



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 487/14; A61K 31/4353; A61P 35/00 (13) B



1-0038813

(21) 1-2016-04675 (22) 09/05/2015
(86) PCT/US2015/030046 09/05/2015 (87) WO 2015/172123 12/11/2015
(30) 61/991,282 09/05/2014 US; 62/050,202 15/09/2014 US; 62/054,054 23/09/2014 US;
62/128,208 04/03/2015 US
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/05/2017 350A
(73) PIMERA, INC. (US)
3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121, United States of America
(72) HADDACH, Mustapha (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT QUINOLON ĐƯỢC DÙNG ĐỂ ỨNG DỤNG CHẾ SỰ TĂNG SINH CỦA TẾ BÀO VÀ/HOẶC CẢM ỨNG CƠ CHẾ CHẾT THEO CHƯƠNG TRÌNH CỦA TẾ BÀO, VÀ ĐƯỢC PHẠM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất quinolon và dược phẩm chứa hợp chất này có thể ứng dụng chế sự tăng sinh của tế bào và/hoặc cảm ứng cơ chế chết theo chương trình của tế bào. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có thể ức chế sự tăng sinh của tế bào và/hoặc cảm ứng cơ chế chết theo chương trình của tế bào và được phẩm chứa chúng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất và phương pháp bào chế chế phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự phi đại hạch nