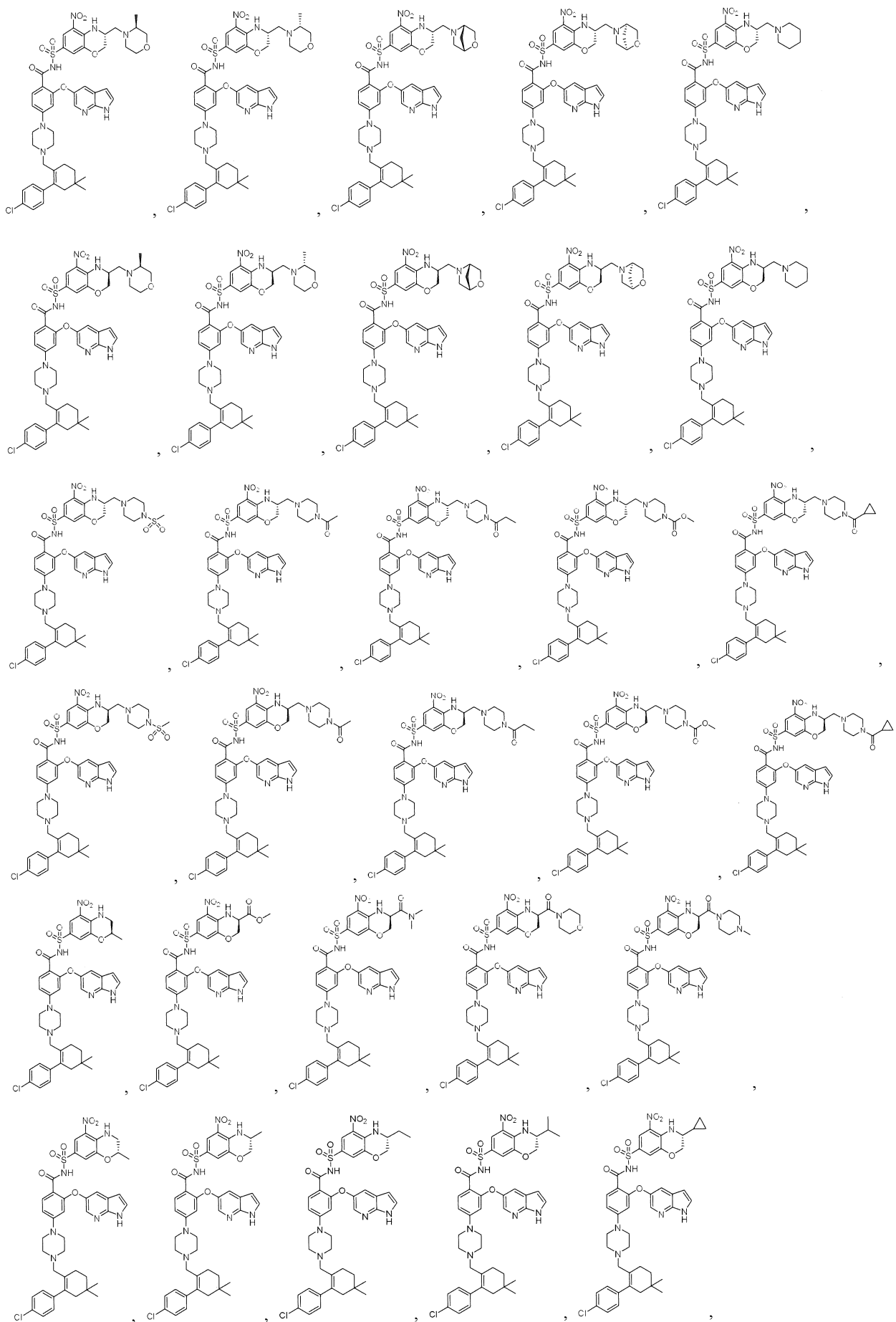
Theo một phương án khác (71), sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ

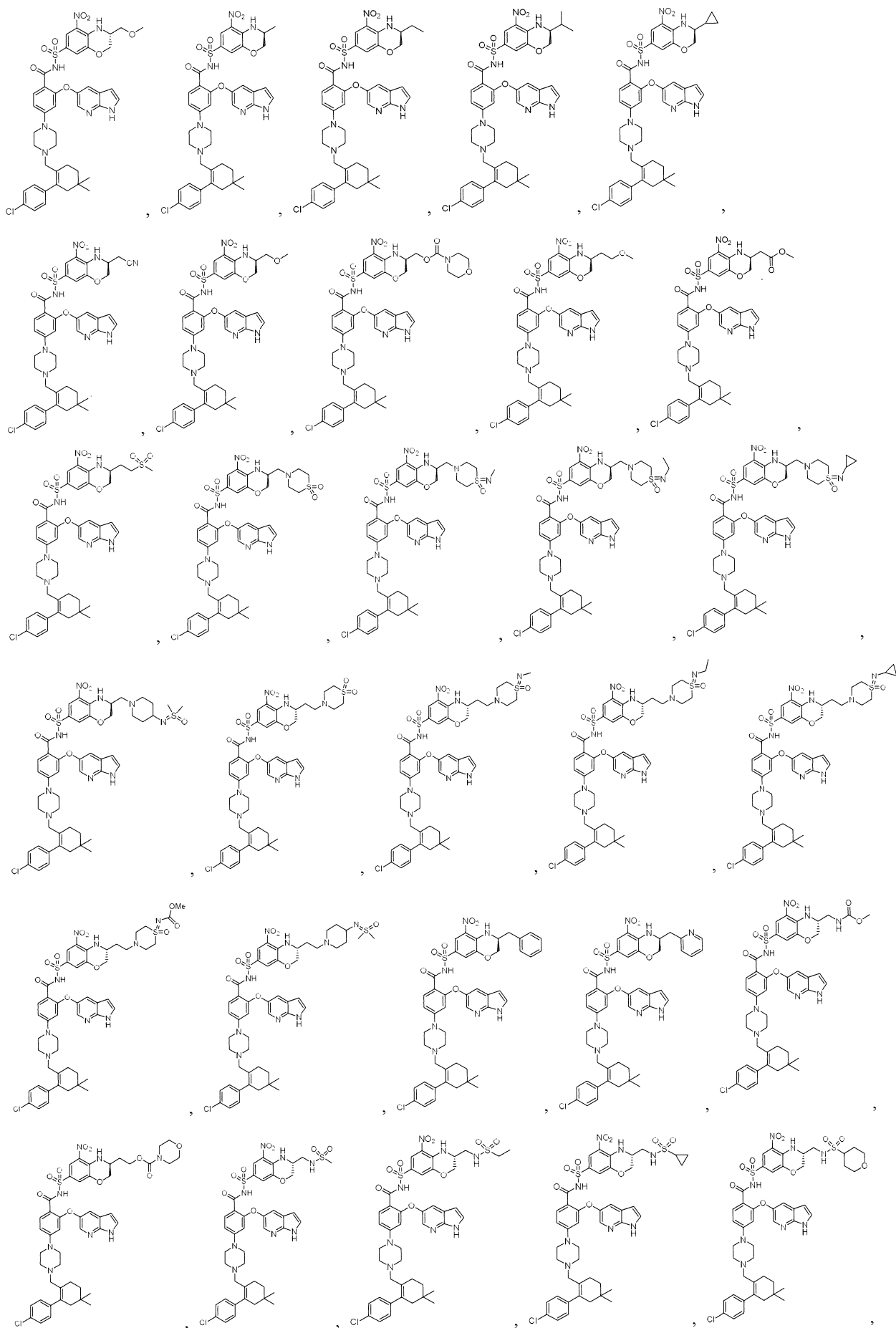


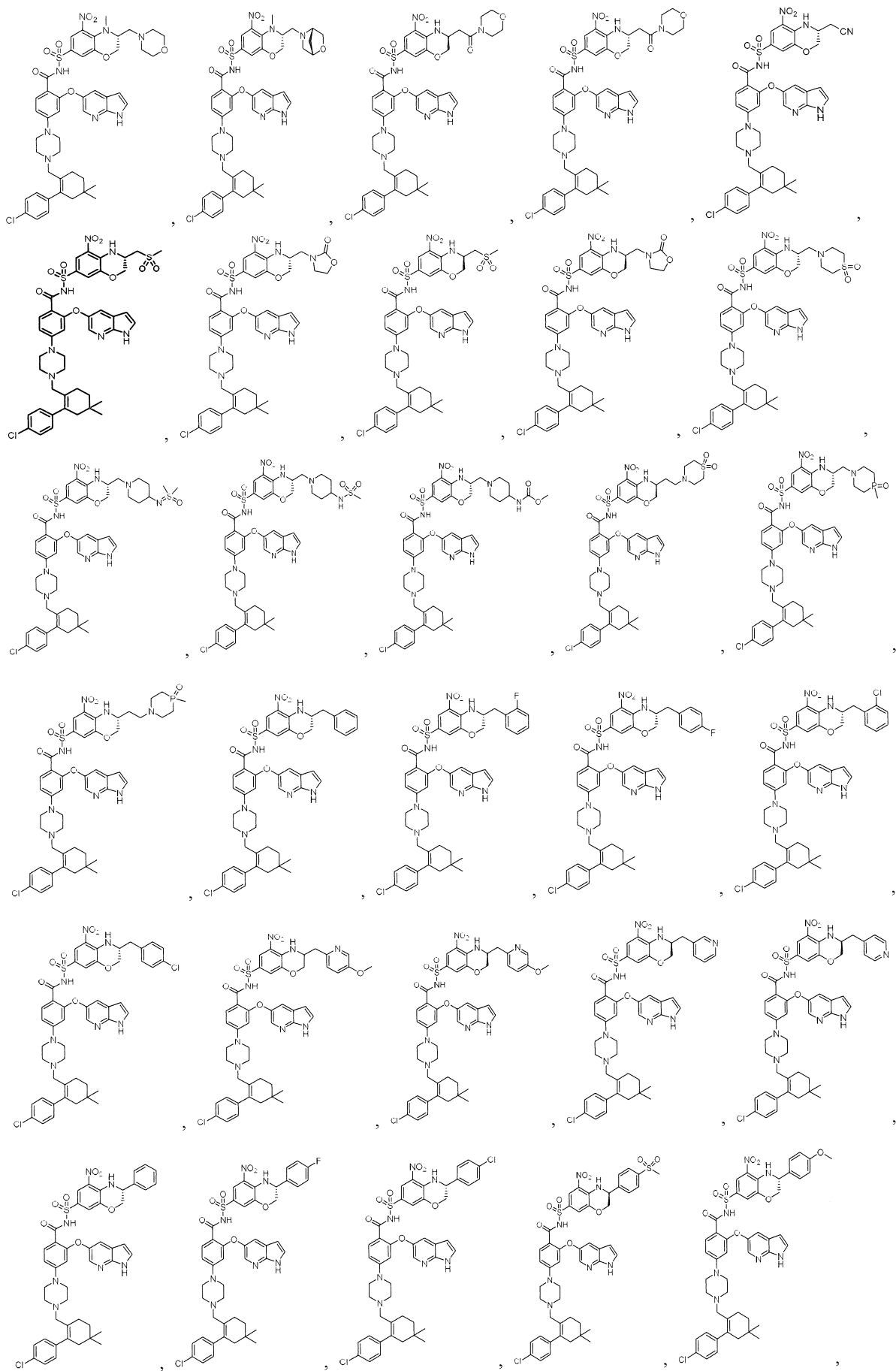


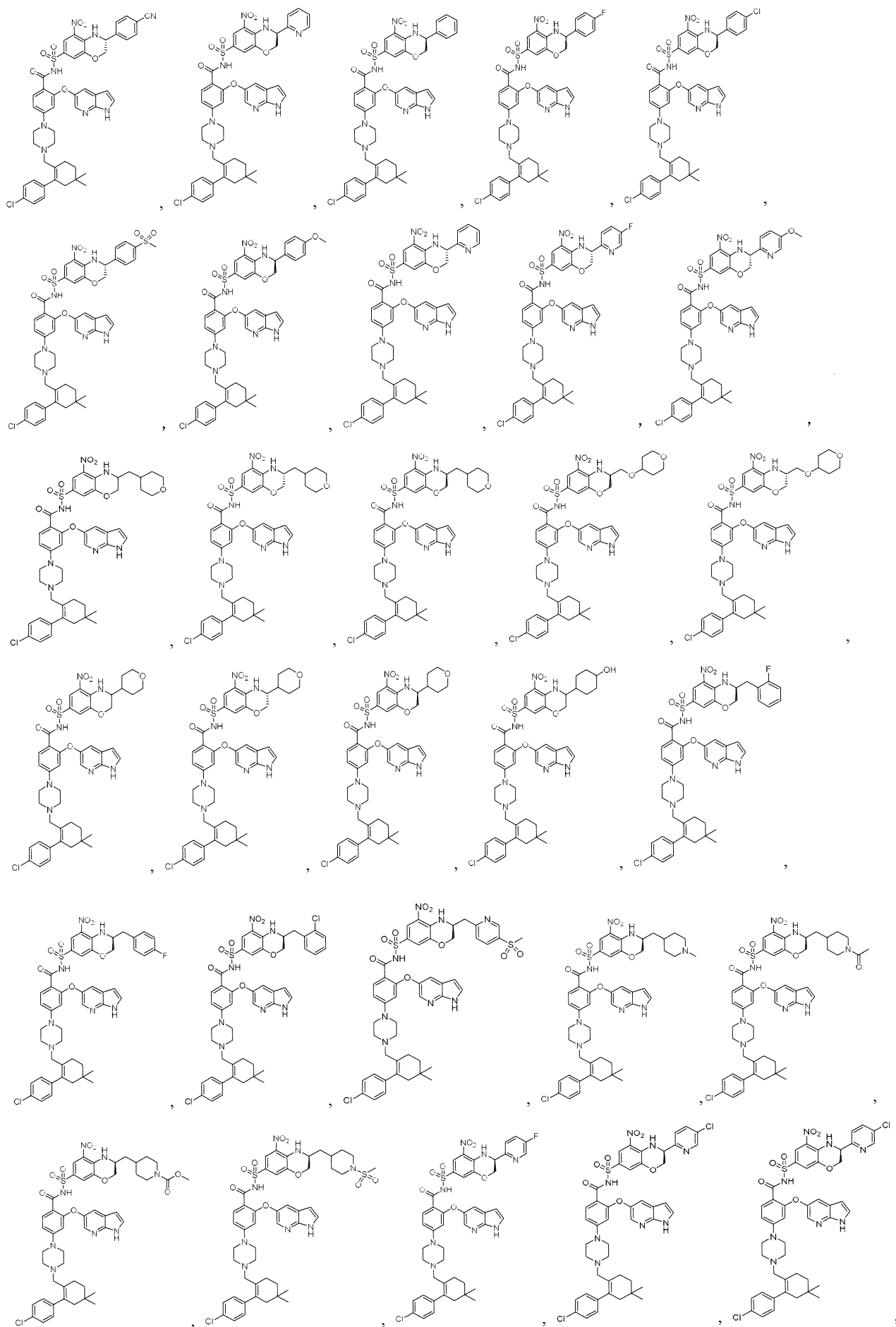


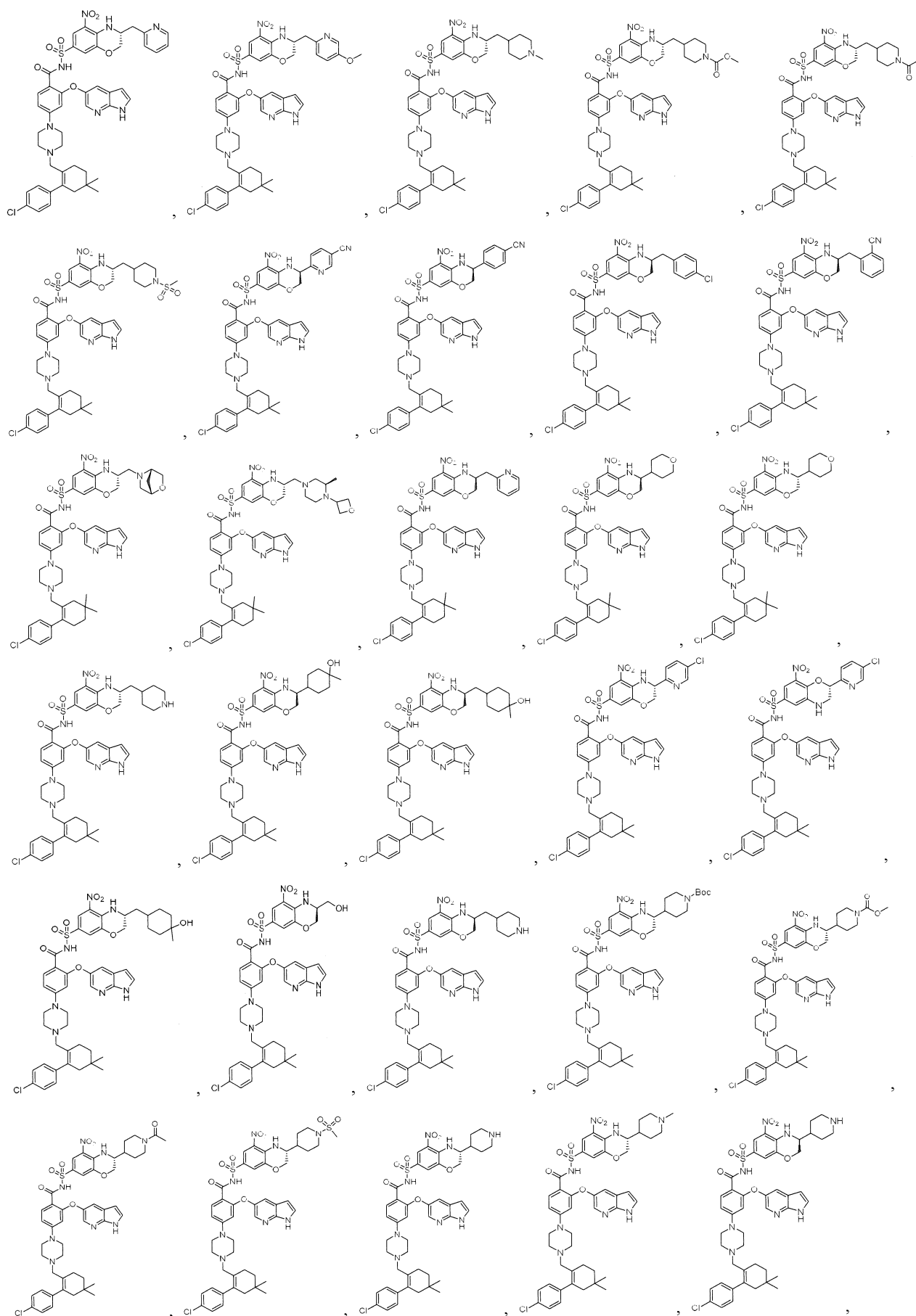


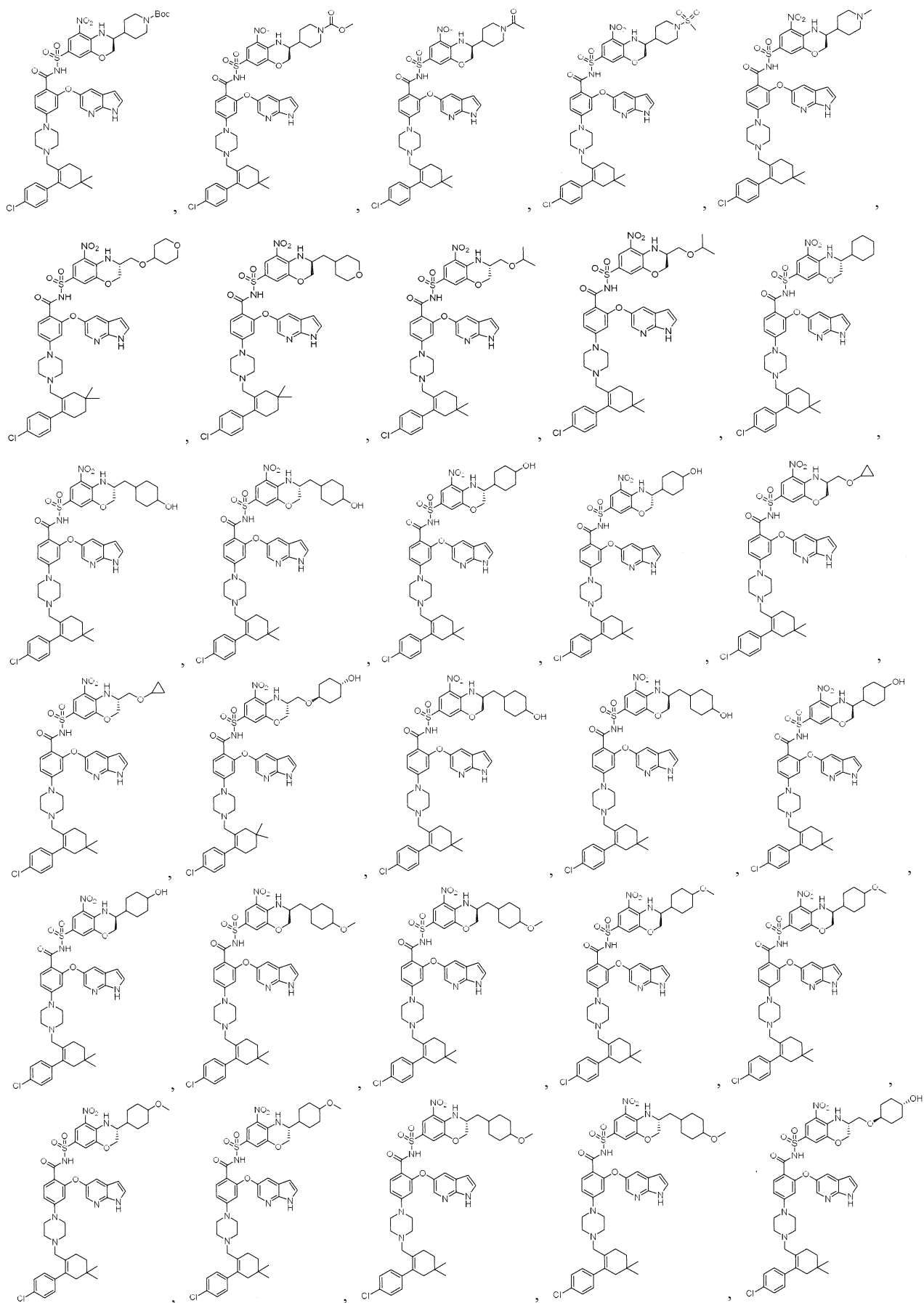


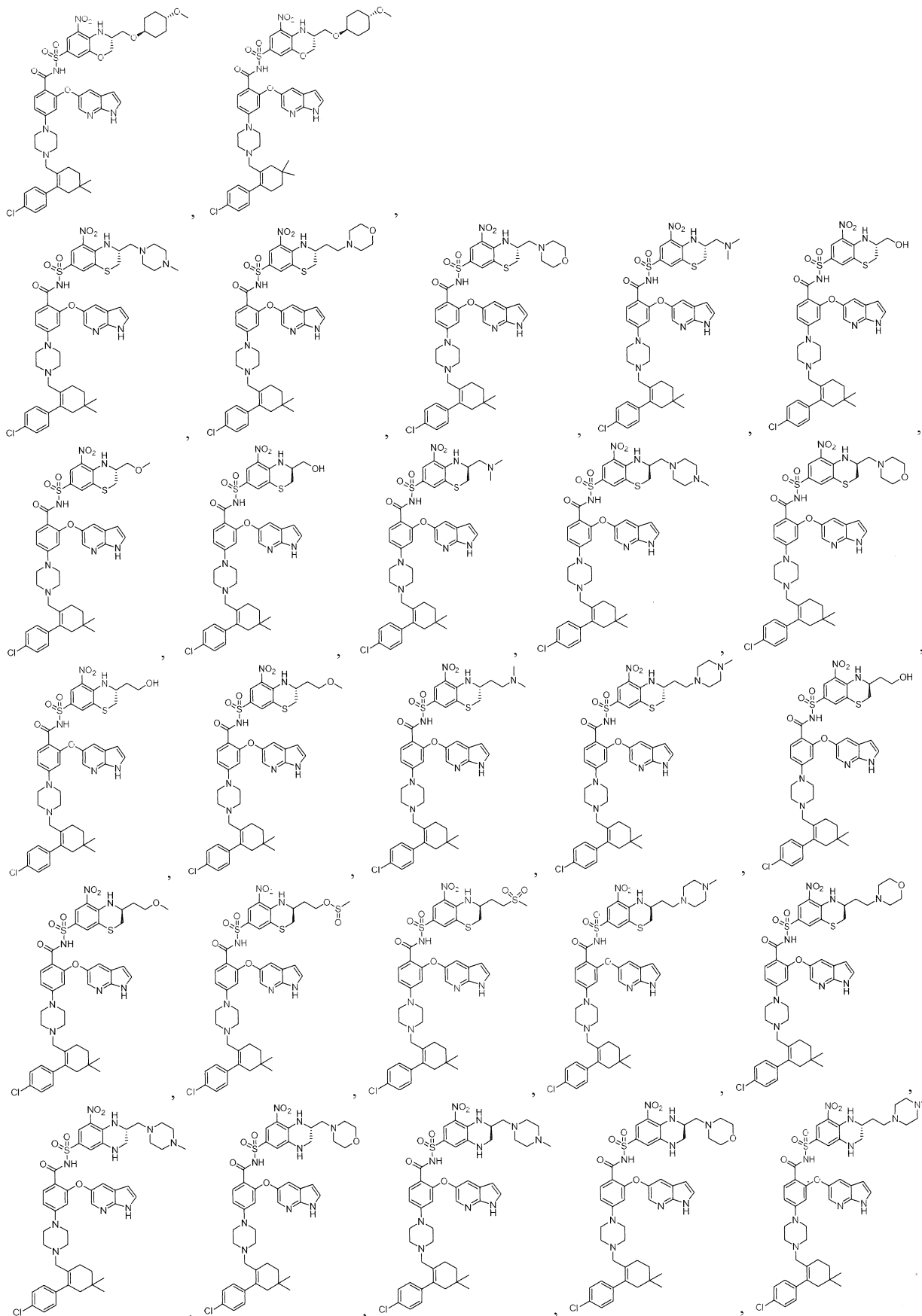


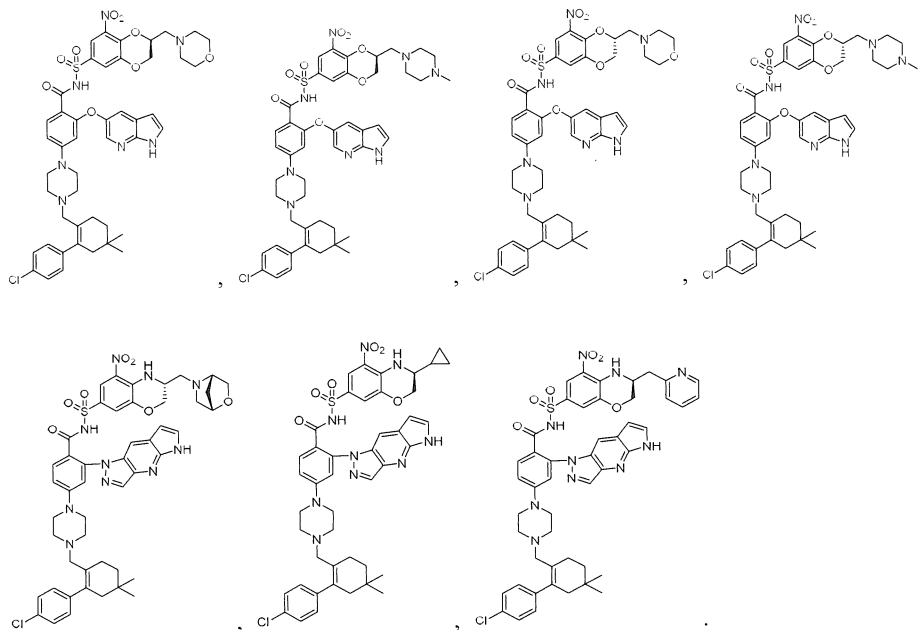












và các muối được dụng của chúng.

Theo một phương án khác (71), sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (70), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

Bản mô tả này mô tả phương pháp điều trị, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh, mà đáp ứng với sự ức chế Bcl-2, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (70), hoặc muối được dụng của nó, hoặc ít nhất một được phẩm chứa nó, và tùy ý kết hợp với chất trị liệu thứ hai, với lượng có hiệu quả.

Bản mô tả này cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (1) đến (70) hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc dùng để điều trị rối loạn tăng sinh cao bất thường.

Theo một phương án khác nữa của các khía cạnh của nó, sáng chế đề xuất kit bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó; và hướng dẫn mà bao gồm một hoặc nhiều dạng thông tin được chọn từ nhóm bao gồm chỉ thị tình trạng bệnh mà chế phẩm này được dùng để điều trị, thông tin bảo quản đối với chế phẩm, thông tin liều lượng và hướng dẫn về cách dùng chế phẩm này. Theo một biến thể cụ thể, kit bao gồm hợp chất ở dạng nhiều liều.

Theo một phương án khác nữa của các khía cạnh của nó, sáng chế đề xuất vật phẩm sản xuất bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó; và các vật liệu bao gói. Theo một biến thể, vật liệu bao gói bao gồm đồ chứa để chứa hợp chất. Theo một biến thể cụ thể, đồ chứa bao gồm nhãn chỉ ra một hoặc nhiều thông tin của nhóm bao gồm tình trạng bệnh mà hợp chất này được dùng để điều trị, thông tin

bảo quản, thông tin liều dùng và/hoặc hướng dẫn về cách dùng hợp chất này. Theo một biến thể khác, vật phẩm sản xuất bao gồm hợp chất ở dạng nhiều liều.

Bản mô tả này mô tả phương pháp trị liệu bao gồm việc dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp ức chế Bcl-2 bao gồm việc cho Bcl-2 tiếp xúc với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp ức chế Bcl-2 bao gồm việc làm cho hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó có mặt trong đối tượng để ức chế Bcl-2 *in vivo*.

Bản mô tả này còn mô tả phương pháp ức chế Bcl-2 bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất thứ nhất mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất thứ hai trong đó hợp chất thứ hai ức chế Bcl-2 *in vivo*, hợp chất thứ hai này là hợp chất theo phương án và biến thể bất kỳ trong số các phương án và biến thể nêu trên.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh mà Bcl-2 có hoạt tính góp phần vào bệnh học và/hoặc triệu chứng học của tình trạng bệnh này, phương pháp này bao gồm việc làm cho hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó có mặt trong đối tượng với lượng có hiệu quả trị liệu đối với tình trạng bệnh này.

Bản mô tả này còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh mà Bcl-2 có hoạt tính góp phần vào bệnh học và/hoặc triệu chứng học của tình trạng bệnh này, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất thứ nhất mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất thứ hai trong đó hợp chất thứ hai này ức chế Bcl-2 *in vivo*. Lưu ý rằng các hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất thứ nhất hoặc thứ hai.

Theo một biến thể của mỗi trong số các phương pháp nêu trên, tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn tăng sinh cao bất thường dạng ung thư (ví dụ, ung thư não, phổi, tế bào hình vảy, bàng quang, dạ dày, tụy, vú, đầu, cổ, thuộc thận, thận, buồng trứng, tuyến tiền liệt, kết-trực tràng, dạng biểu bì, thực quản, tinh hoàn, phụ khoa hoặc tuyến giáp); rối loạn tăng sinh cao bất thường không phải ung thư (ví dụ, chứng tăng sản lành tính của da (ví dụ, bệnh vẩy nến), chứng tái phát hẹp, và chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (benign prostatic hypertrophy - BPH)); bệnh viêm tụy; bệnh thận; chứng đau; ức chế sự cấy ghép tế bào phôi; điều trị các bệnh liên quan đến sự tạo mạch máu hoặc sự tạo mạch (ví dụ, sự tạo mạch khối u, bệnh viêm cấp tính và mạn tính như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh viêm ruột, các bệnh về da như bệnh vẩy nến, eczema, và bệnh cứng bì, bệnh đái tháo đường, bệnh vông mạc do đái tháo đường, bệnh vông mạc ở trẻ đẻ non, chứng thoái hóa vông mạc liên quan đến tuổi, u mạch, u thần kinh đệm, u melanin, sacom Kaposi và ung thư buồng trứng, vú, phổi, tụy, tuyến tiền liệt, kết-tràng và dạng biểu bì bệnh); bệnh hen; hóa ứng động bạch cầu trung tính (ví dụ, tổn thương tái tưới máu ở bệnh nhồi máu cơ tim và đột quỵ và bệnh khớp

viêm); sốc do nhiễm khuẩn; các bệnh qua trung gian tế bào T mà việc ức chế miễn dịch sẽ hữu dụng (ví dụ, sự ức chế thải loại mảnh ghép cơ quan, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh luput ban đỏ, bệnh đa xơ cứng, và bệnh viêm khớp dạng thấp); bệnh xơ vữa động mạch; chứng ức chế các đáp ứng của tế bào sừng với hỗn hợp yếu tố sinh trưởng; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) và các bệnh khác.

Bản mô tả này mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh mà sự đột biến trong gen Bcl-2 góp phần vào bệnh học và/hoặc triệu chứng học của tình trạng bệnh này bao gồm, ví dụ, u melanin, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư kết tràng và các loại khối u khác.

Bản mô tả này cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo phương án và biến thể bất kỳ trong số các phương án và biến thể nêu trên để làm thuốc. Bản mô tả này cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo phương án và biến thể bất kỳ trong số các phương án và biến thể nêu trên để bào chế thuốc để ức chế Bcl-2.

Bản mô tả này còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo phương án và biến thể bất kỳ trong số các phương án và biến thể nêu trên để bào chế thuốc dùng để điều trị tình trạng bệnh mà Bcl-2 có hoạt tính góp phần vào bệnh học và/hoặc triệu chứng học của tình trạng bệnh này.

Việc dùng và được phẩm

Nói chung, các hợp chất theo sáng chế sẽ được dùng với các lượng có hiệu quả trị liệu bằng phương thức bất kỳ trong số các phương thức thông thường và chấp nhận được đã biết trong lĩnh vực này, đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu. Lượng có hiệu quả trị liệu có thể thay đổi một cách rộng rãi tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, hiệu lực của hợp chất được sử dụng và các yếu tố khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, để điều trị các bệnh khối u và các rối loạn hệ miễn dịch, liều lượng cần thiết cũng sẽ thay đổi tùy thuộc vào phương thức dùng, tình trạng cụ thể cần điều trị và hiệu quả mong muốn.

Nói chung, các kết quả thỏa đáng được chỉ ra là thu được hiệu quả toàn thân ở các liều hằng ngày từ khoảng 0,001 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng, hoặc đặc biệt là, từ khoảng 0,03 đến 2,5 mg/kg thể trọng. Liều dùng hằng ngày được chỉ định ở động vật có vú lớn, ví dụ, người, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 2000 mg, hoặc cụ thể hơn, từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 1000 mg, được dùng một cách thuận tiện, ví dụ, theo các liều chia lên đến bốn lần một ngày hoặc ở dạng giải phóng chậm. Các được phẩm dạng liều đơn vị thích hợp để dùng qua đường miệng chứa hoạt chất với lượng khoảng từ 1 đến 50 mg.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng dược phẩm qua đường thông thường bất kỳ; ví dụ, trong đường tiêu hóa, ví dụ, qua đường miệng, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc viên nang; ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch hoặc huyền phù để tiêm; hoặc tại chỗ, ví dụ, ở dạng thuốc xức, gel, thuốc mỡ hoặc kem, hoặc ở dạng dùng qua mũi hoặc thuốc đặt.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng kết hợp với ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng có thể được sản xuất theo cách thông thường bằng các quy trình trộn, tạo hạt, bao, hòa tan hoặc đông khô. Ví dụ, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng có thể được sản xuất theo cách thông thường bằng cách trộn với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Các dược phẩm dạng liều đơn vị để dùng qua đường miệng chứa, ví dụ, từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 500 mg hoạt chất.

Theo một phương án, dược phẩm này là các dung dịch hoạt chất, kể cả huyền phù hoặc hệ phân tán, như các dung dịch nước đẳng trương. Trong trường hợp các chế phẩm đông khô chứa hoạt chất riêng rẽ hoặc cùng với chất mang như manitol, hệ phân tán hoặc huyền phù có thể được bào chế trước khi sử dụng. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa các chất bổ trợ, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất thẩm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất thúc đẩy sự hòa tan, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc các dung dịch đệm. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, hoặc các chất khử trùng, như axit sorbic hoặc axit benzoic. Các dung dịch hoặc huyền phù có thể còn chứa các chất làm tăng độ nhớt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza, dextran, polyvinylpyrrolidon, gelatin, hoặc chất làm tăng độ tan, ví dụ, Tween 80 (polyoxyetylen(20)sorbitan mono-oleat).

Huyền phù trong dầu có thể chứa thành phần dầu là các dầu thực vật, dầu tổng hợp, hoặc bán tổng hợp thông thường đối với các mục đích tiêm. Các ví dụ bao gồm các este axit béo lỏng mà chứa thành phần axit là axit béo mạch dài có từ 8 đến 22 nguyên tử cacbon, hoặc theo một số phương án, từ 12 đến 22 nguyên tử cacbon. Các este axit béo lỏng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit lauric, axit tridexylic, axit myristic, axit pentadexylic, axit palmitic, axit margaric, axit stearic, axit arachidic, axit behenic hoặc các axit không no tương ứng, ví dụ, axit oleic, axit elaidic, axit eruxic, axit brassidic và axit linoleic, và nếu muốn, có thể chứa các chất chống oxy hóa, ví dụ, vitamin E, 3-caroten hoặc 3,5-di-tert-butyl-hydroxytoluen. Thành phần rượu của các este axit béo này có thể có sáu nguyên tử cacbon và có thể là rượu hóa trị một hoặc nhiều hóa trị, ví dụ, rượu một, hai hoặc ba hóa trị. Các thành phần rượu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, butanol hoặc pentanol hoặc các chất đồng phân của chúng; glycol và glyxerol.

Các este axit béo thích hợp khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl-oleat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, LABRAFIL® M 2375, (polyoxyetylen glyxerol), LABRAFIL® M 1944 CS (các glyxerit được polyglycol hóa không no được điều chế bằng cách rượu phân của dầu hạt mỡ và bao gồm glyxerit và polyetylen glycol este), LABRASOL™ (glyxerit được polyglycol hóa no được điều chế bằng cách rượu phân TCM và bao gồm glyxerit và polyetylen glycol este; tất cả có thể mua được từ GaKefosse, Pháp), và/hoặc MIGLYOL® 812 (triglyxerit của các axit béo no có chiều dài mạch 8 đến 12 nguyên tử cacbon từ Hüls AG, Đức), và các dầu thực vật như dầu hạt bông, dầu hạnh nhân, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu vừng, dầu đậu tương, hoặc dầu lạc.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách kết hợp hoạt chất với một hoặc nhiều chất mang rắn, và nếu muốn, tạo hạt hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hoặc các hạt bằng cách thêm các tá dược bổ sung, để tạo ra viên nén hoặc lõi viên nén.

Các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất độn, như đường, ví dụ, lactoza, sacaroza, manitol hoặc sorbitol, chế phẩm xenluloza và/hoặc canxi phosphat, ví dụ, tricanxi phosphat hoặc canxi hydro phosphat, và cả các chất kết dính, như tinh bột, ví dụ, tinh bột ngô, lúa mì, gạo hoặc khoai tây, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon, và/hoặc, nếu muốn, các chất phân rã, như các tinh bột nêu trên, tinh bột carboxymetyl, polyvinylpyrrolidon được liên kết ngang, axit alginic hoặc muối của nó, như natri alginat. Các tá dược bổ sung bao gồm chất điều chỉnh sự chảy và chất làm trơn, ví dụ, axit silixic, đá talc, axit stearic hoặc các muối của nó, như magie hoặc canxi stearat, và/hoặc polyetylen glycol, hoặc các dẫn xuất của chúng.

Lõi viên nén có thể được cung cấp với các lớp bao thích hợp, tùy ý tan trong ruột, thông qua việc sử dụng, không kể những cái khác, dung dịch đường cô đặc mà có thể bao gồm gồm arable, đá talc, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol và/hoặc titan dioxit, hoặc các dung dịch phủ trong các dung môi hoặc các hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp, hoặc, để điều chế lớp bao tan trong ruột, các dung dịch chứa các chế phẩm xenluloza thích hợp, như axetylxenluloza phtalat hoặc hydroxypropylmetylxenluloza phtalat. Các thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc lớp phủ viên nén, ví dụ, để nhằm mục đích nhận diện hoặc để biểu thị các liều khác nhau của hoạt chất.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể bao gồm viên nang cứng chứa gelatin hoặc viên nang được hàn kín mềm chứa gelatin và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nang cứng có thể chứa hoạt chất ở dạng hạt, ví dụ, trong hỗn hợp trộn lẫn với chất độn, như tinh bột ngô, chất kết dính, và/hoặc chất trơn chảy, như đá talc hoặc magie stearat, và tùy ý chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, hoạt chất có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong các tá dược lỏng thích hợp, như dầu béo, dầu parafin hoặc polyetylen glycol hoặc este của axit béo của etylen hoặc propylen

glycol lỏng, mà các chất làm ổn định và chất tẩy, ví dụ, loại este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, cũng có thể được bổ sung vào.

Dược phẩm thích hợp để dùng qua đường trực tràng là, ví dụ, thuốc đặt chứa tổ hợp gồm hoạt chất và cốt thuốc đặt. Các cốt thuốc đặt thích hợp là, ví dụ, triglyxerit tự nhiên hoặc tổng hợp, parafin hydrocacbon, polyetylen glycol hoặc các alkanol cao hơn.

Dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm dung dịch nước chứa hoạt chất ở dạng tan được trong nước, ví dụ, chứa muối tan được trong nước, hoặc huyền phù dạng nước để tiêm mà chứa các chất làm tăng độ nhớt, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, sorbitol và/hoặc dextran, và, nếu muốn, các chất làm ổn định. Hoạt chất, tùy ý cùng với tá dược, cũng có thể ở dạng chế phẩm đông khô và có thể được tạo thành dung dịch trước khi dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách bổ sung dung môi thích hợp. Các dung dịch như được dùng, ví dụ, để dùng ngoài đường tiêu hóa, cũng có thể được sử dụng dưới dạng các dung dịch truyền. Việc sản xuất chế phẩm dùng để tiêm thường được thực hiện dưới các điều kiện vô trùng, như nấp, ví dụ, vào trong ống tiêm hoặc lọ, và hàn kín đồ chứa này.

Sáng chế còn đề xuất các tổ hợp dược phẩm, ví dụ, kit, bao gồm a) chất thứ nhất mà là hợp chất theo sáng chế như được bộc lộ trong bản mô tả này, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, và b) ít nhất một đồng chất. Kit có thể bao gồm các hướng dẫn sử dụng nó.

Các liệu pháp điều trị kết hợp

Các hợp chất hoặc các muối được dụng theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng liệu pháp duy nhất, hoặc cùng với chất hoặc các chất trị liệu khác.

Ví dụ, hiệu quả trị liệu của một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được tăng cường bằng cách dùng chất bổ trợ (tức là bản thân tá dược chỉ có thể có lợi ích trị liệu nhỏ nhất, nhưng kết hợp với một chất trị liệu khác, thì lợi ích trị liệu tổng thể đối với cá thể được tăng cường). Hoặc, chỉ để làm ví dụ, lợi ích thấy được ở cá thể có thể được tăng lên bằng cách dùng một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với một chất trị liệu khác mà cũng có lợi ích trị liệu. Chỉ để làm ví dụ, trong việc điều trị bệnh gút bao gồm việc dùng một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, lợi ích trị liệu tăng có thể thu được cũng nhờ cung cấp cho cá thể một chất trị liệu khác để điều trị bệnh gút. Hoặc, chỉ để làm ví dụ, nếu một trong số các tác dụng phụ thấy được bởi cá thể khi nhận một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là buồn nôn, thì có thể thích hợp nếu dùng chất chống nôn kết hợp với hợp chất này. Hoặc, liệu pháp hoặc các liệu pháp bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vật lý trị liệu, tâm lý trị liệu, liệu pháp chiếu xạ, ứng dụng hạn chế vùng bị bệnh, nghỉ ngơi, thay đổi chế độ ăn, và các liệu pháp tương tự. Không phụ thuộc vào

bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều trị, lợi ích tổng thể thấy được bởi cá thể có thể là lợi ích cộng hợp của hai liệu pháp hoặc cá thể có thể đạt được lợi ích hiệp đồng.

Trong các trường hợp trong đó các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng kết hợp với các chất trị liệu khác, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng trong cùng được phẩm như các chất trị liệu khác, hoặc do các đặc điểm vật lý và hóa học khác nhau, được dùng bằng đường khác nhau. Ví dụ, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng qua đường miệng để tạo ra và duy trì mức độ tốt trong máu của chúng, trong khi chất trị liệu kia có thể được dùng trong tĩnh mạch. Do đó, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng đồng thời, lần lượt hoặc được chia liều một cách riêng rẽ với các chất trị liệu khác.

Các hợp chất có công thức (I) được kỳ vọng là hữu ích khi được sử dụng với chất alkyl hóa, chất ức chế sự tạo mạch, kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống nguyên phân, chất chống tăng sinh, chất chống virus, chất ức chế aurora kinaza, chất ức chế chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình khác (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), chất hoạt hóa quá trình thụ thể sự chết, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, các kháng thể BiTE (chất gắn tế bào T đặc hiệu kép - Bi-Specific T cell Engager), thể tiếp hợp kháng thể được chất, chất biến đổi đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất ức chế xyclooxygenaza-2, DVD, chất ức chế thụ thể chất tương đồng gen sinh ung thư của virus bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (heat shock protein - HSP)-90, chất ức chế histon deacetylaza (histone deacetylase - HDAC), liệu pháp hormon, chất miễn dịch, chất ức chế của chất ức chế các protein của sự chết tế bào theo chương trình (inhibitors of apoptosis proteins - IAPs), chất kháng sinh can thiệp, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích của chất ức chế rapamycin của động vật có vú, microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bởi chất kích thích phân bào, các protein gắn kết nhiều hóa trị, thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa trị liệu platin, chất ức chế kinaza giống polo (polo-like kinase - Plk), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K), chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, các alkaloit thực vật retinoit/deltoit, các axit ribonucleic ức chế nhỏ (small inhibitory ribonucleic acid - siARN), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza, và các chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều các chất này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp khác nhau có thể được phát triển để tổng hợp hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Các phương pháp đại diện để tổng hợp hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng

ché. Tuy nhiên, lưu ý rằng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó cũng có thể được tổng hợp bằng các con đường tổng hợp khác mà những người khác có thể nghĩ ra.

Sẽ dễ dàng nhận thấy rằng các hợp chất nhất định có công thức (I) có các nguyên tử có sự liên kết với các nguyên tử khác mà tạo ra hóa học lập thể cụ thể cho hợp chất này (ví dụ, tâm không đối xứng). Nhận thấy rằng sự tổng hợp của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể dẫn đến việc tạo ra các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể khác nhau (các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang). Trừ khi hóa học lập thể cụ thể được quy định, việc nêu một hợp chất được dự định bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có khác nhau.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế dưới dạng muối cộng axit được dụng bằng cách, ví dụ, cho dạng bazơ tự do của ít nhất một hợp chất phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng. Theo cách khác, muối cộng bazơ được dụng của ít nhất một hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho dạng axit tự do của ít nhất một hợp chất phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ được dụng. Các axit và các bazơ vô cơ và hữu cơ thích hợp để điều chế các muối được dụng của các hợp chất có công thức (I) được nêu trong phần định nghĩa trong bản mô tả này. Theo cách khác, các dạng muối của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các muối của các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất trung gian.

Các dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ dạng muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit tương ứng. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) ở dạng muối cộng axit có thể được chuyển hóa thành bazơ tự do tương ứng của nó bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp (ví dụ, dung dịch amoni hydroxit, natri hydroxit, và các chất tương tự). Hợp chất có công thức (I) ở dạng muối cộng bazơ có thể được chuyển hóa thành axit tự do tương ứng của chúng bằng cách, ví dụ, xử lý bằng axit thích hợp (ví dụ, axit clohydric, v.v).

Các N-oxit của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, các N-oxit có thể được điều chế bằng cách xử lý dạng không được oxy hóa của hợp chất có công thức (I) bằng chất oxy hóa (ví dụ, axit trifloperaxetic, axit permaleic, axit perbenzoic, axit peraxetic, axit meta-cloperoxybenzoic, hoặc các chất tương tự) trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp (ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan) ở khoảng nhiệt độ từ 0 đến 80°C. Theo cách khác, các N-oxit của các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ N-oxit của nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Các hợp chất có công thức (I) ở dạng không được oxy hóa có thể được điều chế từ các N-oxit của các hợp chất có công thức (I) bằng cách, ví dụ, xử lý bằng chất khử (ví dụ, lưu huỳnh, lưu huỳnh dioxit, triphenyl phosphin, lithi bo hydrua, natri bo hydrua,

phospho tricolorua, tribromua, và các chất tương tự) trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp (ví dụ, axetonitril, etanol, nước dioxan, và các chất tương tự) ở nhiệt độ từ 0 đến 80°C.

Các dẫn xuất được bảo vệ của các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Mô tả chi tiết về các kỹ thuật có thể áp dụng để tạo ra các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ của chúng có thể tìm thấy trong T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các ký hiệu và các quy ước được sử dụng trong các quy trình, các sơ đồ và các ví dụ này là nhất quán với các ký hiệu và các quy ước được sử dụng trong các tài liệu khoa học đương thời, ví dụ, *Journal of the American Chemical Society* hoặc *Journal of Biological Chemistry*. Các từ viết tắt có một chữ cái hoặc ba chữ cái chuẩn nói chung được dùng để gọi các gốc axit amin, mà được giả định là ở cấu hình L trừ khi có lưu ý khác. Trừ khi có lưu ý khác, tất cả các nguyên liệu ban đầu được mua từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Ví dụ, các từ viết tắt sau có thể được sử dụng trong các ví dụ và toàn bộ bản mô tả này: g (gam); mg (miligam); L (lit); ml (mililit); μ L (microlit); psi (pao trên mỗi inơ vuông); M (mol); mM (milimol); i.v. (trong tĩnh mạch); Hz (héc); MHz (megahéc); mol (mol); mmol (milimol); RT (nhiệt độ trong phòng); min (phút); h (giờ); mp (điểm nóng chảy); TLC (sắc ký lớp mỏng); Rt (thời gian lưu); RP (pha đảo); MeOH (metanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (trietylamin); TFA (axit trifloaxetic); TFAA (anhydrit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); DMSO (dimetyl sulfoxit); EtOAc (etyl axetat); DME (1,2-dimetoxietan); DCM (diclometan); DCE (dicloetan); DMF (N,N-dimetylformamit); DMPU (N,N'-dimetylpropylenure); CDI (1,1-carbonyldiimidazol); IBCF (isobutyl clorofomat); HOAc (axit axetic); HOSu (N-hydroxysuccinimit); HOBT (1-hydroxybenzotriazol); Et₂O (dietyl ete); EDCI (1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua); BOC (tert-butyloxycarbonyl); Fmoc (9-fluorenylmethoxycarbonyl); DCC (dixyclohexylcarbodiimit); CBZ (benzyloxycarbonyl); Ac (axetyl); atm (atmôfe); TMSE (2-(trimetylsilyl)etyl); TMS (trimetylsilyl); TIPS (triisopropylsilyl); TBS (t-butyldimetylsilyl); DMAP (4-dimetylaminopyridin); Me (metyl); OMe (metoxy); Et (etyl); tBu (tert-butyl); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); BOP (bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua); TBAF (tetra-n-butylamoni florua); m-CPBA (axit meta-cloperbenzoic).

Việc đề cập đến ete hoặc Et₂O là đề cập đến dietyl ete; nước muối được dùng để chỉ dung dịch nước bão hòa của NaCl. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các nhiệt độ được tính theo °C (độ bách phân). Tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ ở RT trừ khi có lưu ý khác.

Các phổ ¹H NMR được ghi lại trên Varian Mercury Plus 400. Các độ dịch chuyển hóa học được tính theo phần triệu (parts per million - ppm). Các hằng số ghép là tính

theo đơn vị héc (Hz). Các mẫu tách mô tả các bội biểu kiến và được gọi là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (vạch bội) và br (rộng).

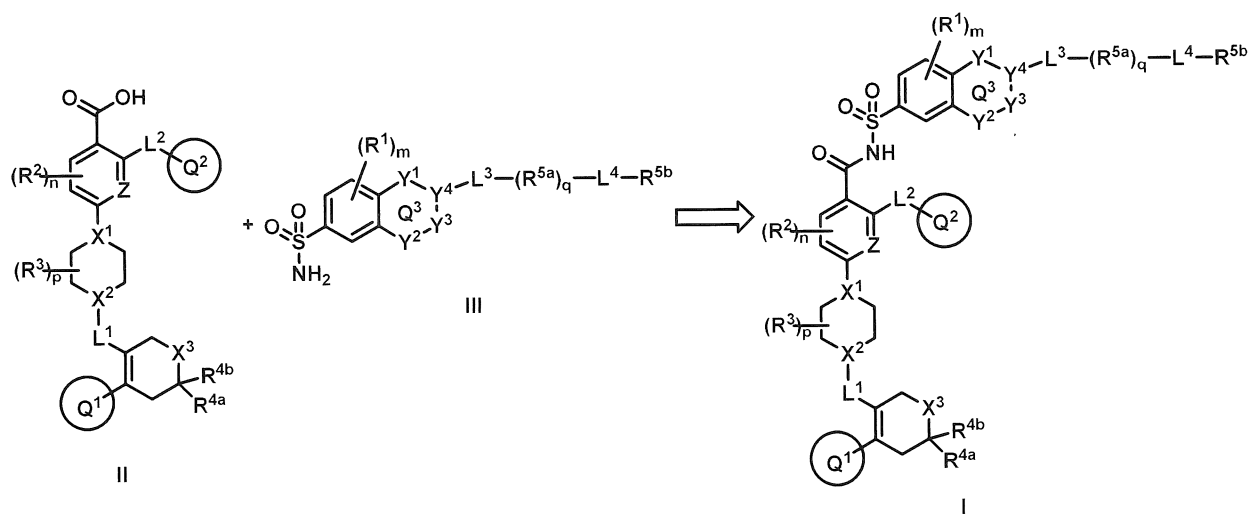
Phổ khối (mass spectra - MS) có độ phân giải thấp và dữ liệu về độ tinh khiết của hợp chất được thu thập trên hệ thống mạch bốn cực đơn Shimadzu LC/MS được trang bị nguồn ion hóa bằng phun điện tử (electrospray ionization - ESI), bộ dò UV (220 và 254 nm), và bộ dò tán xạ ánh sáng bằng bay hơi (evaporative light scattering detector - ELSD). Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên các tấm silicagel Superchemgroup 0,25 mm (60F-254), được làm hiện bằng ánh sáng UV, dung dịch axit etanol phosphomolybdic 5%, ninhydrin, hoặc p-anisaldehyt. Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên silicagel (200-300 mesh, Branch of Qingdao Haiyang Chemical Co.,Ltd).

Các sơ đồ tổng hợp

Các phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất theo sáng chế được minh họa trong các sơ đồ và các ví dụ sau. Các nguyên liệu ban đầu là có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực này hoặc như được minh họa trong bản mô tả này.

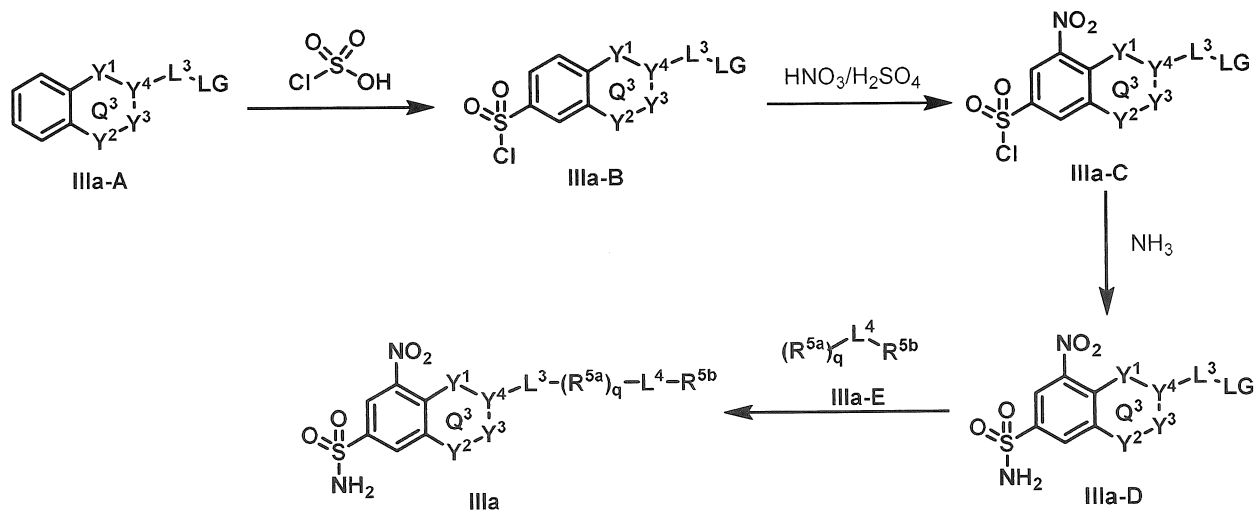
Các hợp chất trung gian được thể hiện trong các sơ đồ sau là đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hoặc có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp quen thuộc đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như minh họa, một trong số các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức I theo sáng chế được phác họa trong sơ đồ 1. Như được thể hiện trong sơ đồ này, các hợp chất có công thức I có thể được tách rời thành các hợp chất trung gian III và II mà việc điều chế chúng là đã biết trong các tài liệu chuyên ngành. Việc ghép đôi axit carboxylic II với sulfonamid III thông qua phản ứng ngưng tụ dẫn đến các hợp chất có công thức I.

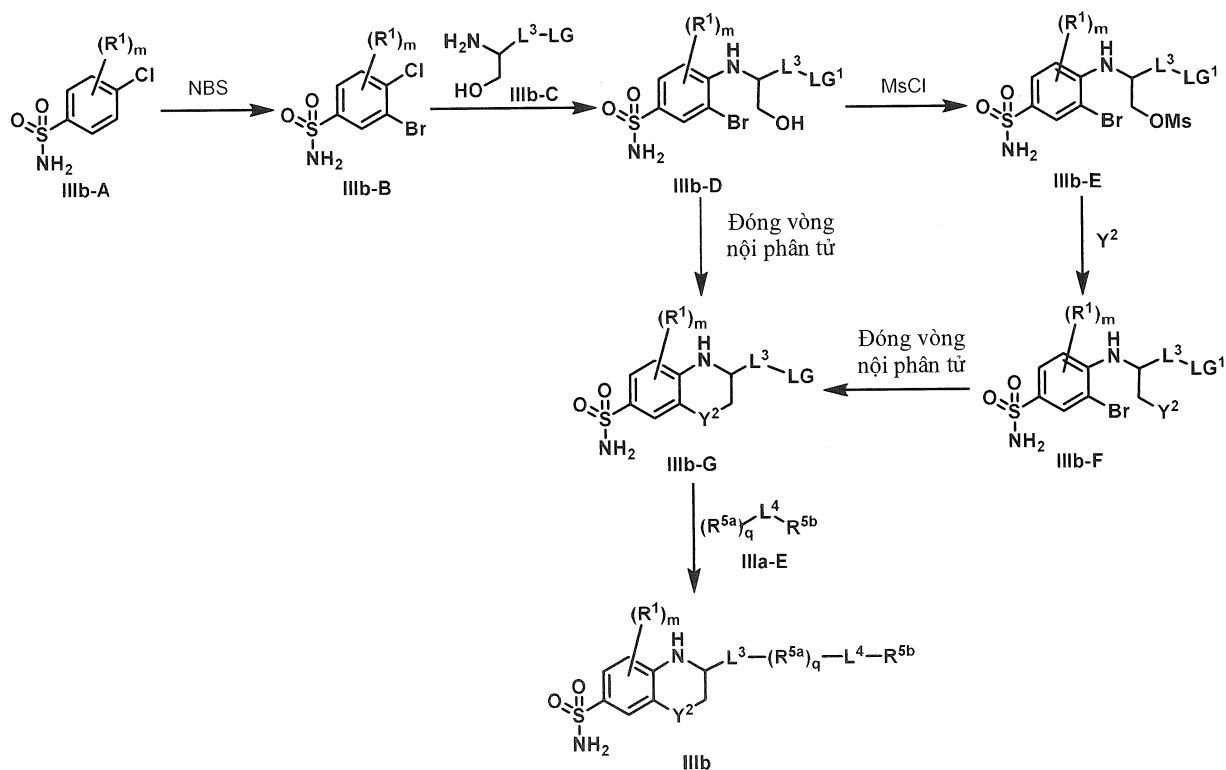


Sơ đồ 1

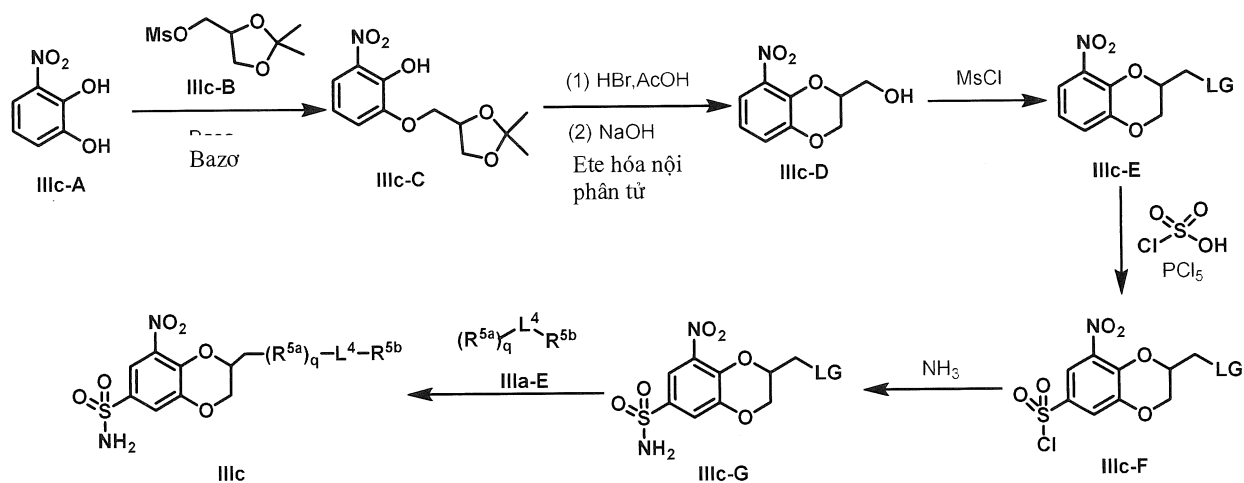
Như minh họa về việc điều chế các hợp chất trung gian có công thức III, việc điều chế hợp chất IIIa được thể hiện trên sơ đồ 2. Bắt đầu từ dị vòng IIIa-A được ngưng tụ benzo, mà có bán trên thị trường hoặc đã biết trong các tài liệu chuyên ngành, sulfonyl clorua IIIa-B được điều chế bằng cách xử lý hợp chất IIIa-A bằng axit closulfonic. Sự nitro hóa của hợp chất IIIa-B trong các điều kiện như $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ thu được hợp chất IIIa-C, mà có thể được chuyển hóa tiếp thành sulfonamit IIIa-D bằng cách cho hợp chất IIIa-C phản ứng với NH_3 . Hợp chất trung gian IIIa có thể thu được bằng cách ghép đôi hợp chất IIIa-D với hợp chất IIIa-E thông qua phản ứng thế.



Như minh họa tiếp về việc điều chế các hợp chất trung gian có công thức III, việc điều chế hợp chất IIIb được minh họa trên sơ đồ 3. Sự brom hóa hợp chất IIIb-A có bán trên thị trường thu được hợp chất IIIb-B, và sau đó, phản ứng của hợp chất IIIb-B với hợp chất IIIb-C tạo ra hợp chất IIIb-D. Sự đóng vòng nội phân tử của hợp chất IIIb-D bằng cách sử dụng điều kiện ghép đôi được xúc tác bằng kim loại như phản ứng Buchwald hoặc các điều kiện ghép đôi khác đã biết trong các tài liệu chuyên ngành thu được hợp chất IIIb-G. Theo cách khác, hợp chất trung gian IIIb-G có thể thu được thông qua trình tự ba bước là sự mesyl hóa nhóm hydroxyl của hợp chất IIIb-D, phản ứng SN_2 và sự đóng vòng nội phân tử. Việc ghép đôi hợp chất IIIb-G với hợp chất IIIa-E thu được hợp chất trung gian IIIb mong muốn.



Một minh họa khác về việc điều chế các hợp chất trung gian có công thức III được thể hiện trên sơ đồ 4 mà biểu thị việc điều chế hợp chất IIIc. Bắt đầu từ hợp chất IIIc-A có bán trên thị trường, phản ứng chọn lọc của nhóm hydroxyl ở C-3 nitrobenzen trong hợp chất IIIc-A với hợp chất IIIc-B có bán trên thị trường với sự có mặt của bazơ tạo ra hợp chất IIIc-C. Việc xử lý hợp chất IIIc-C bằng axit như HBr/AcOH tiếp theo đóng vòng nội phân tử thông qua phản ứng ete hóa được thúc đẩy bởi bazơ tạo ra hợp chất IIIc-D. Sự mesyl hóa nhóm hydroxyl trong hợp chất IIIc-D vào nhóm rời chuyển thu được hợp chất IIIc-E. Sự sulfonyl hóa của hợp chất IIIc-E bằng cách sử dụng axit closulfonic với sự có mặt của PCl_5 tạo ra hợp chất IIIc-F và việc xử lý hợp chất IIIc-F bằng NH_3 thu được IIIc-G. Các hợp chất có công thức IIIc có thể được điều chế bằng cách ghép đôi hợp chất IIIc-G thu được với hợp chất IIIa-E.

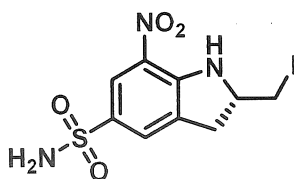


Trong một số trường hợp, thứ tự thực hiện các sơ đồ phản ứng nêu trên có thể thay đổi để tạo thuận lợi cho phản ứng hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Các ví dụ sau được đưa ra sao cho sáng chế có thể được hiểu một cách đầy đủ hơn. Các ví dụ này chỉ để minh họa và không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Điều chế các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian A

(S)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (hợp chất trung gian A)



Hợp chất trung gian A

(S)-indolin-2-ylmetanol (A-1)

(S)-indolin-2-ylmetanol (A-1) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2009/109364.

(S)-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-3-on (A-2)

Hỗn hợp gồm (S)-indolin-2-ylmetanol (A-1) (1,63 g, 10,9 mmol) và CDI (1,78 g, 10,9 mmol) trong THF (25 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp này được cô và được chiết bằng EtOAc, các phần chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng PE / EtOAc (8:1~ 6:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-3-on (A-2). MS-ESI (m/z): 176 [M + 1]⁺.

(S)-3-oxo-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-7-sulfonyl clorua (A-3)

Bổ sung (S)-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-3-on (A-2) (0,10 g, 0,6 mmol) vào axit sulfurocloridic (1 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm ngừng bằng nước đá (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 × 50 ml), các phần chiết được rửa bằng nước muối (50 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi để thu được sản phẩm thô là (S)-3-oxo-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-7-sulfonyl clorua (A-3), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp.

(S)-5-nitro-3-oxo-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-7-sulfonyl clorua (A-

4)

Bổ sung KNO_3 (0,038 g, 0,36 mmol) vào dung dịch chứa (S)-3-oxo-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-7-sulfonyl clorua (**A-3**) (0,05 g, 0,18 mmol) trong H_2SO_4 đặc (1 ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và được làm ngừng bằng nước đá (20 ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối (15 ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 . Lọc, và làm bay hơi để thu được sản phẩm thô là (S)-5-nitro-3-oxo-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-7-sulfonyl clorua (**A-4**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp.

(S)-(7-nitro-5-sulfamoylindolin-2-yl)methyl carbamat (**A-5**)

Hỗn hợp gồm (S)-5-nitro-3-oxo-9,9a-dihydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]indol-7-sulfonyl clorua (**A-4**) (51 mg, 0,16 mmol) và NH_3 trong MeOH (3 ml) được khuấy ở RT trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô là (S)-(7-nitro-5-sulfamoylindolin-2-yl)methyl carbamat (**A-5**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (m/z): 315 $[\text{M} - 1]^-$.

(S)-2-(hydroxymethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**A-6**)

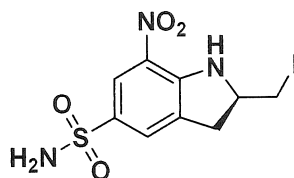
Hỗn hợp gồm (S)-(7-nitro-5-sulfamoylindolin-2-yl)methyl carbamat (**A-5**) (21 mg, 0,068 mmol) và NaOH (2 N, 0,2 ml) trong MeOH (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM, và pha nước được điều chỉnh bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH = 4~5. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (4×80 ml), các phần chiết được rửa bằng nước muối (100 ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được sản phẩm thô là (S)-2-(hydroxymethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**A-6**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (m/z): 272 $[\text{M} - 1]^-$.

(S)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (hợp chất trung gian A)

Dung dịch chứa (S)-2-(hydroxymethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**A-6**) (0,2 g, 0,73 mmol), PPh_3 (0,48 g, 1,83 mmol) và imidazol (0,12 g, 1,83 mmol) trong CH_3CN (10 ml) được bổ sung I_2 (0,37 g, 1,46 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được làm ấm đến RT một cách từ từ và được khuấy ở RT qua đêm. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa (50 ml) và được chiết bằng EtOAc (2×30 ml). Các phần chiết được rửa bằng nước muối (30 ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng PE / EtOAc (4:1~2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (hợp chất trung gian A). MS-ESI (m/z): 384 $[\text{M} + 1]^+$.

Hợp chất trung gian B

(R)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (hợp chất trung gian B)

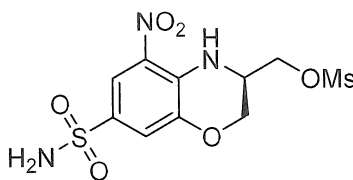


Hợp chất trung gian B

Hợp chất nêu ở đề mục này (*(R)*-2-(iodometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian B**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (*(S)*-2-(iodometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian A**) bằng cách thay thế (*(S)*-indolin-2-ylmetanol (**A-1**) bằng (*(R)*-indolin-2-ylmetanol. MS-ESI (*m/z*): 384 [*M* + 1]⁺.

Hợp chất trung gian C

(*(R)*-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (hợp chất trung gian C)



Hợp chất trung gian C

3-bromo-4-clo-5-nitrobenzensulfonamid (C-1)

Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitrobenzensulfonamid (10 g, 42,5 mmol) trong H₂SO₄ đặc (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C và được bổ sung NBS (11 g, 61,8 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rót vào trong đá (200 g), sau khi được khuấy trong 10 phút và được lọc. Bã đã được lọc được rửa bằng nước (30 ml) và được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô là 3-bromo-4-clo-5-nitrobenzensulfonamid (**C-1**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (*m/z*): 313 [*M* - 1]⁻.

metyl *O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*L*-serinat (C-2)

metyl *O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-*L*-serinat (**C-2**) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong *Synthesis* 2009, 6, 951.

(*(R)*-2-amino-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propan-1-ol (C-3)

(*(R)*-2-amino-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propan-1-ol (**C-3**) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong *Synthesis* 2009, 6, 951.

(*(R)*-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (C-4)

Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-clo-5-nitrobenzensulfonamid (**C-1**) (2,9 g, 9,26 mmol) và (*(R)*-2-amino-3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propan-1-ol (**C-3**) (1,73 g, 8,44 mmol) và

DIPEA (5,5 g, 42,6 mmol) trong CH₃CN (25 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Được cô, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**C-4**). MS-ESI (m/z): 484 [M + 1]⁺.

(R)-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-5**)

Hỗn hợp gồm (R)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**C-4**) (10 mg, 0,021 mmol), Me₄phen (2,5 mg, 0,010 mmol), CuI (4,0 mg, 0,021 mmol) và Cs₂CO₃ (10 mg, 0,032 mmol) trong toluen (1,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 5 giờ dưới môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được để nguội xuống RT và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-5**). MS-ESI (m/z): 404 [M + 1]⁺.

(S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-6**)

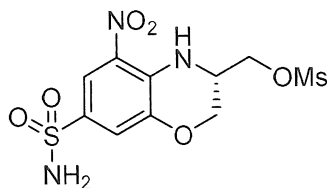
Hỗn hợp gồm (R)-3-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-5**) (1,7 mg, 0,042 mmol), dung dịch HCl 2 N (0,3 ml) trong MeOH (1 ml) được khuấy ở RT trong 0,5 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10 ml) và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được sản phẩm thô là (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-6**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (m/z): 290 [M + 1]⁺.

(R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (hợp chất trung gian C)

Dung dịch chứa (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-6**) (10,0 mg, 0,0346 mmol) trong DCM/CH₃CN (2 ml/ 0,5 ml) được bổ sung MsCl (4,8 mg, 0,415 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa TEA (3,5 mg, 0,0346 mmol) trong DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 phút. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄, và cô để thu được sản phẩm thô là (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (m/z): 368 [M + 1]⁺.

Hợp chất trung gian D

(S)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (hợp chất trung gian D)

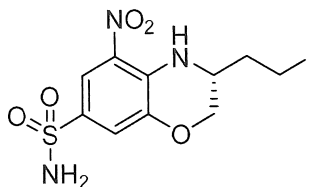


Hợp chất trung gian D

Hợp chất nêu ở đề mục này (S)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian D**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng cách thay thế methyl *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-serinat (**C-2**) bằng methyl *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*D*-serinat. MS-ESI (*m/z*): 368 [*M* + 1]⁺.

Hợp chất trung gian E

(R)-3-(2-iodoethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (hợp chất trung gian E)



Hợp chất trung gian E

metyl D-homoserinat hydroclorua (E-1)

Dung dịch chứa *D*-homoserin (4,76 g, 40,0 mmol) trong MeOH (100 ml) được bổ sung SOCl₂ (3,5 ml, 40,0 mmol) trong điều kiện bể nước đá. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Cô để thu được sản phẩm thô là methyl *D*-homoserinat hydroclorua (**E-1**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (*m/z*): 170 [*M* + 1]⁺.

(R)-3-bromo-4-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxybutan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (E-2)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-bromo-4-((4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxybutan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**E-2**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**C-4**) bằng cách thay thế methyl *L*-serinat hydroclorua bằng methyl *D*-homoserinat hydroclorua (**E-1**). MS-ESI (*m/z*): 418 [*M* + 1]⁺.

(R)-3-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (E-3)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**E-3**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-5**) bằng cách thay thế (R)-3-bromo-4-((1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**C-4**) bằng (R)-3-bromo-4-((4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxybutan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**E-2**). MS-ESI (m/z): 418 [M + 1]⁺.

(R)-3-(2-hydroxyethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (E-4)

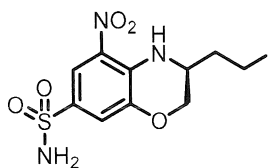
Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-(2-hydroxyethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**E-4**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-6**) bằng cách thay thế (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-5**) bằng (R)-3-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**E-3**). MS-ESI (m/z): 304 [M + 1]⁺.

(R)-3-(2-iodoethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (hợp chất trung gian E)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-(2-iodoethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**hợp chất trung gian E**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (S)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian A**) bằng cách thay thế (S)-2-(hydroxymethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**A-6**) bằng (R)-3-(2-hydroxyethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**E-4**). MS-ESI (m/z): 414 [M + 1]⁺.

Hợp chất trung gian F

(S)-3-(2-iodoethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (hợp chất trung gian F)



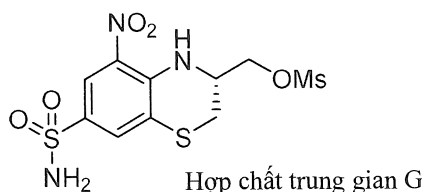
Hợp chất trung gian F

Hợp chất nêu ở đề mục này (S)-3-(2-iodoethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-oxazin-7-sulfonamid (**hợp chất trung gian F**) được điều chế theo phương

pháp tổng hợp (*S*)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian E**) bằng cách thay thế D-homoserin bằng L-homoserin. MS-ESI (*m/z*): 414 [*M* + 1]⁺.

Hợp chất trung gian G

(*R*)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian G**)



(*S*)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**G-1**)

Hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**G-1**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (*R*)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**C-4**) bằng cách thay thế *D*-serinat hydroclorua bằng *L*-serinat hydroclorua. MS-ESI (*m/z*): 484 [*M* + 1]⁺.

(*R*)-2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl metansulfonat (**G-2**)

Hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl metansulfonat (**G-2**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (*R*)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng cách thay thế (*S*)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-6**) bằng (*S*)-3-bromo-4-((1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**G-1**). MS-ESI (*m/z*): 562 [*M* + 1]⁺.

(*R*)-*S*-(2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl) etanthioat (**G-3**)

Dung dịch chứa (*R*)-2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl metansulfonat (**G-2**) (0,5 g, 0,89 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung AcSK (0,3 g, 2,6 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở RT trong 1 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 × 25 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc / PE (1:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-*S*-(2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propyl) etanthioat (**G-3**). MS-ESI (*m/z*): 542 [*M* + 1]⁺.

(R)-3-bromo-4-((1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-mercaptopropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (G-4)

Dung dịch chứa (R)-S-(2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propyl) etanthioat (**G-3**) (0,3 g, 0,55 mmol) trong MeOH (15 ml) được bổ sung K₂CO₃ (0,26 g, 1,88 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở RT trong 10 phút. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và được điều chỉnh bằng HCl đặc đến độ pH = 6~7. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3×25 ml). Các phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-bromo-4-((1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-mercaptopropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**G-4**). MS-ESI (m/z): 500 [M + 1]⁺.

(R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-sulfonamid (G-5)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-sulfonamid (**G-5**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-5**) bằng cách thay thế (R)-3-bromo-4-((1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**C-4**) bằng (R)-3-bromo-4-((1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-mercaptopropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamid (**G-4**). MS-ESI (m/z): 420 [M + 1]⁺.

(R)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-sulfonamid (G-6)

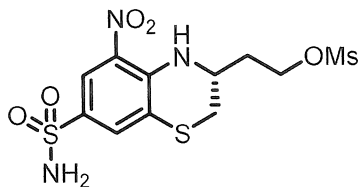
Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-sulfonamid (**G-6**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-6**) bằng cách thay thế (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-5**) bằng (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-sulfonamid (**G-5**). MS-ESI (m/z): 306 [M + 1]⁺.

(R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)methyl metansulfonat (hợp chất trung gian G)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian G**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng cách thay thế (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**C-6**) bằng (R)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-sulfonamid (**G-6**). MS-ESI (m/z): 384 [M + 1]⁺.

Hợp chất trung gian H

(R)-2-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)ethyl metansulfonat (hợp chất trung gian H)

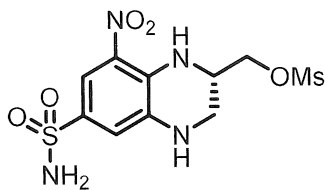


Hợp chất trung gian H

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-2-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)ethyl metansulfonat (**hợp chất trung gian H**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian G**) bằng cách thay thế (S)-3-bromo-4-((1-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**G-1**) bằng (R)-3-bromo-4-((4-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-hydroxybutan-2-yl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**E-2**). MS-ESI (m/z): 398 [M + 1]⁺.

Hợp chất trung gian I

(S)-4-((1-azido-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (hợp chất trung gian I)



Hợp chất trung gian I

(S)-4-((1-azido-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (**I-1**)

Dung dịch chứa (R)-2-((2-bromo-6-nitro-4-sulfamoylphenyl)amino)-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propyl metansulfonat (**G-2**) (30 mg, 0,0534 mmol) trong DMF (1,5 ml) được bổ sung NaN₃ (17 mg, 0,267 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 × 25 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc / PE (1:5 ~ 1:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-4-((1-azido-3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (**I-1**). MS-ESI (m/z): 509 [M + 1]⁺.

(S)-4-((1-amino-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (I-2)

Dung dịch chứa (S)-4-((1-azido-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (**I-1**) (0,235 g, 0,463 mmol) trong H₂O/THF (0,125 ml / 5 ml) được bổ sung PPh₃ (0,346 g, 1,388 mmol) dưới môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 35°C qua đêm dưới môi trường khí N₂. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng PE / DCM (50:1 ~ 20:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-4-((1-amino-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (**I-2**). MS-ESI (m/z): 483 [M + 1]⁺.

(S)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-sulfonamit (I-3)

Hỗn hợp gồm (S)-4-((1-amino-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-yl)amino)-3-bromo-5-nitrobenzensulfonamit (**I-2**) (20 mg, 0,0415 mmol), Me₄phen (10 mg, 0,0415 mmol), CuI (12 mg, 0,0622 mmol) và Cs₂CO₃ (20 mg, 0,0622 mmol) trong dioxan (1,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ dưới môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được để nguội xuống RT và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc / PE (1:3 ~ 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-sulfonamit (**I-3**). MS-ESI (m/z): 403 [M + 1]⁺.

(S)-2-(hydroxymethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-sulfonamit (I-4)

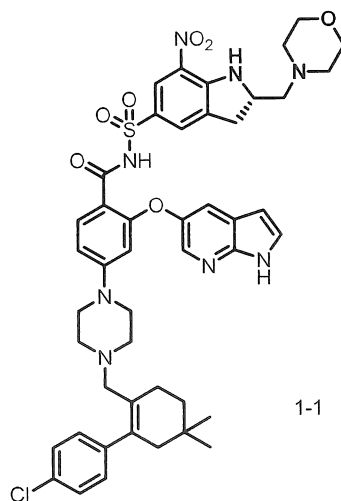
Hợp chất nêu ở đề mục này (S)-2-(hydroxymethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-sulfonamit (**I-4**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-6**) bằng cách thay thế (R)-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-5**) bằng (S)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-sulfonamit (**I-3**). MS-ESI (m/z): 289 [M + 1]⁺.

(S)-(8-nitro-6-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)methyl metansulfonat (hợp chất trung gian I)

Hợp chất nêu ở đề mục này (S)-(8-nitro-6-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian I**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng cách thay thế (S)-3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**C-6**) bằng (S)-2-(hydroxymethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-sulfonamit (**I-4**). MS-ESI (m/z): 367 [M + 1]⁺.

Ví dụ 1-1

(S)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(morpholinomethyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid (1-1)

(S)-2-(morpholinomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (1-1a)

Hỗn hợp gồm (S)-2-(iodomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian A**) (15,3 mg, 0,04 mmol), K₂CO₃ (6,0 mg, 0,04 mmol) và morpholin (0,1 ml) trong CH₃CN (1,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 × 30 ml), các phần chiết được rửa bằng nước muối (100 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế, rửa giải bằng DCM / MeOH (20:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-2-(morpholinomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-1a**). MS-ESI (m/z): 343 [M + 1]⁺.

Axit 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (1-1b)

Hợp chất nêu ở đề mục này axit 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (**1-1b**) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong US 2014 / 0275540, (A1). MS-ESI (m/z): 571 [M + 1]⁺.

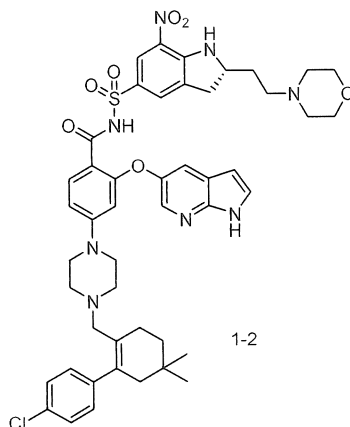
(S)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(morpholinomethyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid (1-1)

Hỗn hợp gồm axit 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (**1-1b**) (0,010 g, 0,02 mmol), (S)-2-(morpholinomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-1a**) (6,7 mg, 0,02 mmol), EDCI (0,011 g, 0,06 mmol), Et₃N (6,0 mg, 0,06 mmol) và DMAP (8,0

mg, 0,06 mmol) trong DCM (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (25 ml), rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế, rửa giải bằng DCM / MeOH (15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((2-(morpholinometyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid (**1-1**). MS-ESI (*m/z*): 895 [M + 1]⁺.

Ví dụ 1-2

(*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((2-(2-morpholinoetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid (**1-2**)



(*S*)-2-(xyanometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-2a**)

Hỗn hợp gồm (*S*)-2-(iodometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian A**) (1,04 g, 2,72 mmol) và NaCN (160 mg, 3,26 mmol) trong DMF (12 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng DCM / MeOH (60:1 ~ 15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-(xyanometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-2a**). MS-ESI (*m/z*): 283 [M + 1]⁺.

Axit (*S*)-2-(7-nitro-5-sulfamoylindolin-2-yl)axetic (**1-2b**)

Hỗn hợp gồm (*S*)-2-(xyanometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-2a**) (265 mg, 0,94 mmol) trong HCl đặc (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô là axit (*S*)-2-(7-nitro-5-sulfamoylindolin-2-yl)axetic (**1-2b**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (*m/z*): 302 [M + 1]⁺.

(*S*)-2-(2-morpholino-2-oxoetyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-2c**)

Hỗn hợp gồm axit (*S*)-2-(7-nitro-5-sulfamoylindolin-2-yl)axetic (**1-2b**) (52 mg, 0,173 mmol), EDCI (66 mg, 0,35 mmol), HOBT (47 mg, 0,35 mmol), Et₃N (48 ml, 0,35 mmol) và morpholin (50 ml, 0,35 mmol) trong DMF (1,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm, và sau đó, EDCI (40 mg, 0,21 mmol) và HOBT (25 mg, 0,19 mmol) thêm được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô. Cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế (DCM / MeOH = 15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-(2-morpholino-2-oxoethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-2c**). MS-ESI (m/z): 371 [M + 1]⁺.

(*S*)-2-(2-morpholinoethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-2d**)

Dung dịch chứa (*S*)-2-(2-morpholino-2-oxoethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-2c**) (18,0 mg, 0,048 mmol) trong THF (1 ml) được bổ sung BH₃ (150 ml, 0,144 mmol) trong THF ở RT. Hỗn hợp này được khuấy ở RT qua đêm, và sau đó, dung dịch chứa MeOH (0,5 ml) và HCl đặc (0,1 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống RT và được điều chỉnh bằng dung dịch Na₂CO₃ 4 N đến độ pH = 10. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế (DCM / MeOH = 15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-(2-morpholinoethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-2d**). MS-ESI (m/z): 357 [M + 1]⁺.

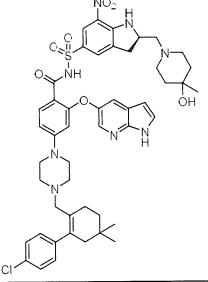
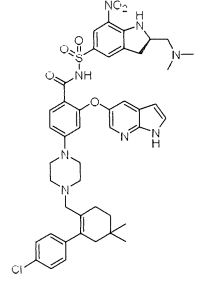
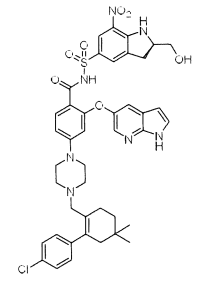
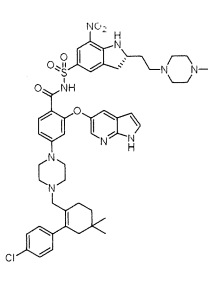
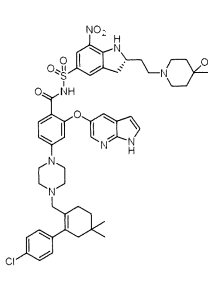
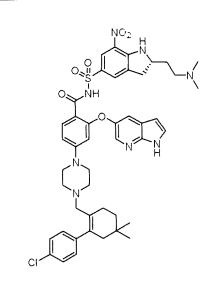
(*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-*N*-((2-(2-morpholinoethyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid (**1-2**)

Hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-*N*-((2-(2-morpholinoethyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid (**1-2**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **1-1** bằng cách thay thế (*S*)-2-(morpholinomethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-1a**) bằng (*S*)-2-(2-morpholinoethyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-2d**). MS-ESI (m/z): 909 [M + 1]⁺.

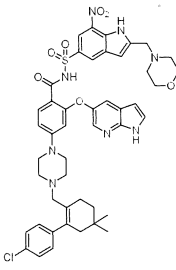
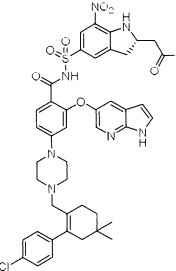
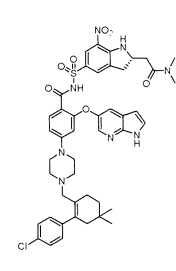
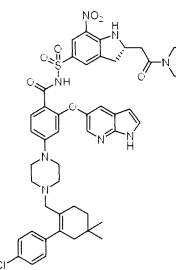
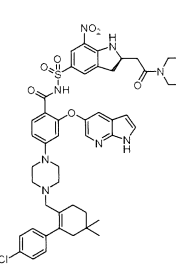
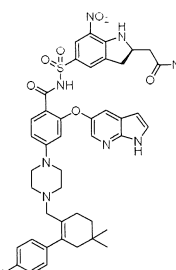
Dưới đây, các quy trình về cơ bản giống như được mô tả đối với các ví dụ 1-1~1-2 hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc các biện pháp tổng hợp tương tự, các hợp chất ví dụ 1-3~1-27 được liệt kê trong bảng 1 được điều chế. Các cấu trúc và các tên gọi của các hợp chất ví dụ 1-3 ~ 1-27 được nêu trong bảng 1.

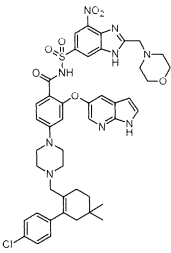
Bảng 1

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
1-3		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 908 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-4		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-5		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((dimetyl-amino)metyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 853 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-6		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(hydroxymetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 826 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-7		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 908 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-8		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(morpholinometyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 895 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
1-9		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)metyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-10		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((dimetyl-amino)metyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 853 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-11		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(hydroxymetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 826 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-12		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 922 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-13		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)etyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 937 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-14		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(dimetyl-amino)etyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 867 [<i>M</i> + 1] ⁺

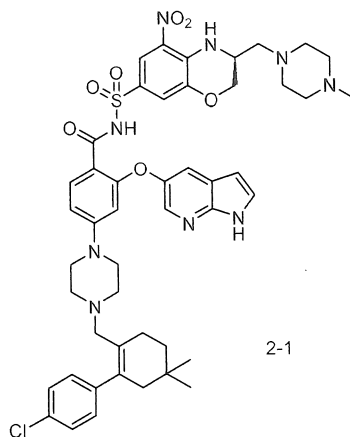
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
1-15		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 922 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-16		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-morpholinoetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-17		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)etyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 937 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-18		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(dimetylamino)etyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 867 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-19		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-hydroxyetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 840 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-20		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-hydroxyetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 840 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
1-21		2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(morpholinometyl)-7-nitro-1 <i>H</i> -indol-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 893 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-22		metyl (<i>S</i>)-2-(5-(<i>N</i> -(2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-7-nitroindolin-2-yl)axetat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 868 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-23		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 881 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-24		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-morpholino-2-oxoetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-25		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 936 [<i>M</i> + 1] ⁺
1-26		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(2-morpholino-2-oxoetyl)-7-nitroindolin-5-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
1-27		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(morpholinometyl)-4-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 894 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ 2-1

(*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit (**2-1**)



(*S*)-3-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamidit (**2-1a**)

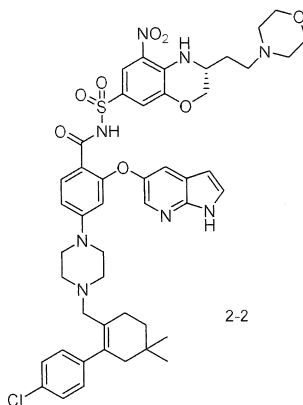
Hỗn hợp gồm (*R*)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)metyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) (11,0 mg, 0,03 mmol), 1-metyl piperazin (12,0 mg, 0,12 mmol) và K₂CO₃ (20,7 mg, 0,15 mmol) trong CH₃CN (4 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 × 30 ml). Các phần chiết được rửa bằng nước muối (30 ml), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải bằng DCM / MeOH (10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-3-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamidit (**2-1a**). MS-ESI (*m/z*): 372 [*M* + 1]⁺.

(*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit (**2-1**)

Hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**2-1**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **1-1** bằng cách thay thế (*S*)-2-(morpholinometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**1-1a**) bằng (*S*)-3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**2-1a**). MS-ESI (*m/z*): 924 [*M* + 1]⁺.

Ví dụ 2-2

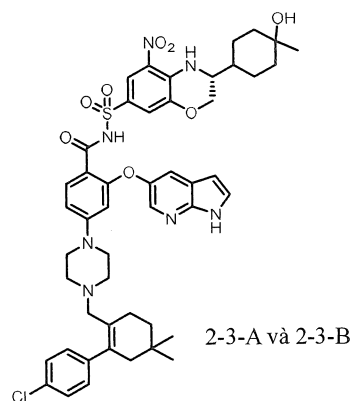
(*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-(2-morpholinoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**2-2**)



Hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-(2-morpholinoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**2-2**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **1-1** bằng cách thay thế (*S*)-2-(iodometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian A**) bằng (*R*)-3-(2-iodoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamid (**hợp chất trung gian E**). MS-ESI (*m/z*): 925 [*M* + 1]⁺.

Ví dụ 2-3

(*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**2-3-A** và **2-3-B**)



metyl (R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)axetat (2-3a)

Dung dịch chứa axit (R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)axetic (1,0 g, 6,0 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung SOCl_2 (1,3 ml, 18,0 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở RT trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô là hợp chất nêu ở đề mục này metyl (R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)axetat (2-3a). MS-ESI (m/z): 182 $[\text{M} + 1]^+$.

metyl (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)axetat (2-3b)

Huyền phù chứa metyl (R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)axetat (2-3a) (1,0 g, 5,5 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) được bổ sung K_2CO_3 (1,2 g, 8,8 mmol) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,3 g, 6,0 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cách kết tinh lại bằng PE/EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này metyl (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)axetat (2-3b). MS-ESI (m/z): 282 $[\text{M} + 1]^+$.

tert-butyl (R)-(2-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)etyl)carbammat (2-3c)

Dung dịch chứa metyl (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(4-hydroxyphenyl)axetat (2-3b) (1,0 g, 3,55 mmol) trong THF (40 ml) được bổ sung LAH (445 mg, 11,7 mmol) theo từng phần, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này tert-butyl (R)-(2-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)etyl)carbammat (2-3c). MS-ESI (m/z): 254 $[\text{M} + 1]^+$.

tert-butyl (R)-4-(4-hydroxyphenyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (2-3d)

Hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-(2-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)etyl)carbammat (2-3c) (847 mg, 3,33 mmol), DMP (3,05 g, 29,34 mmol) và $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40 μl , 0,33 mmol) trong axeton (3 ml) được khuấy ở RT trong 4 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng nước đá và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng PE/EtOAc (6:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này tert-butyl (R)-4-(4-

hydroxyphenyl)-2,2- dimetyloxazolidin-3-carboxylat (**2-3d**). MS-ESI (m/z): 294 [M + 1]⁺.

tert-butyl (R)-4-(4-hydroxycyclohexyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (2-3e)

Hỗn hợp gồm *tert-butyl (R)-4-(4-hydroxyphenyl)-2,2-dimetyloxazolidin-*

3-carboxylat (**2-3d**) (760 mg, 2,55 mmol) và PtO₂ (100 mg) trong IPA (60 ml) và HOAc (4 ml) được khuấy ở RT dưới môi trường khí H₂ trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và cô để thu được sản phẩm thô là hợp chất nêu ở đề mục này *tert-butyl (R)-4-(4-hydroxycyclohexyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (2-3e)* mà được sử dụng trực tiếp đối với bước tiếp theo. MS-ESI (m/z): 300 [M + 1]⁺.

tert-butyl (R)-2,2-dimetyl-4-(4-oxocyclohexyl)oxazolidin-3-carboxylat (2-3f)

Hỗn hợp gồm *tert-butyl (R)-4-(4-hydroxycyclohexyl)-2,2-dimetyloxazolidin- 3-carboxylat (2-3e)* (233 mg, 0,773 mmol) và DMP (424 mg, 2,18 mmol) trong DCM (10 ml) được khuấy ở RT trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (30 ml), lớp hữu cơ được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này *tert-butyl (R)-2,2-dimetyl- 4-(4-oxocyclohexyl)oxazolidin-3-carboxylat (2-3f)*. MS-ESI (m/z): 298 [M + 1]⁺.

tert-butyl (R)-4-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (2-3g)

Dung dịch chứa *tert-butyl (R)-2,2-dimetyl-4-(4-oxocyclohexyl)oxazolidin-3-carboxylat (2-3f)* (200 mg, 0,87 mmol) trong THF (6 ml) được bổ sung MeLi (1,5 ml, 1,6 M) ở nhiệt độ -78 ~ -40°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78 ~ -40°C trong 1 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các phần chiết được rửa bằng nước muối (30 ml), làm khô bằng Na₂SO₄, và làm bay hơi để thu được sản phẩm thô là *tert-butyl (R)-4-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (2-3g)*, mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (m/z): 314 [M + 1]⁺.

(R)-4-(1-amino-2-hydroxyetyl)-1-metylcyclohexan-1-ol trifloaxetat (2-3h)

Hỗn hợp gồm *tert-butyl (R)-4-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-2,2-dimetyloxazolidin-3-carboxylat (2-3g)* (200 mg, 0,63 mmol) và TFA (0,5 ml, 5 mmol) trong DCM (5 ml) được khuấy ở RT trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô là *(R)-4-(1-amino-2-hydroxyetyl)-1-metylcyclohexan-1-ol trifloaxetat (2-3h)*, mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp. MS-ESI (m/z): 174 [M + 1]⁺.

(R)-3-bromo-4-((2-hydroxy-1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (2-3i-A và 2-3i-B)

Hỗn hợp gồm (*R*)-4-(1-amino-2-hydroxyetyl)-1-metylcyclohexan-1-ol trifloaxetat (**2-3h**) (250 mg, 0,81 mmol), 3-bromo-4-clo-5-nitrobenzensulfonamit (**C-1**) (250 mg, 0,138 mmol) và DIPEA (500,0 mg, 3,815 mmol) trong ACN (6 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống RT và được cô. Cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế vết trên để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-3-bromo-4-((2-hydroxy-1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**2-3i-A**). Và được tinh chế bằng TLC điều chế vết dưới để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-3-bromo-4-((2-hydroxy-1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**2-3i-B**) MS-ESI (*m/z*): 452 [*M* + 1]⁺.

(*R*)-3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]-oxazin-7-sulfonamit (**2-3j-A**)

Hỗn hợp gồm (*R*)-3-bromo-4-((2-hydroxy-1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**2-3i-A**) (50 mg, 0,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), Xantphos (16 mg, 0,028 mmol) và Cs₂CO₃ (71 mg, 0. 22 mmol) trong dioxan (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống RT. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế (DCM/MeOH = 15:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]-oxazin-7-sulfonamit (**2-3j-A**). MS-ESI (*m/z*): 372 [*M* + 1]⁺.

(*R*)-3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]-oxazin-7-sulfonamit (**2-3j-B**)

Hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro- 2H-benzo[*b*][1,4]-oxazin-7-sulfonamit (**2-3j-B**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp **2-3j-A** bằng cách thay thế (*R*)-3-bromo-4-((2-hydroxy-1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**2-3i-A**) bằng (*R*)-3-bromo-4-((2-hydroxy-1-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)etyl)amino)-5-nitrobenzensulfonamit (**2-3i-B**). MS-ESI (*m/z*): 372 [*M* + 1]⁺.

(*R*)-2-((1H-pyrido[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**2-3-A** và **2-3-B**)

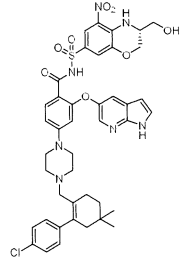
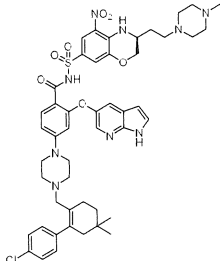
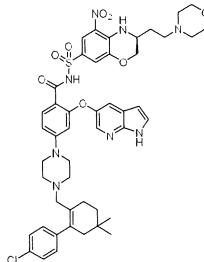
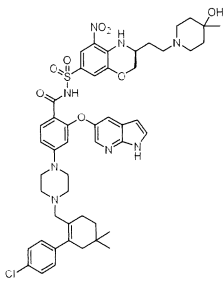
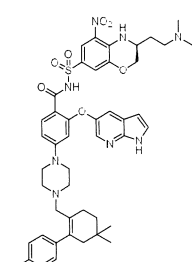
Hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-2-((1H-pyrido[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**2-3A** và **2-3B**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp **1-1** bằng cách thay thế (*S*)-2-(morpholinometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamit (**1-1a**) bằng (*R*)-3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]-oxazin-7-

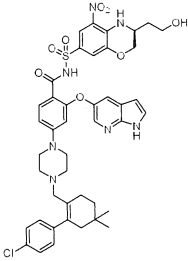
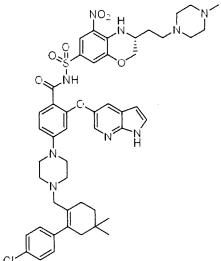
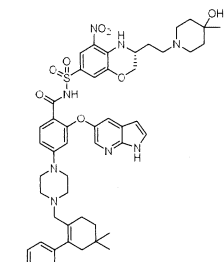
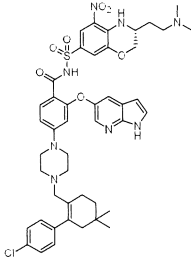
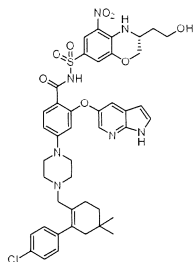
sulfonamit (**2-3j-A**) hoặc (*R*)-3-(4-hydroxy-4-metylcyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]-oxazin-7-sulfonamit (**2-3j-B**). MS-ESI (*m/z*): 924 [*M* + 1]⁺.

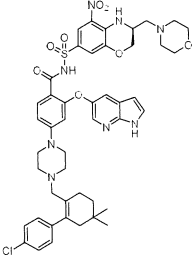
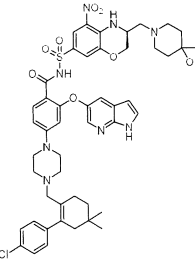
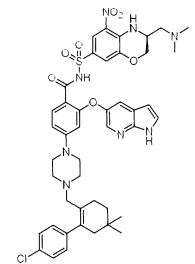
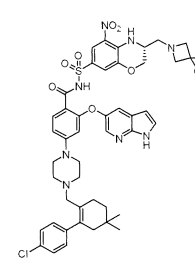
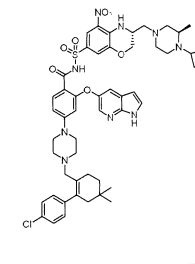
Dưới đây, các quy trình về cơ bản giống như được mô tả đối với các ví dụ 2-1 ~ 2-3 hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc các biện pháp tổng hợp tương tự, các hợp chất ví dụ 2-4 ~ 2-252 được liệt kê trong bảng 2 được điều chế. Các cấu trúc và các tên gọi của các hợp chất ví dụ 2-4 ~ 2-252 được nêu trong bảng 2.

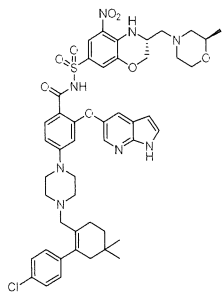
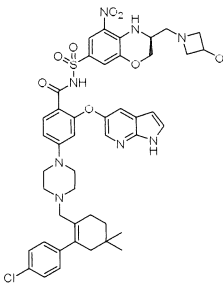
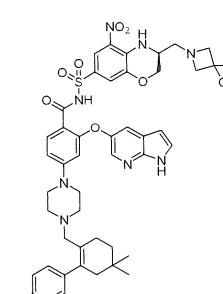
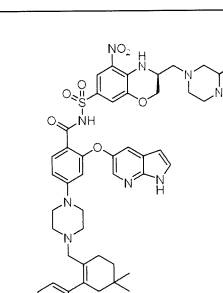
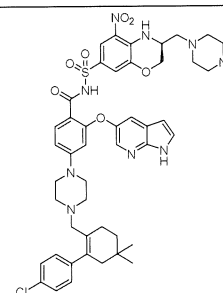
Bảng 2

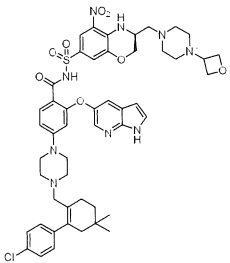
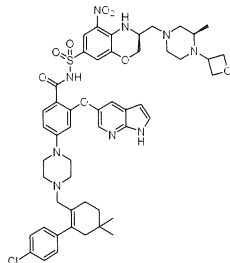
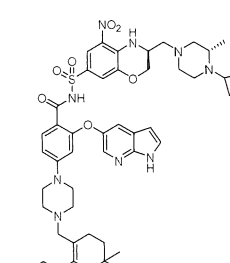
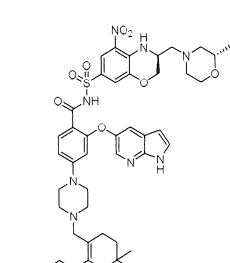
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-4		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-5		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(morpholinometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-6		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-7		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((dimetylamino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 869 [<i>M</i> + 1] ⁺

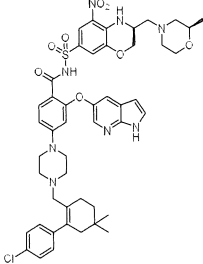
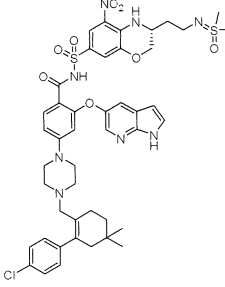
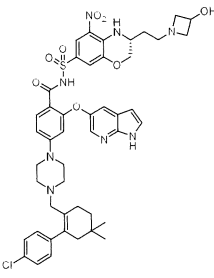
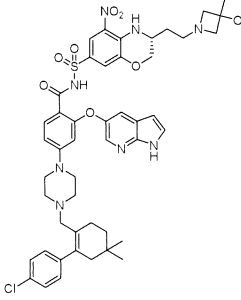
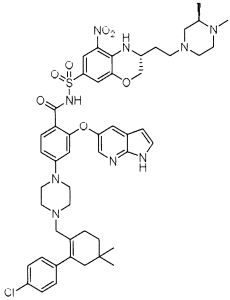
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-8		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(hydroxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 842 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-9		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-10		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-morpholinoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-11		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 953 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-12		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(dimetyl(amino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 883 [<i>M</i> + 1] ⁺

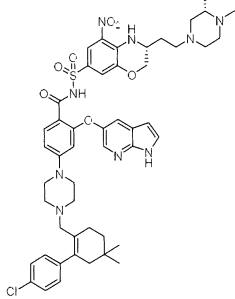
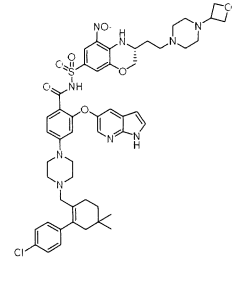
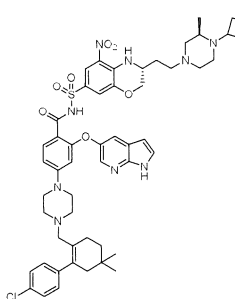
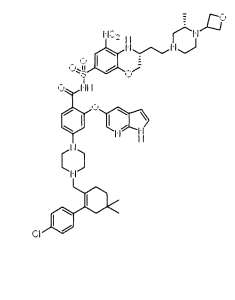
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-13		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-hydroxyetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-14		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-15		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 953 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-16		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(dimetylamino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 883 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-17		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-hydroxyetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 856 [<i>M</i> + 1] ⁺

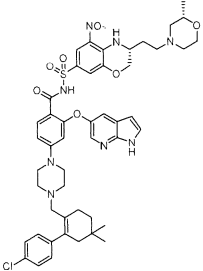
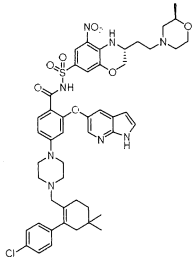
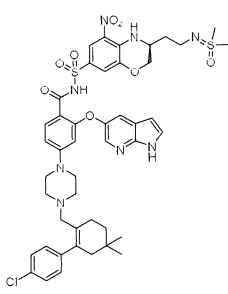
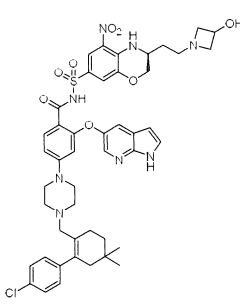
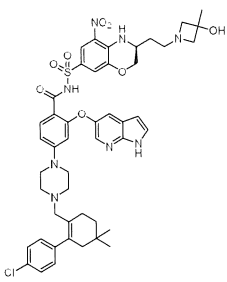
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-18		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(morpholinometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-19		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxy-4-metyl)piperidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-20		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((dimethylamino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 869 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-21		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-22		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((<i>R</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -	MS-ESI (<i>m/z</i>): 980 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	
2-23		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((<i>R</i>)-2-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-24		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 897 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-25		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((3-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-26		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>)-3,4-dimetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-27		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-3,4-dimetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺

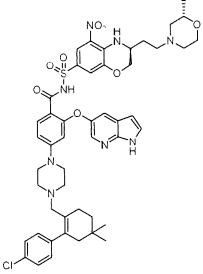
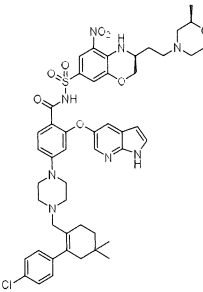
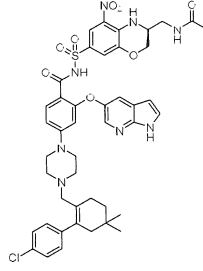
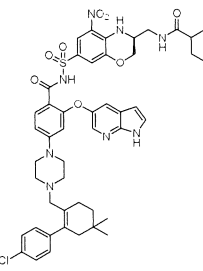
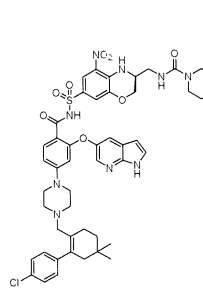
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	
2-28		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 966 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-29		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 980 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-30		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 980 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-31		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-2-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-32		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>)-2-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-33		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-((dimetyl(oxo)-16-sulfanylidene)amino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 931 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-34		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-35		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-36		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(2-((<i>R</i>)-3,4-dimetyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -	MS-ESI (<i>m/z</i>): 952 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	
2-37		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(2-((<i>S</i>)-3,4-dimetyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 952 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-38		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 980 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-39		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(2-((<i>R</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 994 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-40		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(2-((<i>S</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 994 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-41		2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(2-((<i>S</i>)-2-metylmorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-42		2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(2-((<i>R</i>)-2-metylmorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-43		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-((dimetyl(oxo)-16-sulfanyliden)amino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 931 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-44		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-45		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-46		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(2-((<i>R</i>)-3,4-dimetyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 952 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-47		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(2-((<i>S</i>)-3,4-dimetyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 952 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-48		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(2-(4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 980 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-49		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(2-((<i>R</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 994 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-50		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(2-((<i>S</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -	MS-ESI (<i>m/z</i>): 994 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	
2-51		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(2-((<i>S</i>)-2-metylmorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-52		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(2-((<i>R</i>)-2-metylmorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-53		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-(axetamidometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 883 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-54		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-carboxamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 953 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-55		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl)morpholin-4-carboxamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 954 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-56		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)ethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-carboxamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 967 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-57		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)ethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-carboxamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 967 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-58		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)ethyl)morpholin-4-carboxamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 968 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-59		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)ethyl)morpholin-4-carboxamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 968 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-60		metyl (<i>S</i>)-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)methyl)carbamat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 899 [<i>M</i> + 1] ⁺

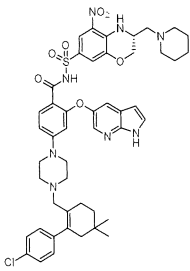
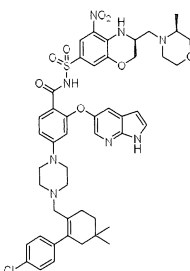
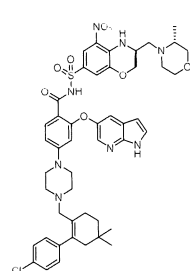
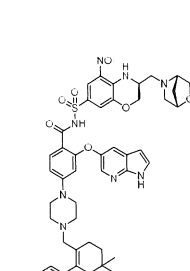
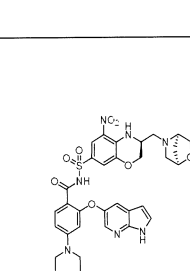
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-61		tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl (<i>S</i>)-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)methyl)carbamate	MS-ESI (<i>m/z</i>): 969 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-62		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-(2-axetamidoethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamide	MS-ESI (<i>m/z</i>): 897 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-63		methyl (<i>R</i>)-2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)methyl)carbamate	MS-ESI (<i>m/z</i>): 913 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-64		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(methylsulfonyl)ethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamide	MS-ESI (<i>m/z</i>): 918 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-65		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-methoxyethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamide	MS-ESI (<i>m/z</i>): 870 [<i>M</i> + 1] ⁺

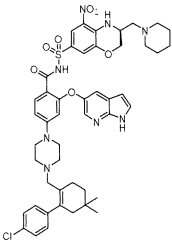
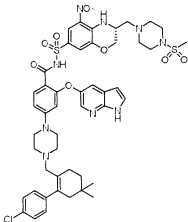
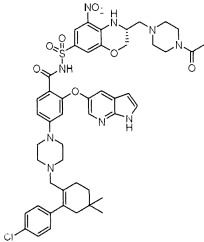
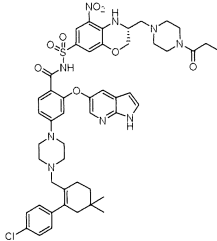
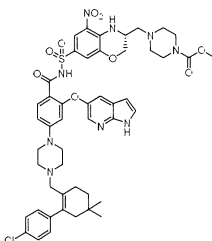
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-66		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(metylsulfonamidometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 919 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-67		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((morpholin-4-sulfonamido)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 990 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-68		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(metylsulfonamido)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 933 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-69		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(morpholin-4-sulfonamido)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1004 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-70		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(((dimetyl(oxo)-λ ⁶ -sulfanyliden)amino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 917 [<i>M</i> + 1] ⁺

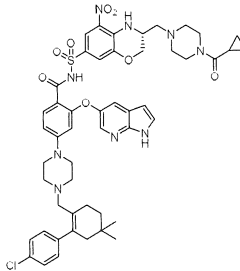
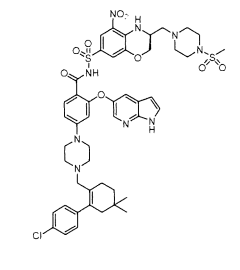
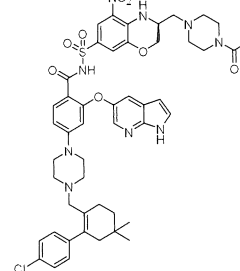
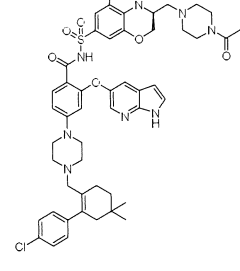
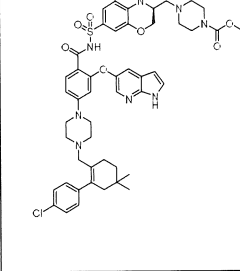
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-71		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((1-oxidotetrahydro-1λ ⁶ -thiophen-1-yliden)amino)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 943 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-72		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((4-oxido-1,4λ ⁶ -oxathian-4-yliden)amino)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 959 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-73		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(2-(((1-oxidotetrahydro-1λ ⁶ -thiophen-1-yliden)amino)etyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 957 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-74		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(2-(((4-oxido-1,4λ ⁶ -oxathian-4-yliden)amino)etyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 973 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-75		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((dimetyl(oxo)-λ ⁶ -sulfanylidene)amino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 917 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-76		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((1-oxidotetrahydro-1λ ⁶ -thiophen-1-yliden)amino)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 943 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-77		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((4-oxido-1,4λ ⁶ -oxathian-4-yliden)amino)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 959 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-78		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(2-(((4-oxido-1,4λ ⁶ -oxathian-4-yliden)amino)etyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 973 [<i>M</i> + 1] ⁺

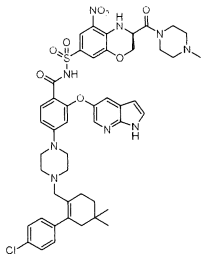
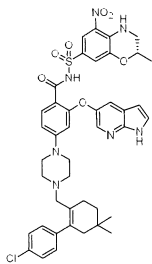
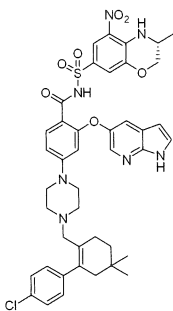
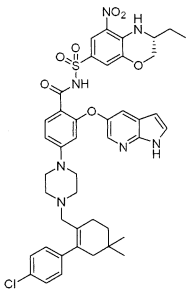
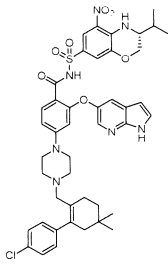
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-79		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((<i>S</i>)-2-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-80		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((<i>S</i>)-3-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-81		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((<i>R</i>)-3-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-82		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-83		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺

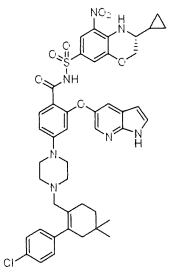
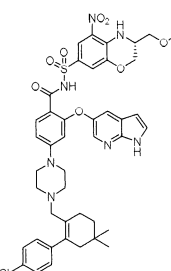
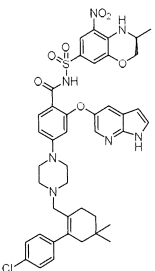
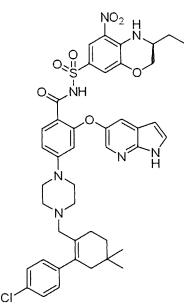
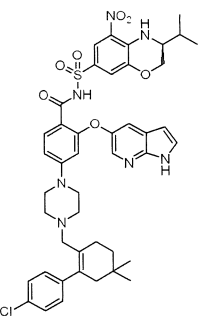
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-84		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(piperidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-85		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-3-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-86		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((<i>R</i>)-3-metylmorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-87		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-88		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-3-(((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺

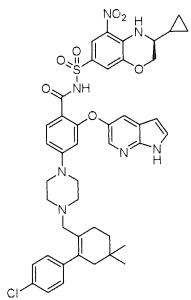
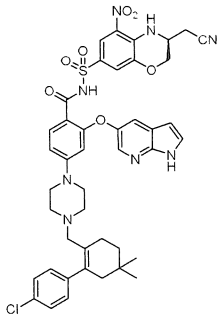
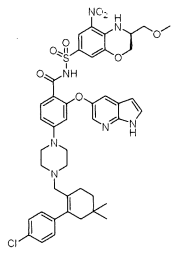
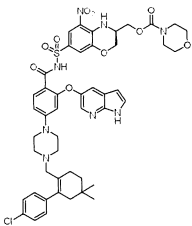
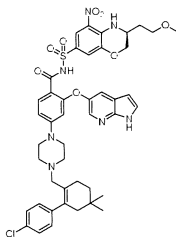
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-89		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(piperidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-90		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 988 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-91		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-((4-axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 952 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-92		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((4-propionyl)piperazin-1-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 966 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-93		metyl (<i>R</i>)-4-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 968 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-94		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-(xyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 978 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-95		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 988 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-96		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-((4-(axetyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 952 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-97		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((4-(propionyl)piperazin-1-yl)methyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 966 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-98		methyl (<i>S</i>)-4-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 968 [<i>M</i> + 1] ⁺

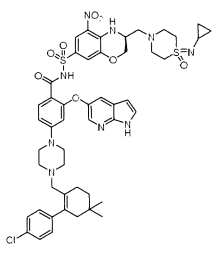
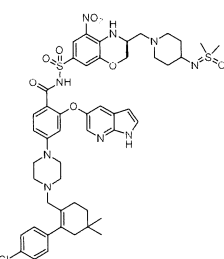
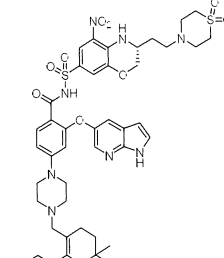
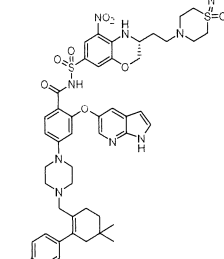
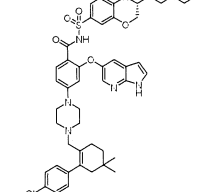
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-99		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-(xyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 978 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-100		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-metyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 826 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-101		metyl (<i>R</i>)-7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 870 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-102		(<i>R</i>)-7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)- <i>N,N</i> -dimetyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-carboxamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 883 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-103		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(morpholin-4-carbonyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺

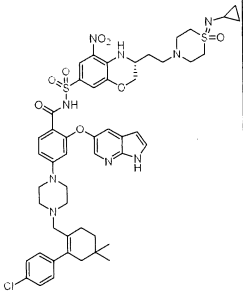
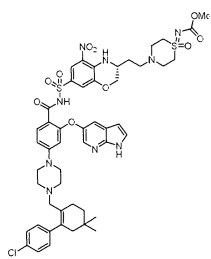
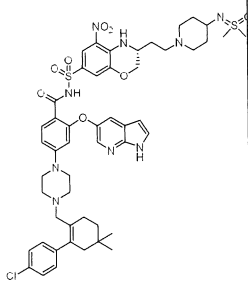
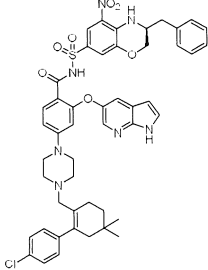
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-104		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metyl)piperazin-1-carbonyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-105		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-metyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 826 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-106		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-metyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 826 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-107		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-etyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 840 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-108		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-isopropyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 854 [<i>M</i> + 1] ⁺

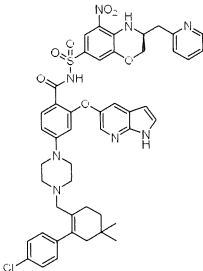
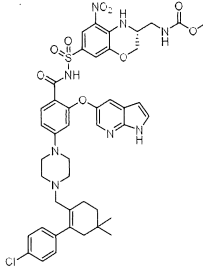
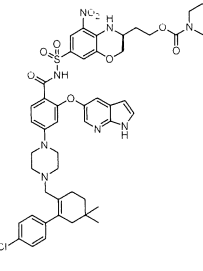
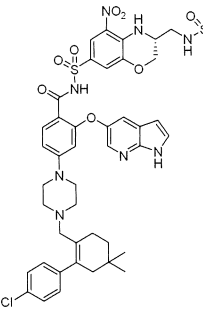
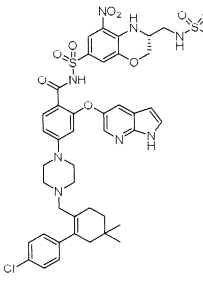
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-109		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-xyclopropyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 852 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-110		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(methoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 856 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-111		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-metyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 826 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-112		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-etyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 840 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-113		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-isopropyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 854 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-114		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-xyclopropyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 852 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-115		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(xyanometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 851 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-116		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(metoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 856 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-117		(<i>R</i>)-7-(<i>N</i> -(2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl morpholin-4-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 955 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-118		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-metoxiyetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 870 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-119		metyl (<i>S</i>)-2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)axetat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 884 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-120		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 918 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-121		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1,1'-dioxidothiomorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 959 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-122		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-(metylimino)-1-oxido-1λ ⁶ -thiomorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 972 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-123		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-(etylimino)-1-oxido-1λ ⁶ -thiomorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 986 [<i>M</i> + 1] ⁺

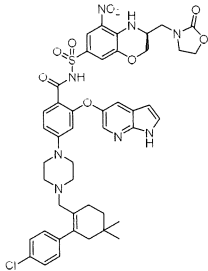
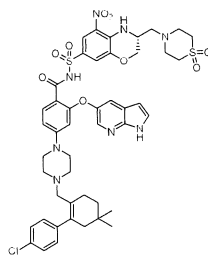
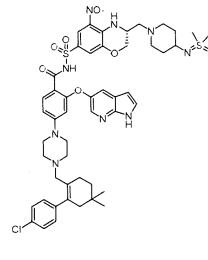
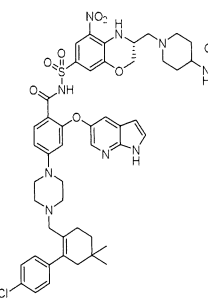
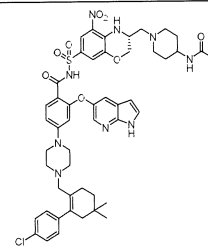
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-124		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-(xyclopropylimino)-1-oxido-1λ ⁶ -thiomorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 998 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-125		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-((dimetyl(oxo)-λ ⁶ -sulfanylidene)amino)piperidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1000 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-126		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 973 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-127		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(1-(metylmino)-1-oxido-1λ ⁶ -thiomorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 986 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-128		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(1-(etylmino)-1-oxido-1λ ⁶ -	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1000 [<i>M</i> + 1] ⁺

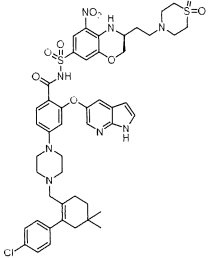
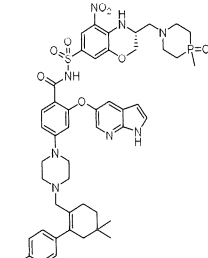
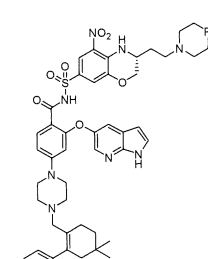
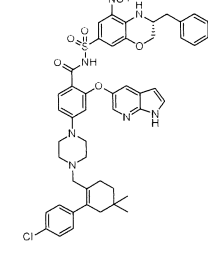
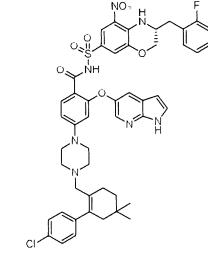
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		thiomorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	
2-129		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(1-(xyclopropylimino)-1-oxido-1λ ⁶ -thiomorpholino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1012 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-130		metyl (<i>R</i>)-(4-(2-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)etyl)-1-oxido-1λ ⁶ -thiomorpholin-1-yliden)carbamate	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1030 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-131		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-((dimetyl(oxo)-λ ⁶ -sulfanylidene)amino)piperidin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1014 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-132		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-benzyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 902 [<i>M</i> + 1] ⁺

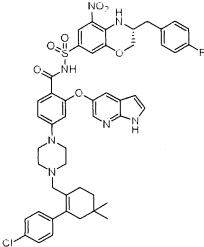
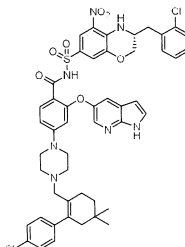
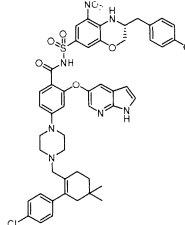
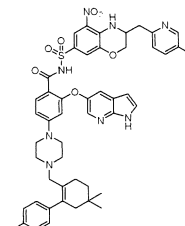
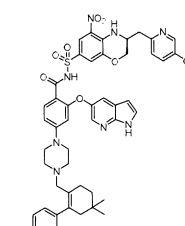
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-133		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 903 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-134		metyl (<i>R</i>)-(((7-(<i>N</i> -(2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl)carbamate	MS-ESI (<i>m/z</i>): 899 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-135		(<i>S</i>)-2-(7-(<i>N</i> -(2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)etyl morpholin-4-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 969 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-136		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(metylsulfonamidometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 919 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-137		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(etyl)sulfonamidometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 933 [<i>M</i> + 1] ⁺

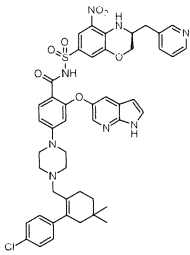
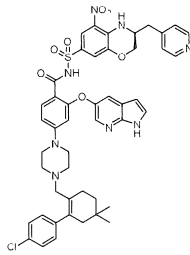
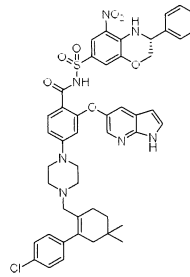
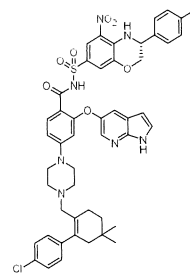
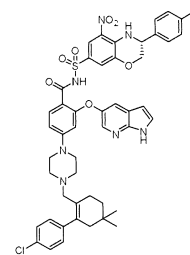
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-138		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(xyclopropansulfonamidometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 945 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-139		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran)-4-sulfonamido)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 989 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-140		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((4-metyl-3-(morpholinometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 925 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-141		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-4-metyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 937 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-142		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-morpholino-2-oxoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-143		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-morpholino-2-oxoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 939 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-144		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(xyanometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 851 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-145		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((metylsulfonyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 904 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-146		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-147		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((metylsulfonyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 904 [<i>M</i> + 1] ⁺

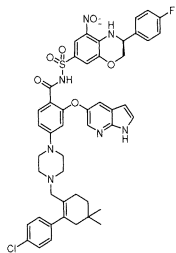
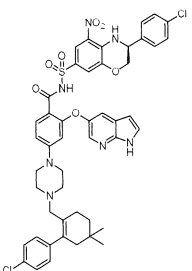
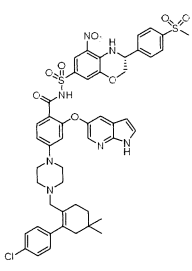
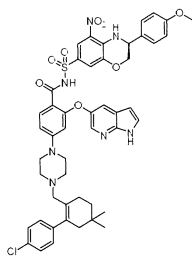
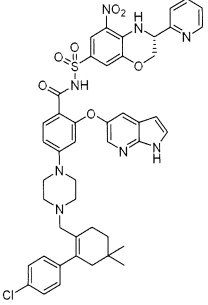
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-148		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 911 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-149		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 959 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-150		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-((dimetyl(oxo)-16-sulfanylidene)amino)piperidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1000 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-151		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-(metylsulfonamido)piperidin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 1002 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-152		metyl (<i>R</i>)-(1-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-	MS-ESI (<i>m/z</i>): 982 [<i>M</i> + 1] ⁺

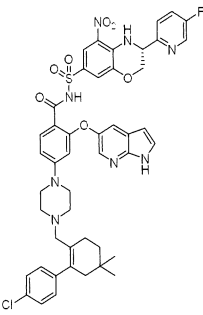
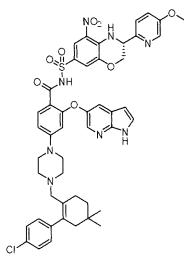
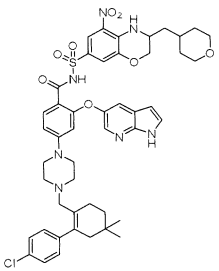
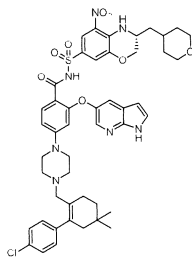
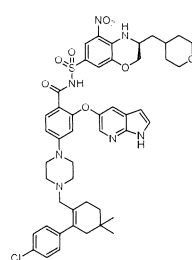
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)carbamate	
2-153		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(1,1-dioxidothiomorpholino)ethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 973 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-154		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-methyl-4-oxido-1,4-azaphosphinan-1-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 957 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-155		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-methyl-4-oxido-1,4-azaphosphinan-1-yl)ethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 971 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-156		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-benzyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 902 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-157		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-flobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -	MS-ESI (<i>m/z</i>): 920 [<i>M</i> + 1] ⁺

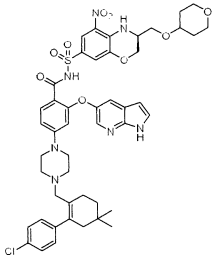
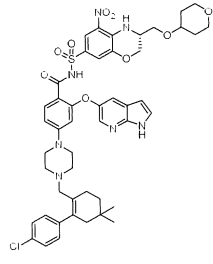
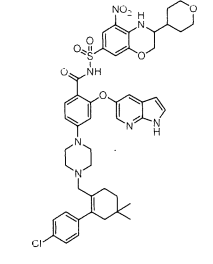
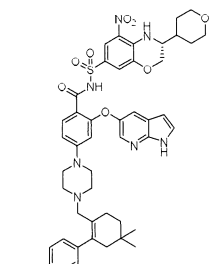
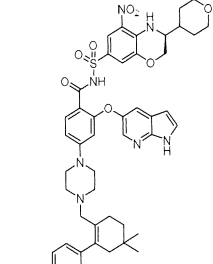
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	
2-158		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-flobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 920 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-159		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-clobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 936 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-160		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-clobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 936 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-161		2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 933 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-162		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 933 [<i>M</i> + 1] ⁺

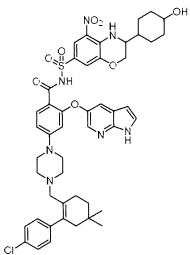
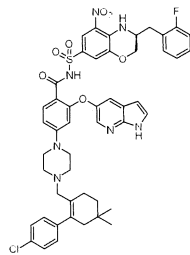
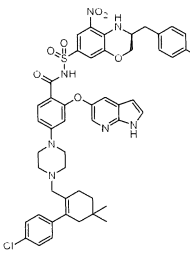
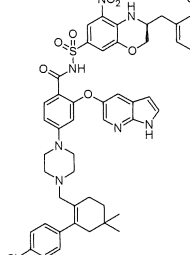
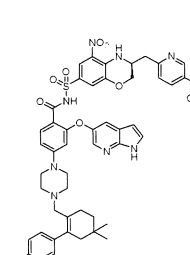
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-163		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 903 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-164		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-4-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 903 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-165		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-phenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 888 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-166		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-flophenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 906 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-167		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-clophenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 922 [<i>M</i> + 1] ⁺

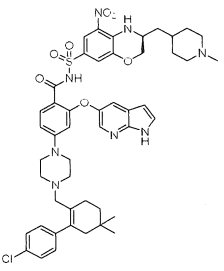
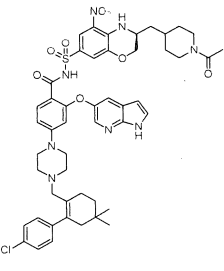
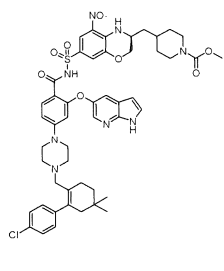
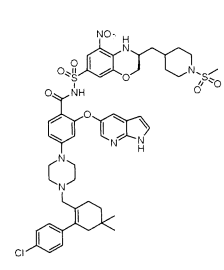
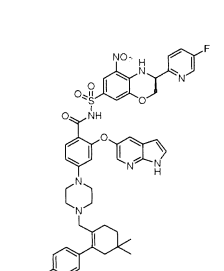
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-168		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 966 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-169		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metoxyphephenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 918 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-170		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-xyanophenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 913 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-171		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 889 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-172		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-phenyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 888 [<i>M</i> + 1] ⁺

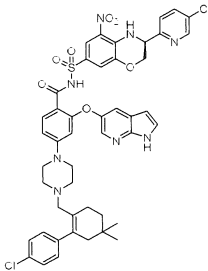
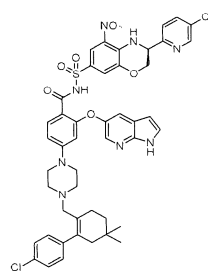
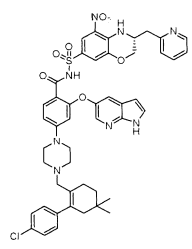
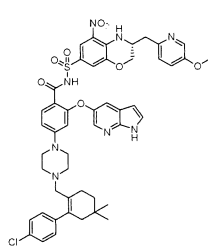
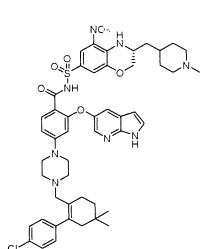
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-173		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-flophenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 906 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-174		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-clophenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 922 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-175		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 966 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-176		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metoxyphephenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 918 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-177		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 889 [<i>M</i> + 1] ⁺

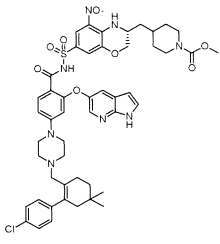
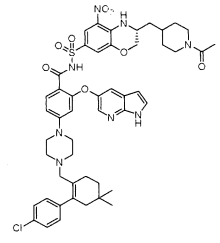
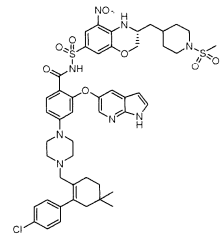
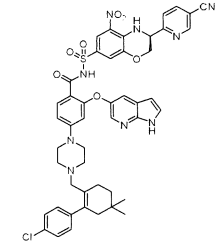
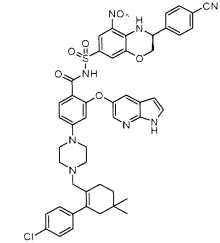
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-178		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-flopyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 907 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-179		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-metoxypyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 919 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-180		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)methyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-181		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)methyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-182		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)methyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺

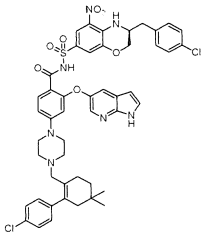
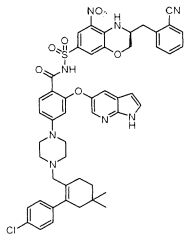
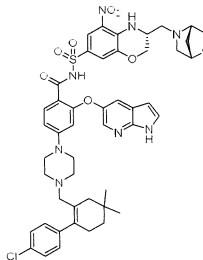
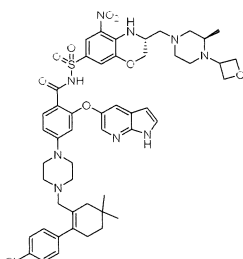
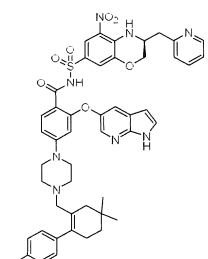
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-183		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)oxy)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 926 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-184		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)oxy)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 926 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-185		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 896 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-186		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 896 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-187		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 896 [<i>M</i> + 1] ⁺

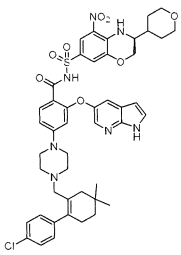
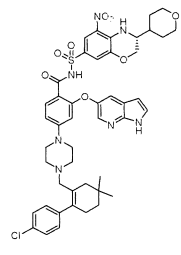
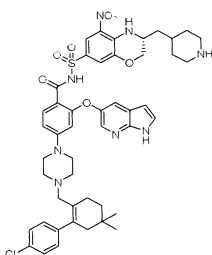
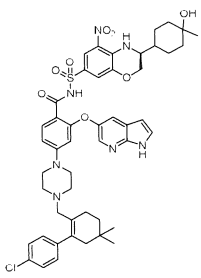
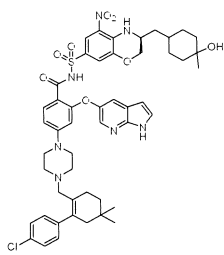
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-188		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-hydroxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-189		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-flobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 920 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-190		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-flobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 920 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-191		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-clobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 936 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-192		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((5-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 981 [<i>M</i> + 1] ⁺

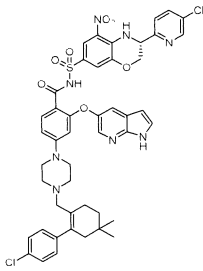
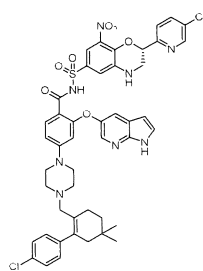
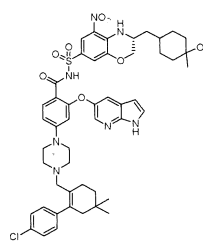
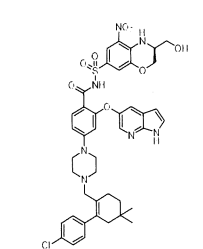
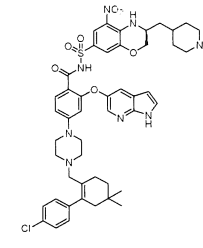
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-193		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-metyl)piperidin-4-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-194		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-((1-axetyl)piperidin-4-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 951 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-195		metyl (S)-4-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 967 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-196		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 987 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-197		(S)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-flopyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 907 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-198-A		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-clopyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-198-B		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-clopyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-199		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-2-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 903 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-200		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 933 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-201		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-metyl)piperidin-4-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺

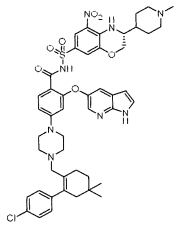
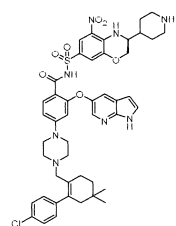
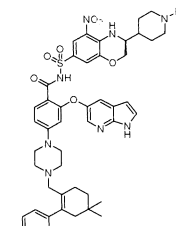
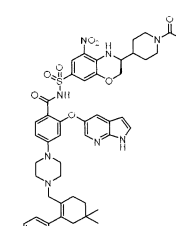
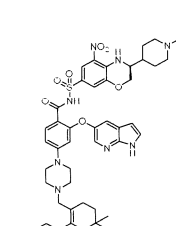
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-202		metyl (<i>R</i>)-4-((7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 967 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-203		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-((1-axetyl-piperidin-4-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 951 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-204		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 987 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-205		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-xyanopyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 914 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-206		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-xyanophenyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 913 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-207		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-clobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 936 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-208		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-xyanobenzyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 927 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-209		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-210		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((<i>R</i>)-3-metyl-4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 980 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-211		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 903 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-212		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 896 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-213		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 896 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-214		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(piperidin-4-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-215		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-hydroxy-4-metylxclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-216		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxy-4-metylxclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-217		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(5-clopyridin-2-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-218		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(5-clopyridin-2-yl)-8-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-219		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxy-4-methylxyclohexyl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-220		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(hydroxymethyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 842 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-221		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(piperidin-4-ylmethyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-222		<i>tert</i> -butyl (<i>R</i>)-4-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 995 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-223		metyl (<i>R</i>)-4-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 953 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-224		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-(1-axetyl)piperidin-4-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 937 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-225		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 973 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-226		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 895 [<i>M</i> + 1] ⁺

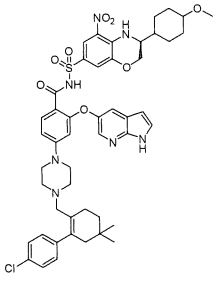
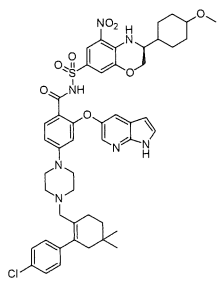
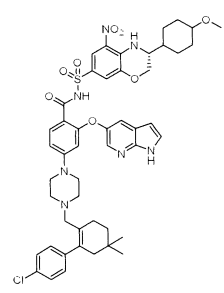
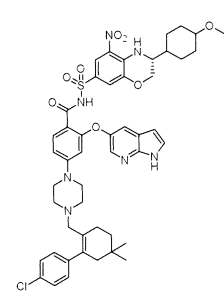
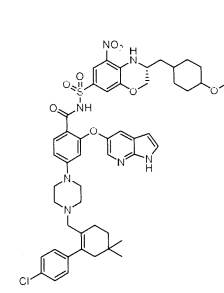
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-227		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(1-metyl)piperidin-4-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-228		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 895 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-229		<i>tert</i> -butyl (<i>S</i>)-4-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 995 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-230		metyl (<i>S</i>)-4-(7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3-yl)piperidin-1-carboxylat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 953 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-231		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)- <i>N</i> -((3-(1-axetyl)piperidin-4-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 937 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-232		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 973 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-233		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(1-metylpiperidin-4-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 909 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-234		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)oxy)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 926 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-235		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)metyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-236		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(isopropoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 884 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-237		(<i>S</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(isopropoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 884 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-238		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(cyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 894 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-239A		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxycyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-239B		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxycyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-240A		(<i>R</i>)-2-(((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-hydroxycyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-240B		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-hydroxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-241		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(xyclopropoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 882 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-242		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(xyclopropoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 882 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-243		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroxyxyclohexyl)oxy)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>):940 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-244A		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxyxyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (<i>m/z</i>):924 [<i>M</i> + 1] ⁺

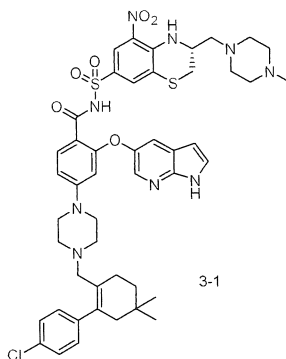
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-244B		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxyxyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-245A		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-245B		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-hydroxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):910 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-246A		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-metoxycyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-246B		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-metoxycyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):938 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-247A		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metoxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-247B		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metoxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-248A		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metoxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-248B		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(4-metoxyxyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):924 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-249A		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-metoxyxyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):938 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
2-249B		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-metoxyxyclohexyl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):938 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-250		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroxyxyclohexyl)oxy)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):940 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-251		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxyxyclohexyl)oxy)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):954 [<i>M</i> + 1] ⁺
2-252		2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-4,4-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((<i>R</i>)-3-(((1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>)-4-metoxyxyclohexyl)oxy)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>):954 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ 3-1

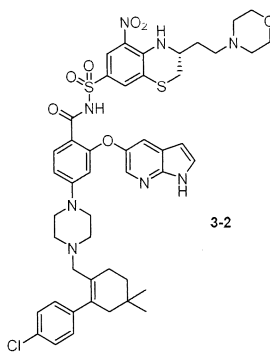
(*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (3-1)



Hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-((4-metyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**3-1**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **2-1** bằng cách thay thế (*S*)-2-(iodometyl)-7-nitroindolin-5-sulfonamid (**hợp chất trung gian C**) bằng (*R*)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3-yl)metyl metansulfonat (**hợp chất trung gian G**). MS-ESI (*m/z*): 940 [*M* + 1]⁺.

Ví dụ 3-2

(*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-(2-morpholinoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**3-2**)



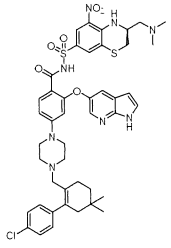
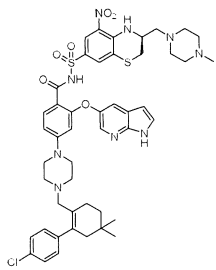
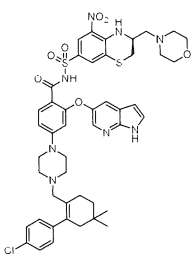
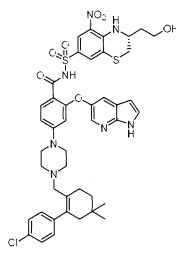
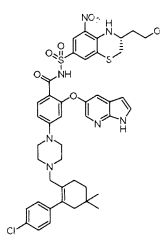
Hợp chất nêu ở đề mục này (*R*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-((3-(2-morpholinoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid (**3-2**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **2-1** bằng cách thay thế 1-metyl piperazin và (*R*)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)metyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng morpholin và (*R*)-2-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-3-yl)etyl metansulfonat (**hợp chất trung gian H**). MS-ESI (*m/z*): 941 [*M* + 1]⁺.

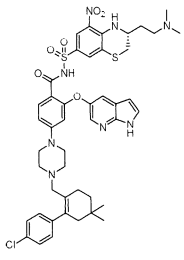
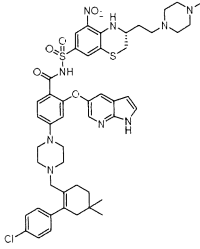
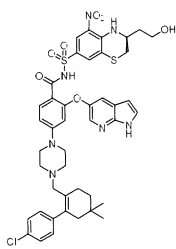
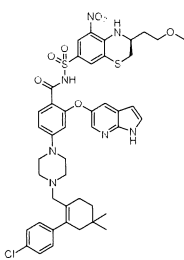
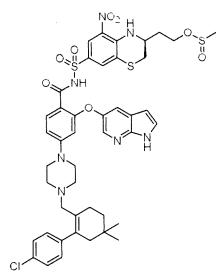
Dưới đây, các quy trình về cơ bản giống như được mô tả đối với các ví dụ 3-1 ~ 3-2 hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc các biện pháp tổng hợp tương tự, các

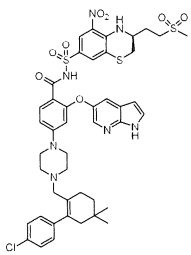
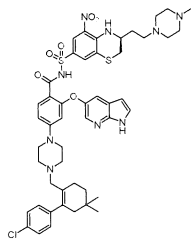
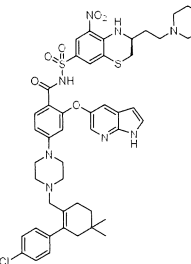
hợp chất ví dụ 3-3 ~ 3-20 được liệt kê trong bảng 3 được điều chế. Các cấu trúc và các tên gọi của các hợp chất ví dụ 3-3 ~ 3-20 được nêu trong bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
3-3		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(morpholinometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 927 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-4		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -(((dimethylamino)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 885 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-5		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(hydroxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 858 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-6		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(metoxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 872 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-7		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(hydroxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 858 [<i>M</i> + 1] ⁺

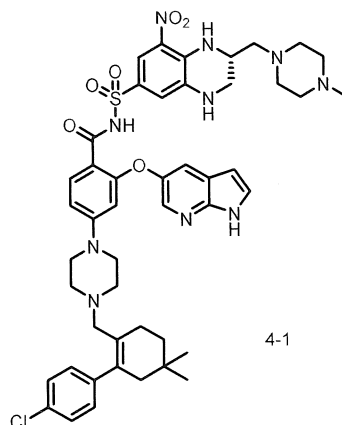
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
		benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	
3-8		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((dimetylaminometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 885 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-9		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 940 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-10		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(morpholinometyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 927 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-11		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-hydroxyetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 872 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-12		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-metoxyetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>): 886 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
3-13		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(dimetylamino)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 899 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-14		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 954 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-15		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-hydroxyetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 872 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-16		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-(2-metoxetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 886 [<i>M</i> + 1] ⁺
3-17		2-((<i>S</i>)-7-(<i>N</i> -(2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]thiazin-3-yl)etyl metansulfinat	MS-ESI (<i>m/z</i>): 934 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
3-18		(S)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (m/z): 934 [M + 1] ⁺
3-19		(S)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (m/z): 954 [M + 1] ⁺
3-20		(S)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-(2-(morpholinoetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-7-yl)sulfonyl)benzamit	MS-ESI (m/z): 941 [M + 1] ⁺

Ví dụ 4-1

(S)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((2-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamit (4-1)

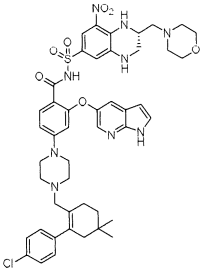
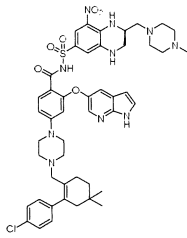
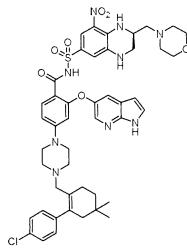


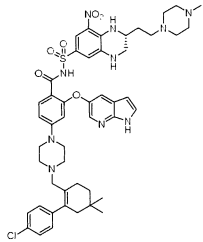
4-1

Hợp chất nêu ở đề mục này (*S*)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-*N*-((2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamid (**4-1**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **2-1** bằng cách thay thế (*R*)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng (*S*)-(8-nitro-6-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian I**). MS-ESI (*m/z*): 923 [*M* + 1]⁺.

Dưới đây, các quy trình về cơ bản giống như được mô tả đối với ví dụ 4-1 hoặc bằng cách sử dụng các biện pháp hoặc phương pháp tổng hợp tương tự, các hợp chất ví dụ 4-2 ~ 4-5 được liệt kê trong bảng 4 được điều chế. Các cấu trúc và các tên gọi của các hợp chất ví dụ 4-2 ~ 4-5 được nêu trong bảng 4.

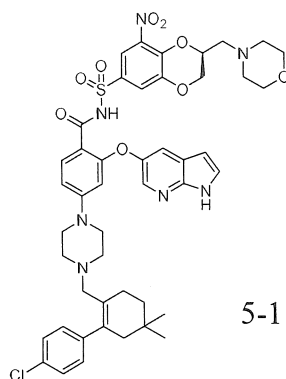
Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
4-2		(<i>S</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(morpholinomethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺
4-3		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 923 [<i>M</i> + 1] ⁺
4-4		(<i>R</i>)-2-((1 <i>H</i> -pyrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((2-(morpholinomethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (<i>m/z</i>): 910 [<i>M</i> + 1] ⁺

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
4-5		(R)-2-(((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamidit	MS-ESI (m/z): 937 [M + 1] ⁺

Ví dụ 5-1

(S)-2-(((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-yl)sulfonyl)benzamidit (5-1)



5-1

3-nitrobenzen-1,2-diol (5-1a)

Hợp chất nêu ở đề mục này 3-nitrobenzen-1,2-diol (**5-1a**) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2012/92880.

(R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl metansulfonat (5-1b)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl metansulfonat (**5-1b**) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong US2006/63814.

(S)-2-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-6-nitrophenol (5-1c)

Dung dịch chứa 3-nitrobenzen-1,2-diol (**5-1a**) (0,10 g, 0,65 mmol) trong DMSO (1,5 ml) được bổ sung NaOH (52 g, 1,3 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, (R)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl metansulfonat (**5-1b**) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C và được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong nước đá (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được sản phẩm thô là (S)-2-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)-6-nitrophenol (**5-1c**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp.

(S)-(8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol (5-1d)

Dung dịch chứa (S)-2-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)-6-nitrophenol (**5-1d**) (0,17 g, 0,63 mmol) trong HOAc (0,7 ml) được bổ sung HBr (35% trong HOAc, 0,45 ml) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, EtOH (3,0 ml) và NaOH (50% trong H₂O, 1,4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 25°C và được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Sau đó, HCl đặc (1,4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp ở 25°C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc/PE (1:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (S)-(8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol (**5-1d**).

(R)-(8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (5-1e)

Hợp chất nêu ở đề mục này (R)-(8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (**5-1e**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)metyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng cách thay thế (S)-3-(hydroxymetyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]-oxazin-7-sulfonamit (**C-6**) bằng (S)-(8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol (**5-1d**).

(R)-(6-(closulfonyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (5-1f)

Dung dịch chứa PCl₅ (0,27 g, 1,3 mmol) trong axit sulfurocloridic (1,0 ml) được bổ sung (R)-(8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (**5-1e**) (0,19 g, 0,67 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong nước đá (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được sản phẩm thô là (R)-(6-(closulfonyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (**5-1f**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp.

(R)-(8-nitro-6-sulfamoyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (5-1g)

Dung dịch chứa (R)-(6-(closulfonyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (**5-1f**) (0,21 g, 0,57 mmol) trong EtOAc (3,0 ml) được bổ sung NH₃·H₂O (0,2 ml) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được rót vào trong nước đá (10 ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được sản phẩm thô là (R)-(8-nitro-6-sulfamoyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metyl metansulfonat (**5-1g**), mà được sử dụng cho bước tiếp theo một cách trực tiếp.

(S)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(morpholinomethyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)benzamid (5-1)

Hợp chất nêu ở đề mục này (S)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(morpholinomethyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)benzamid (**5-1**) được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **2-1** bằng cách thay thế (R)-(5-nitro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-yl)methyl metansulfonat (**hợp chất trung gian C**) bằng (R)-(8-nitro-6-sulfamoyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl metansulfonat (**5-1g**). MS-ESI (m/z): 912 [M + 1]⁺.

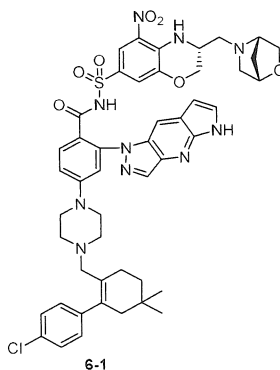
Dưới đây, các quy trình về cơ bản giống như được mô tả đối với ví dụ 5-1 hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc các biện pháp tổng hợp tương tự, các hợp chất ví dụ 5-2 ~ 5-4 được liệt kê trong bảng 5 được điều chế. Các cấu trúc và các tên gọi của các hợp chất ví dụ 5-2 ~ 5-4 được nêu trong bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
5-2		(R)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-(4-hydroxycyclohexyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (m/z): 925 [M + 1] ⁺
5-3		(R)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(morpholinomethyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (m/z): 912 [M + 1] ⁺
5-4		(R)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-8-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)sulfonyl)benzamid	MS-ESI (m/z): 925 [M + 1] ⁺

Ví dụ 6-1

N-(((R)-3-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamid (6-1)



Axit *4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzoic (6-1a)*

Axit *4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzoic (6-1a)* được điều chế theo phương pháp được mô tả trong WO2017/132474.

(R)-3-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (6-1b)

Hợp chất nêu ở đề mục này *(R)-3-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-sulfonamid (6-1b)* được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **2-1a** bằng cách thay thế methyl *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-serinat (**C-2**) và 1-methylpiperazin bằng methyl *O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*D*-serinat và (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan. MS-ESI (*m/z*): 371 [*M* + 1]⁺.

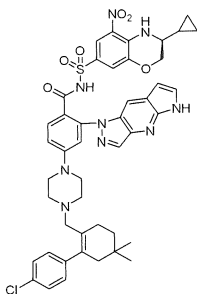
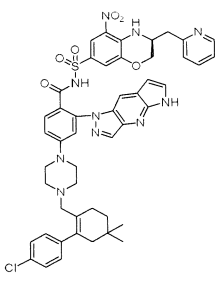
N-(((R)-3-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamid (6-1)

Hợp chất nêu ở đề mục này *N-(((R)-3-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)methyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-b]pyrolo[3,2-e]pyridin-1(5H)-yl)benzamid (6-1)* được điều chế theo phương pháp tổng hợp hợp chất **1-1** bằng cách thay thế (*S*)-2-(morpholinomethyl)-7-

nitroindolin-5-sulfonamit (**1-1a**) và axit 2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic (**1-1b**) bằng (*R*)-3-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)metyl)-5-nitro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-sulfonamit (**6-1b**) và axit 4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-piperazin-1-yl)-2-(pyrazolo[4,3-*b*]pyrolo[3,2-*e*]pyridin-1(5*H*)-yl)benzoic (**6-1a**). MS-ESI (*m/z*): 947 [*M* + 1]⁺.

Dưới đây, các quy trình về cơ bản giống như được mô tả đối với ví dụ 6-1 hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc các biện pháp tổng hợp tương tự, các hợp chất ví dụ 6-2 ~ 6-3 được liệt kê trong bảng 5 được điều chế. Các cấu trúc và các tên gọi của các hợp chất ví dụ 6-2 ~ 6-3 được nêu trong bảng 6.

Bảng 6

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu
6-2		(<i>S</i>)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((3-xyccyclopropyl-5-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-2-(pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyrolo[3,2- <i>e</i>]pyridin-1(5 <i>H</i>)-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>):876 [<i>M</i> + 1] ⁺
6-3		(<i>S</i>)-4-(4-((4'-clo-5,5-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)- <i>N</i> -((5-nitro-3-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-7-yl)sulfonyl)-2-(pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyrolo[3,2- <i>e</i>]pyridin-1(5 <i>H</i>)-yl)benzamidit	MS-ESI (<i>m/z</i>):927 [<i>M</i> + 1] ⁺

Thử nghiệm về sự tăng sinh tế bào

Kit thử nghiệm MTS được mua từ Promega. RPMI-1640, huyết thanh thai bò và Penicillin-Streptomycin được mua từ Gibco. Dimetyl sulfoxit (DMSO) được mua từ Sigma.

Đến khảo sát xem một hợp chất có thể ức chế hoạt tính của BCL-2 trong các tế bào hay không, thử nghiệm dựa trên cơ chế bằng cách sử dụng tế bào DOHH2 (DSMZ No.[®] ACC 47) và RS4;11 (ATCC[®] CRL-1873[™]) được phát triển. Trong thử nghiệm này, sự

ức chế Bcl-2 được phát hiện bởi sự ức chế tăng sinh tế bào DOHH2. Các tế bào DOHH2 được nuôi cấy trong bình nuôi cấy đến mức độ nhập dòng 40-80% trong RPMI-1640 cộng với 10% huyết thanh thai bò. Các tế bào được thu lại và được đặt lên trên đĩa 96 lỗ ở mật độ tế bào mong muốn (5000 tế bào/lỗ). Các đĩa được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C, với 5% CO₂ để dính vào. Các hợp chất được bổ sung vào các đĩa, và các nồng độ hợp chất cuối là 10000, 3333, 1111, 270, 124, 41, 14, 4,6 và 1,5 nM. Các đĩa được đặt các tế bào DOHH2 hoặc RS4;11 được để ở nhiệt độ 37°C, với 5% CO₂ lần lượt trong 120 giờ (DOHH2) hoặc 72 giờ (RS4;11). 20 µl MTS/ 100 µl dung dịch hỗn hợp môi trường được bổ sung vào mỗi lỗ và ủ các đĩa trong chính xác 2 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung 25 µl SDS 10% mỗi lỗ. Đo độ hấp thụ ở 490 nm và 650 nm (bước sóng tham chiếu). IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5.0.

Chọn lọc các hợp chất điều chế được như được mô tả trên đây được thử nghiệm theo các quy trình sinh học được mô tả trong bản mô tả này. Các kết quả được nêu trong bảng 7.

Bảng 7

Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)
1-1	80	48	2-78	15	6	2-187	14	2
1-2	79	38	2-79	55	7	2-188	19	1
1-3	20	8	2-80	49	7	2-189	148	78
1-4	308	/	2-81	14	3	2-190	25	8
1-5	211	51	2-82	9	1	2-191	153	/
1-6	221	/	2-83	13	1	2-192	143	5
1-7	26	3	2-84	82	26	2-193	28	1
1-8	27	1	2-85	434	/	2-194	74	5
1-9	66	80	2-86	648	/	2-195	138	4
1-10	33	16	2-87	26	7	2-196	94	6
1-11	154	69	2-88	14	2	2-197	412	/
1-12	299	58	2-89	55	50	2-198B	444	/
1-13	91	74	2-90	22	8	2-199	55	18
1-14	57	52	2-91	49	5	2-200	218	3
1-15	50	15	2-92	79	5	2-201	145	22
1-16	73	16	2-93	16	40	2-202	63	36
1-17	61	56	2-94	1	20	2-203	96	20
1-18	5	18	2-95	19	45	2-204	17	26
1-19	96	93	2-96	85	72	2-206	312	21

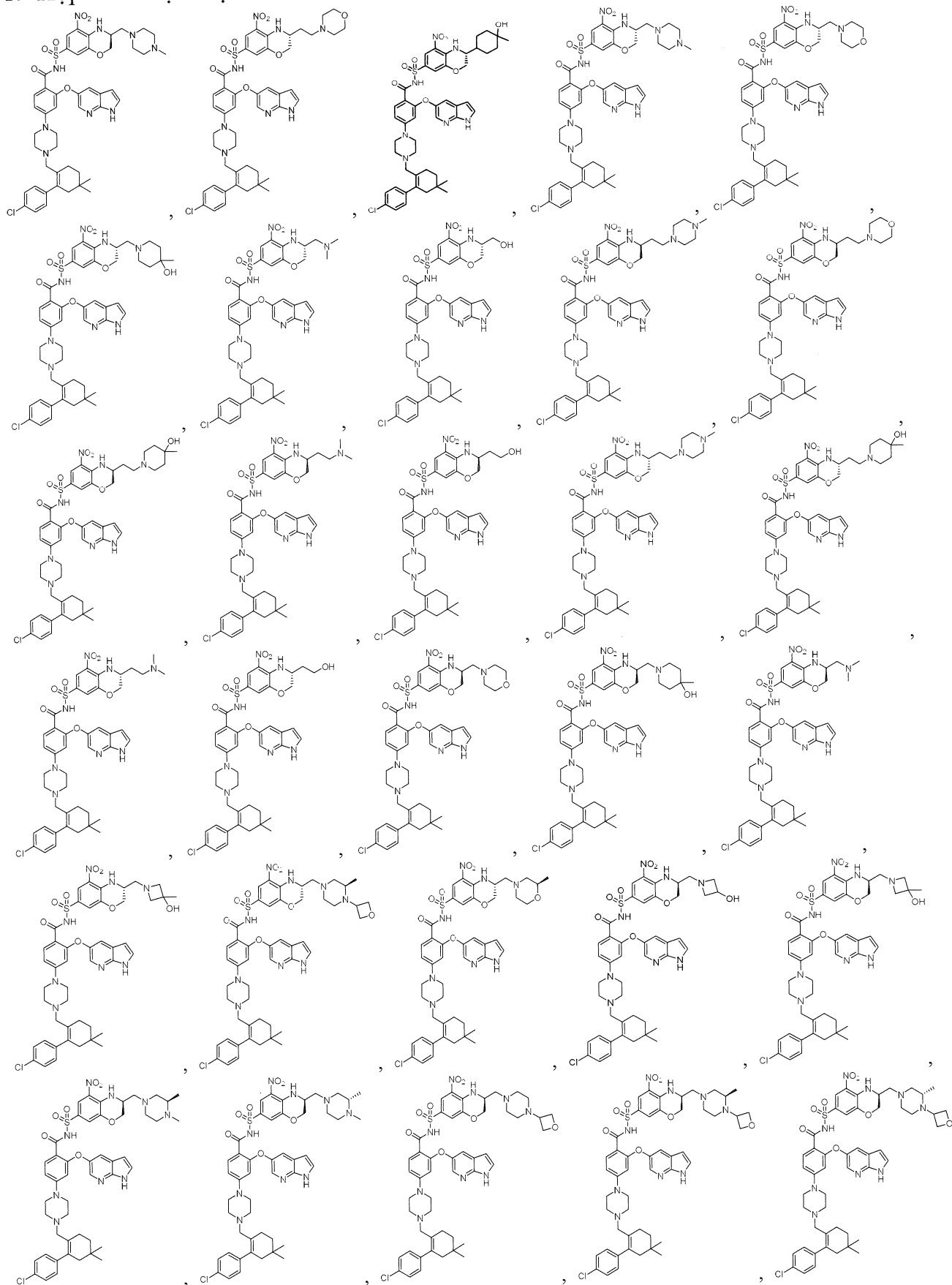
Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)
1-20	170	/	2-97	23	23	2-207	402	/
1-21	12	1	2-98	38	17	2-208	110	17
1-22	175	47	2-99	20	8	2-209	35	1
1-23	57	20	2-100	31	22	2-210	35	7
1-24	41	73	2-102	95	10	2-211	92	35
1-25	6	6	2-103	490	16	2-212	27	8
1-26	102	12	2-104	173	7	2-213	41	8
1-27	51	/	2-105	51	35	2-214	465	16
2-1	6	1	2-106	19	9	2-215	65	3
2-2	8	2	2-107	22	8	2-216	268	13
2-3A	16	1	2-108	51	16	2-217	715	/
2-3B	33	8	2-109	56	11	2-218	507	/
2-4	139	/	2-110	96	2	2-219	662	/
2-5	12	3	2-111	26	28	2-220	36	8
2-6	18	2	2-112	15	11	2-221	474	30
2-7	95	72	2-113	20	6	2-222	3	25
2-8	67	14	2-114	48	1	2-223	11	1
2-9	33	10	2-115	38	6	2-224	3	4
2-10	28	9	2-116	83	16	2-225	15	2
2-11	53	12	2-117	41	44	2-226	48	10
2-12	19	1	2-118	649	11	2-227	6	1
2-13	33	9	2-121	48	36	2-228	48	/
2-14	15	4	2-122	660	/	2-229	1	38
2-15	50	20	2-124	649	/	2-230	2	1
2-16	34	4	2-125	43	19	2-231	5	1
2-17	20	8	2-126	11	5	2-232	1	6
2-18	9	4	2-127	42	23	2-233	13	17
2-19	70	36	2-128	28	20	2-234	6	14
2-20	59	29	2-129	16	9	2-235	23	10
2-21	8	1	2-130	26	14	2-236	6	1
2-22	2	1	2-131	39	9	2-237	3	14
2-23	33	7	2-132	28	2	2-238	18	9
2-24	115	72	2-133	8	1	2-239A	5	1
2-25	10	8	2-134	39	2	2-239B	1	1
2-26	19	6	2-135	186	/	2-240A	5	1

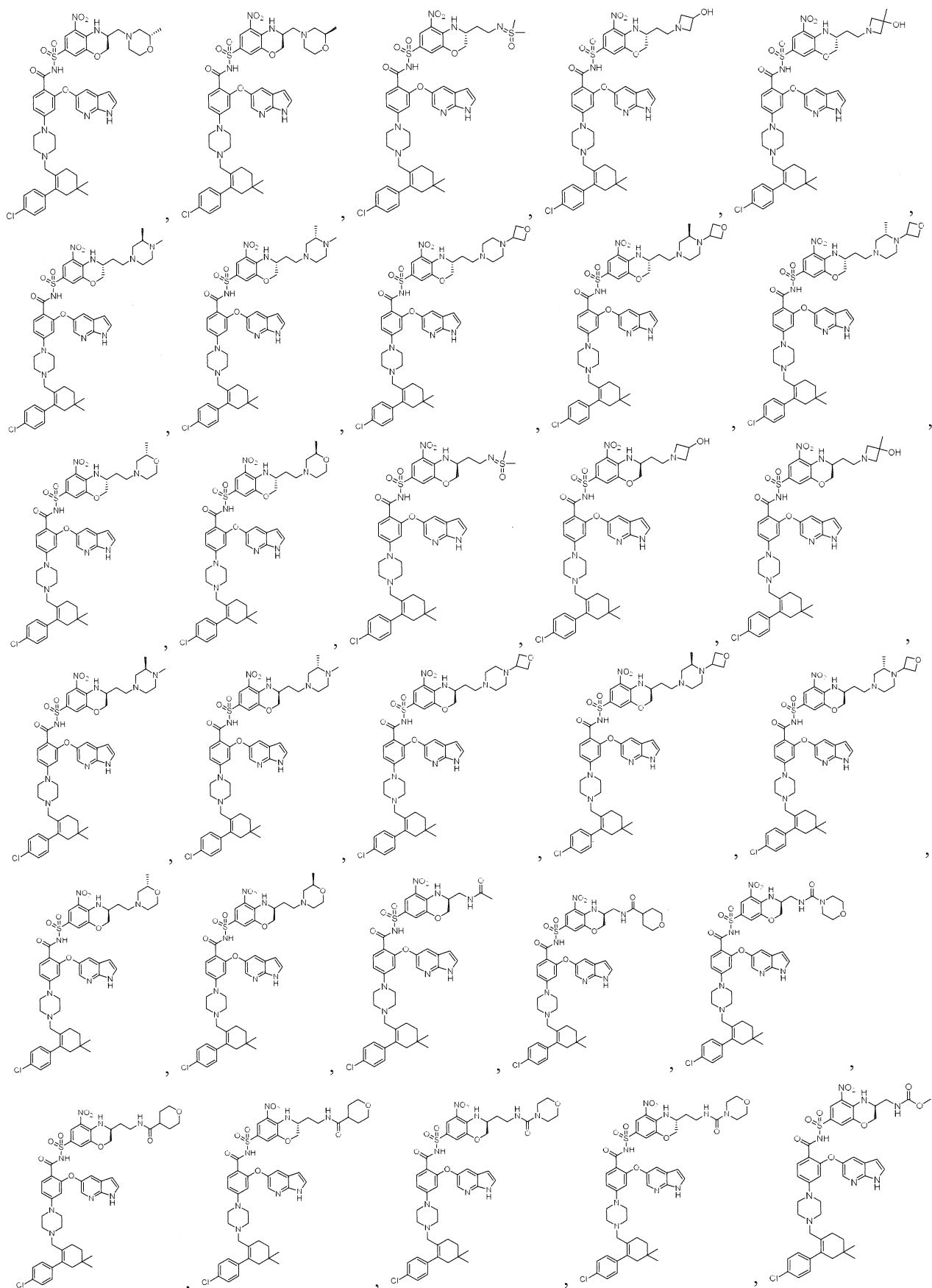
Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)
2-27	12	1	2-136	378	/	2-240B	1	1
2-28	1	1	2-137	139	/	2-241	11	4
2-29	7	1	2-138	166	72	2-243	1	9
2-30	8	1	2-139	338	88	2-244A	7	3
2-31	18	7	2-142	28	3	2-244B	1	3
2-32	34	18	2-143	35	35	2-245A	1	1
2-33	25	11	2-144	14	3	2-245B	1	1
2-34	41	14	2-145	87	1	2-246B	13	29
2-35	30	5	2-146	160	/	2-247A	19	24
2-36	33	7	2-147	135	16	2-247B	36	45
2-37	25	1	2-149	247	50	2-248A	27	35
2-38	27	1	2-150	67	45	2-248B	14	64
2-39	33	9	2-151	2	1	2-250	7	1
2-40	36	22	2-152	1	1	2-251	44	1
2-41	23	2	2-153	8	1	2-252	83	29
2-42	38	6	2-154	201	24	3-1	3	1
2-43	10	1	2-155	459	66	3-2	13	3
2-44	51	46	2-156	6	19	3-3	58	35
2-45	17	12	2-157	39	10	3-4	41	12
2-46	7	1	2-158	135	43	3-5	12	8
2-47	12	22	2-159	47	29	3-6	14	8
2-48	9	14	2-160	168	95	3-7	31	10
2-49	12	16	2-161	20	17	3-8	67	17
2-50	22	9	2-162	325	43	3-9	24	13
2-51	13	10	2-163	53	29	3-10	32	11
2-52	31	25	2-164	16	34	3-11	16	11
2-53	543	53	2-165	77	/	3-12	120	84
2-54	134	61	2-166	300	82	3-13	2	2
2-56	571	41	2-167	29	/	3-14	9	4
2-57	392	/	2-168	32	33	3-15	48	13
2-58	868	/	2-169	39	/	3-16	132	33
2-59	730	/	2-170	464	/	3-17	49	19
2-60	82	1	2-171	302	/	3-18	54	20
2-61	444	48	2-172	14	/	3-19	6	1
2-62	230	/	2-173	24	/	3-20	9	2

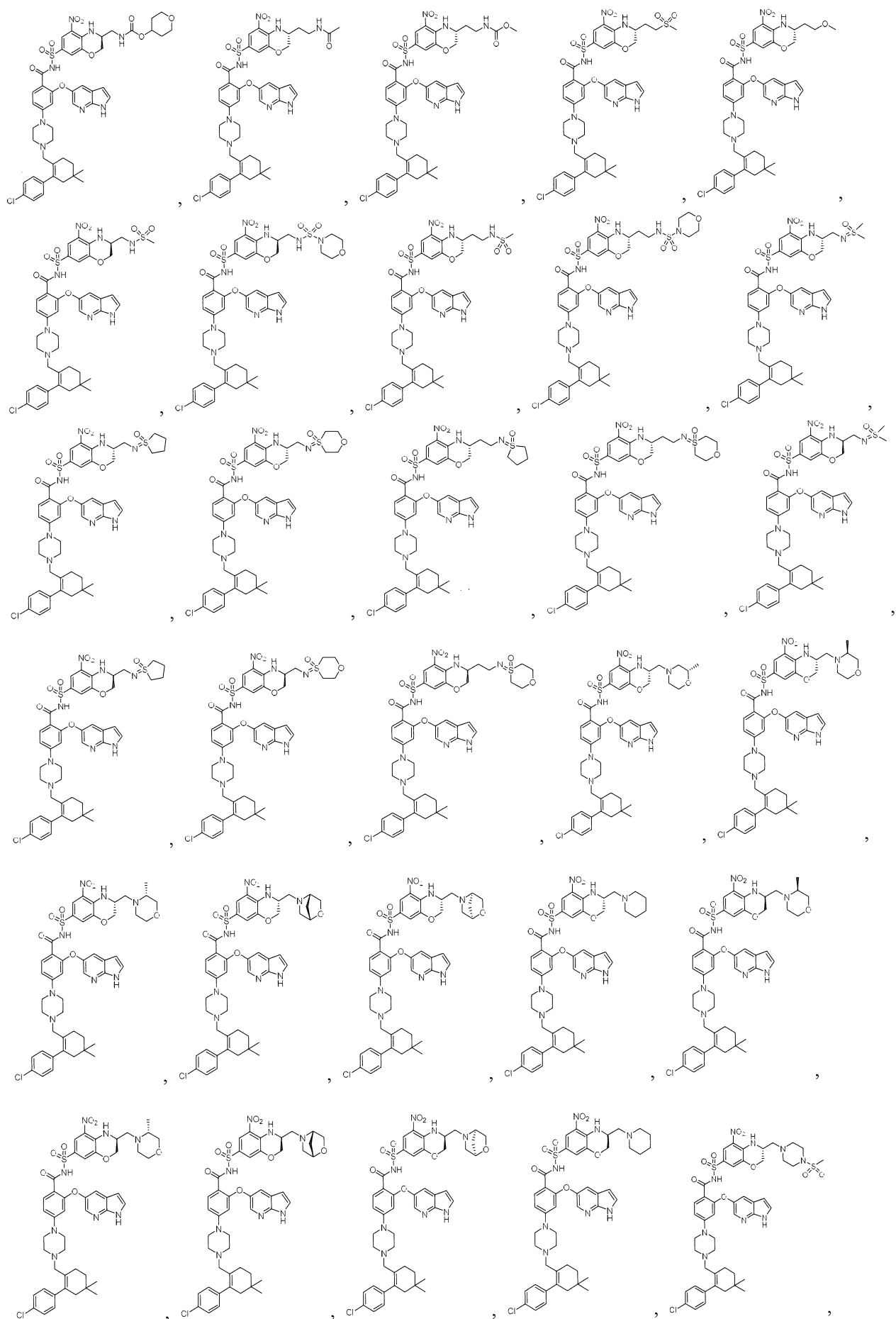
Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	DOHH2 IC ₅₀ (nM)	RS4;11 IC ₅₀ (nM)
2-63	64	12	2-174	23	/	4-1	13	1
2-64	70	25	2-175	139	53	4-2	29	9
2-65	14	20	2-176	547	64	4-3	38	46
2-66	13	18	2-177	119	13	4-4	28	14
2-67	1316	/	2-178	28	/	4-5	232	/
2-68	83	26	2-179	380	18	5-1	17	9
2-70	28	5	2-180	15	8	5-2	25	1
2-71	43	58	2-181	84	45	5-3	12	4
2-72	24	6	2-182	16	3	5-4	13	34
2-73	69	79	2-183	20	4	6-1	73	2
2-74	108	64	2-184	11	3	6-2	264	/
2-75	64	1	2-185	3	1	6-3	185	/
2-76	120	/	2-186	13	1	/	/	/
2-77	602	50	/	/	/	/	/	/

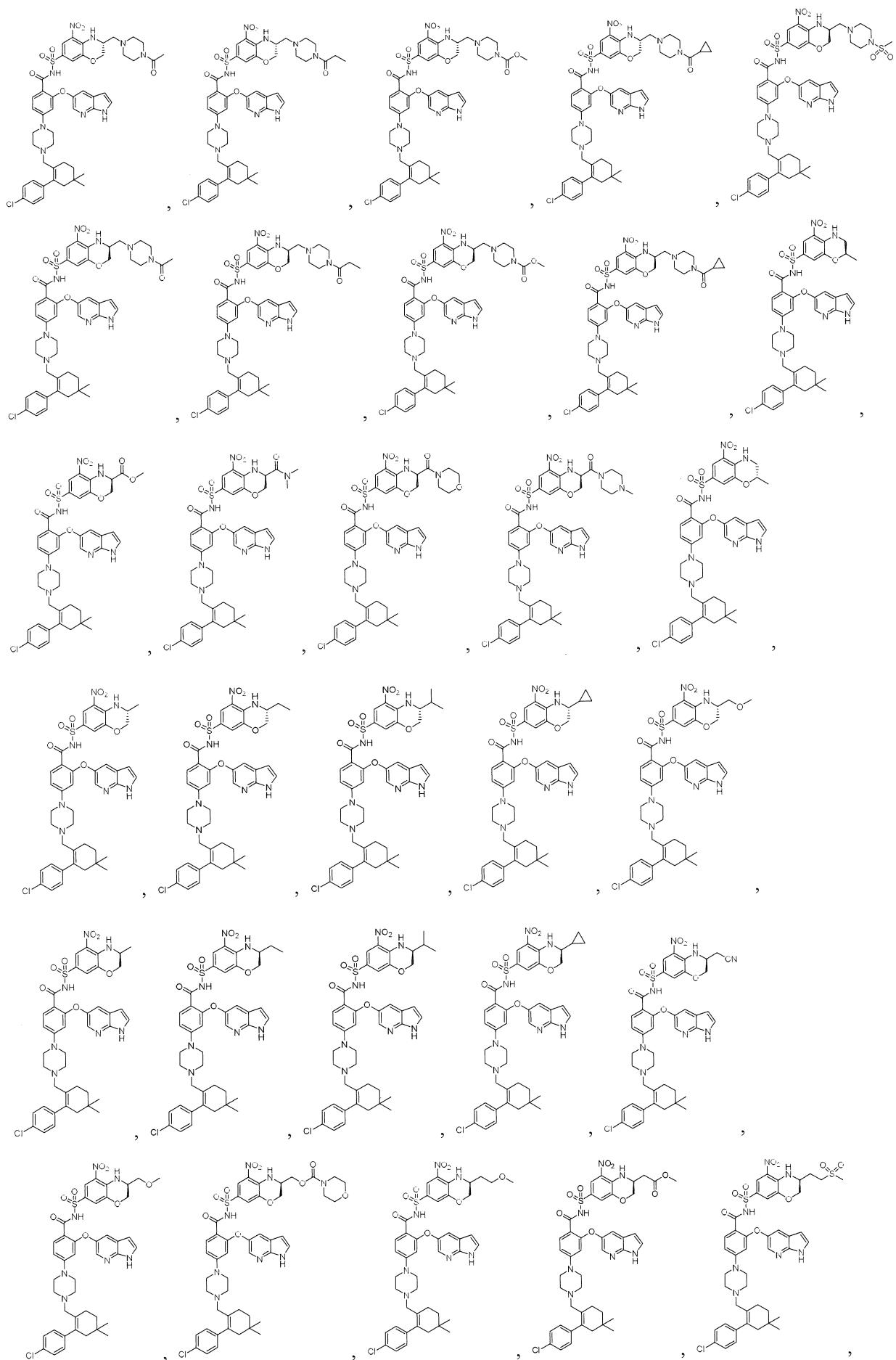
YÊU CẦU BẢO HỘ

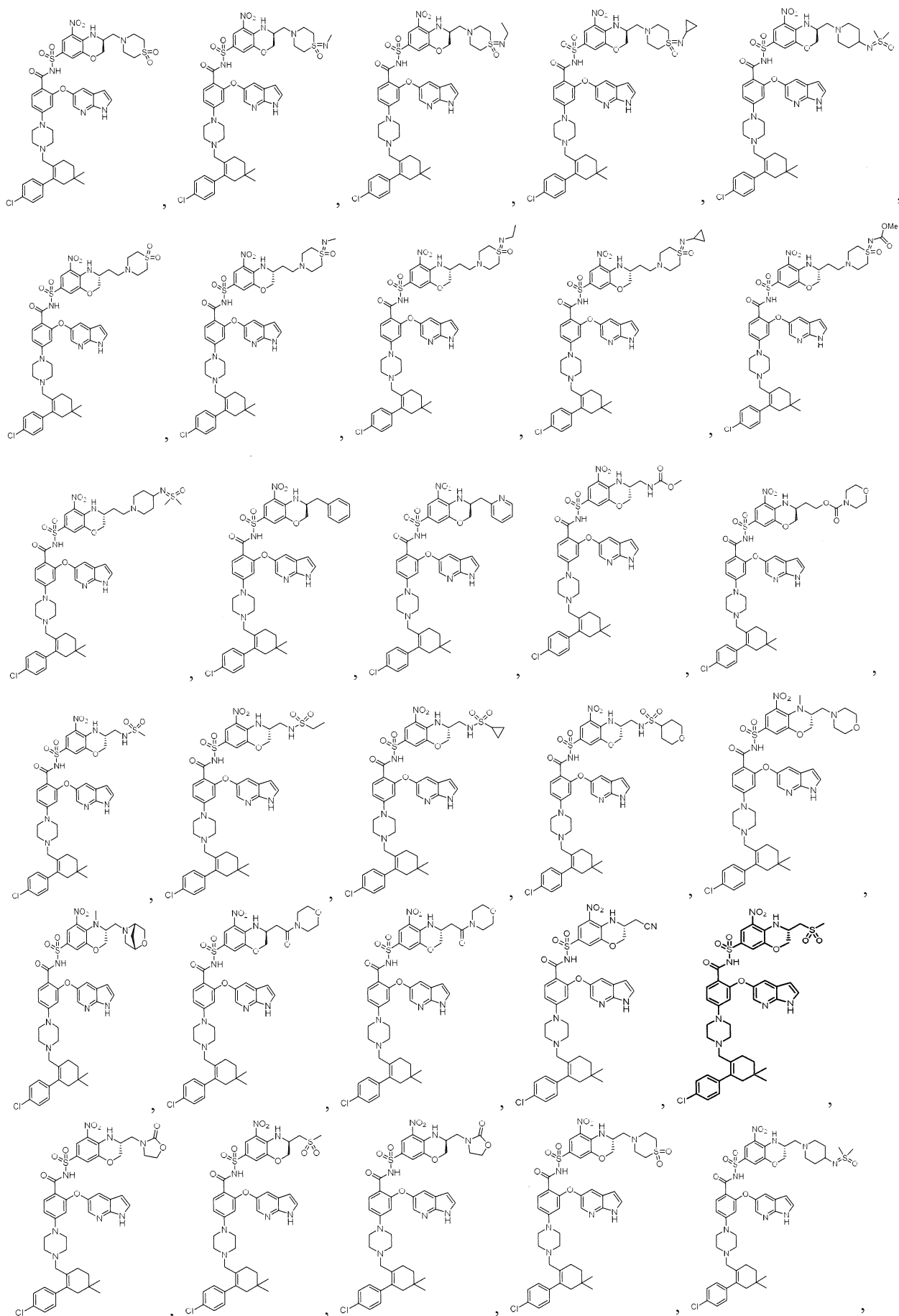
1. Hợp chất được chọn từ

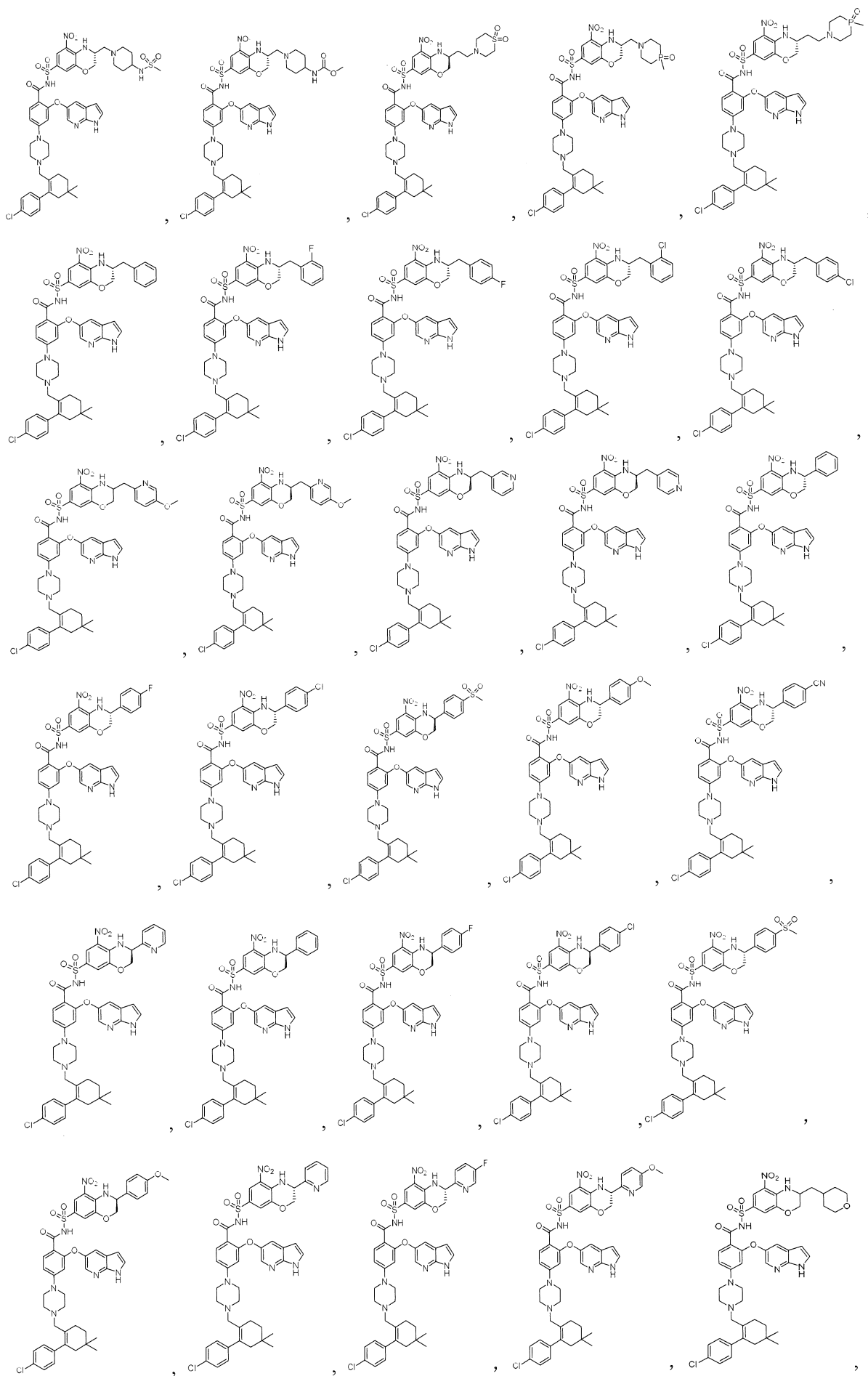


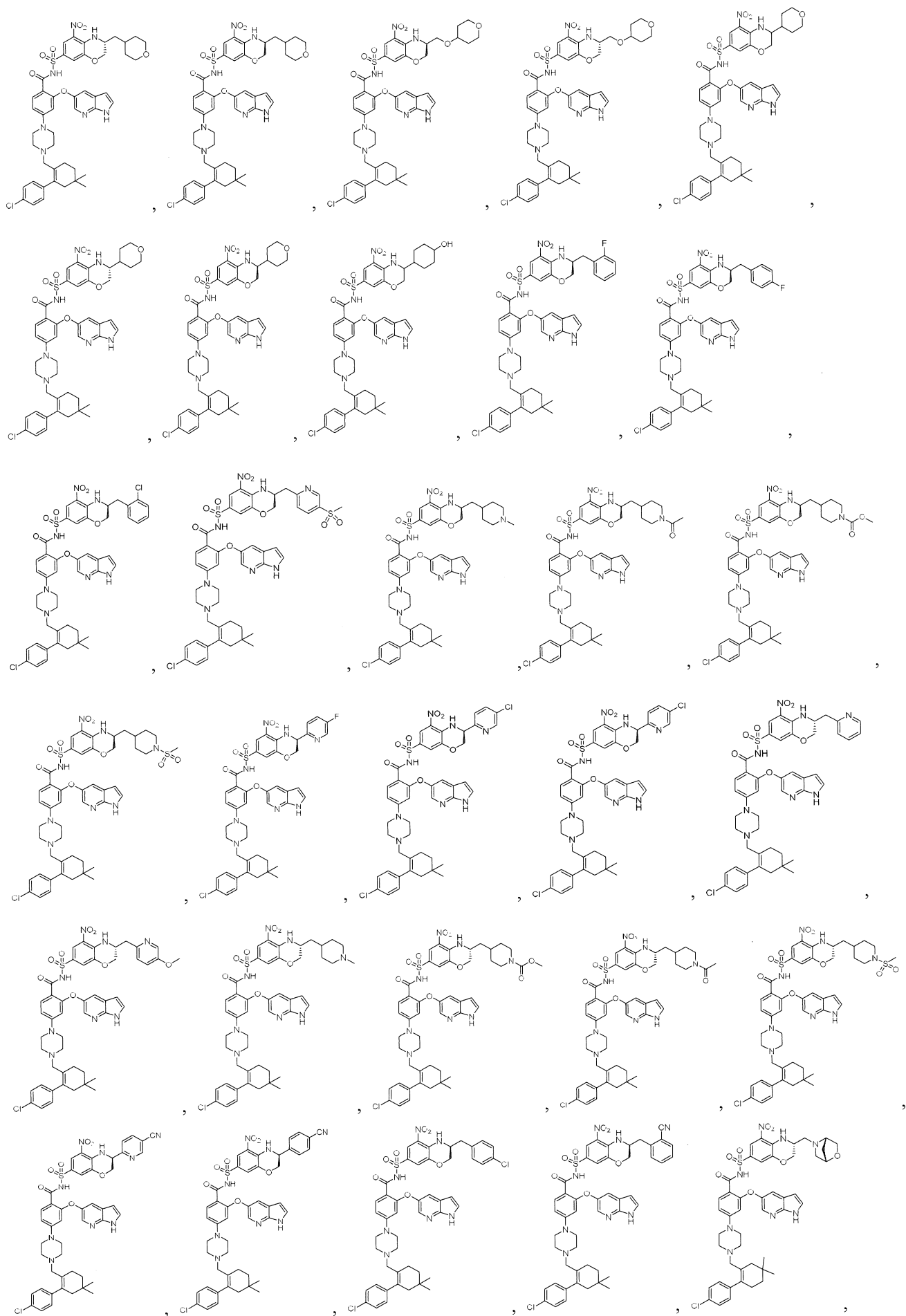


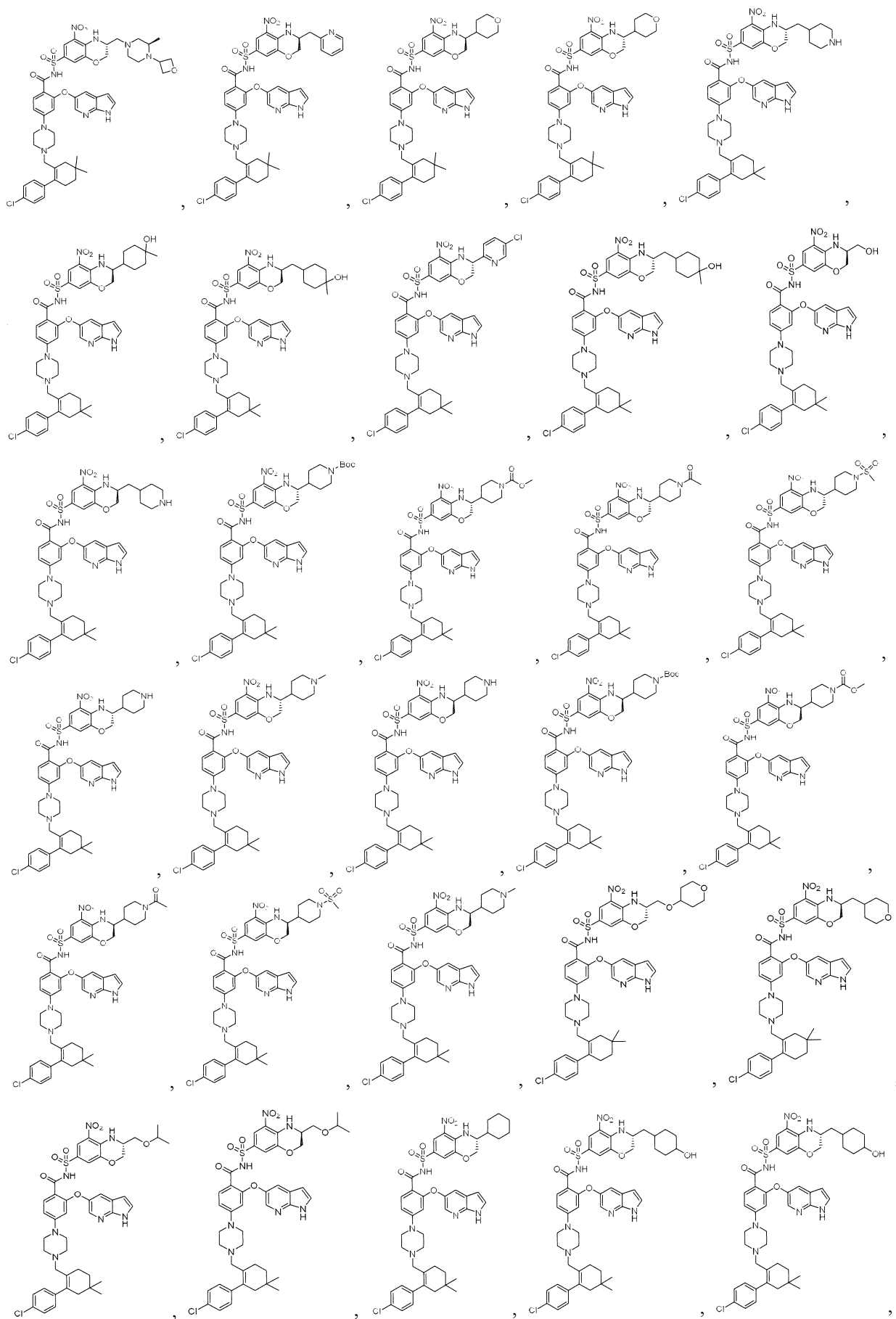


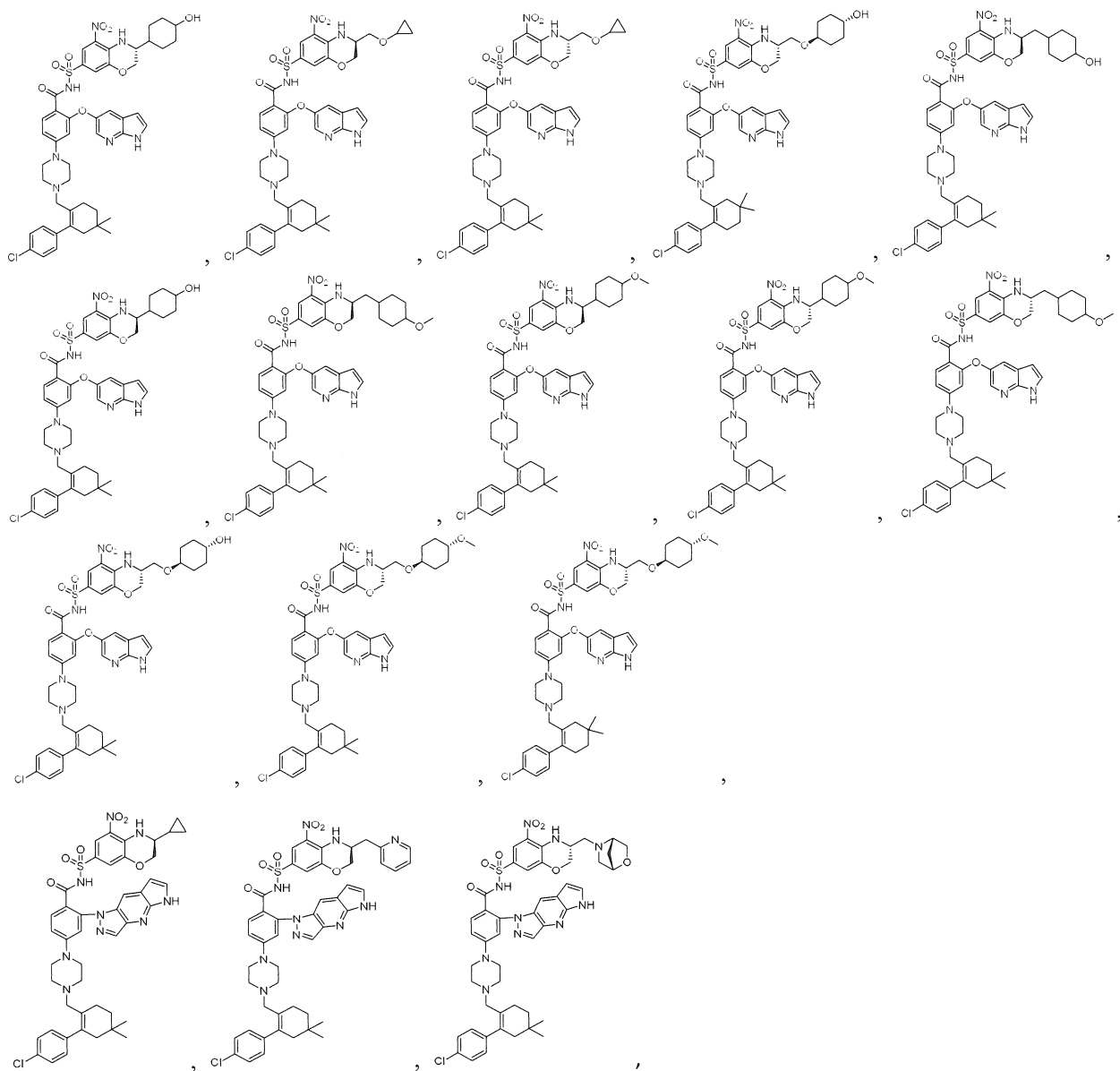






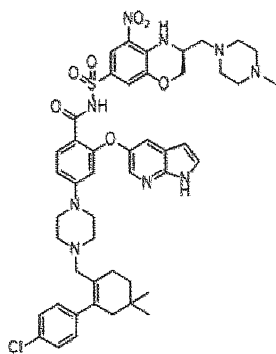






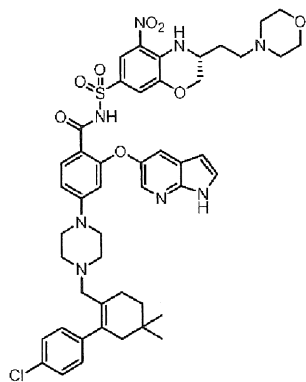
và các muối được dụng của chúng.

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



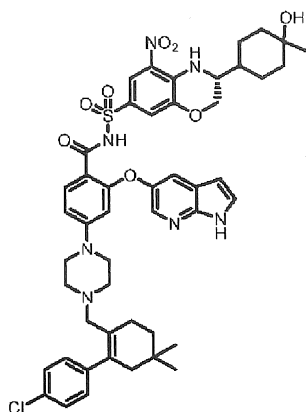
hoặc muối được dụng của nó.

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



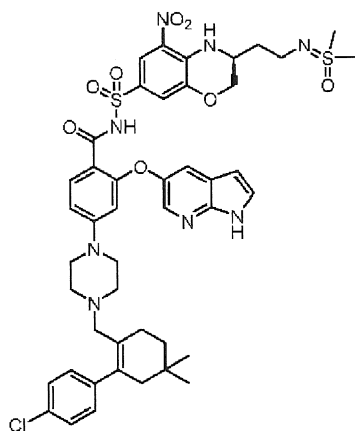
hoặc muối được dụng của nó.

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



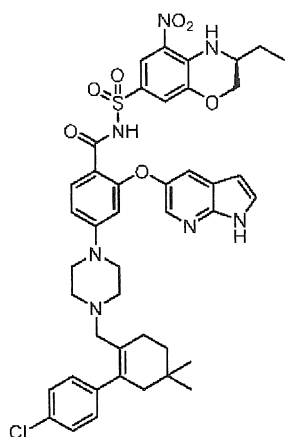
hoặc muối được dụng của nó.

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



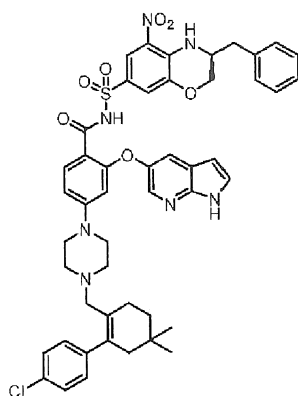
hoặc muối được dụng của nó.

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



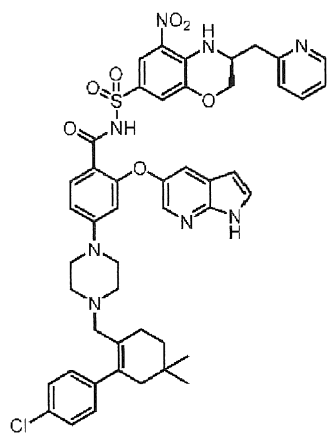
hoặc muối được dụng của nó.

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



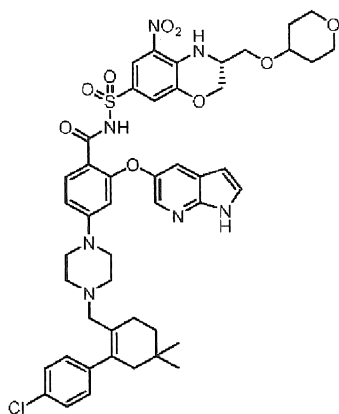
hoặc muối được dụng của nó.

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



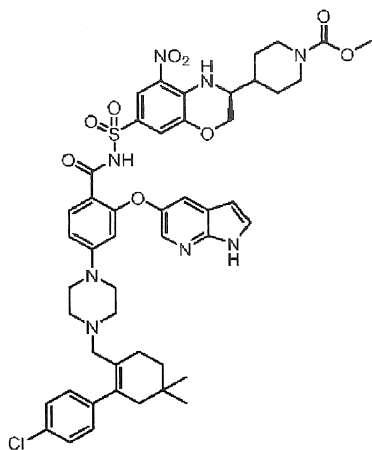
hoặc muối được dụng của nó.

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



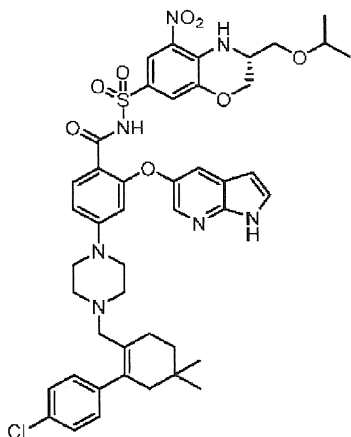
hoặc muối được dụng của nó.

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



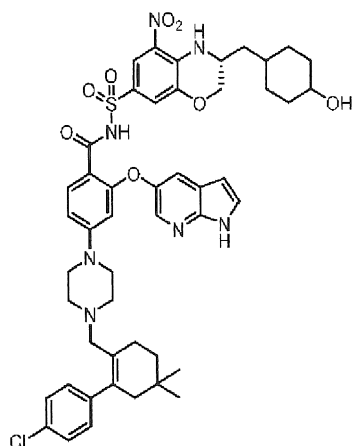
hoặc muối được dụng của nó.

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



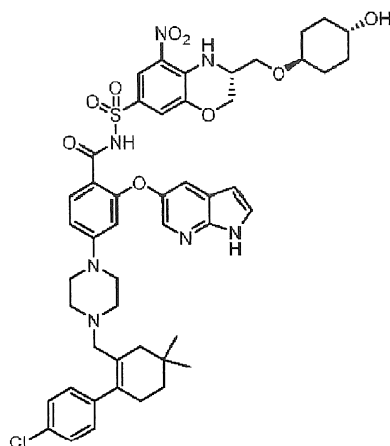
hoặc muối được dụng của nó.

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



hoặc muối được dụng của nó.

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



hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.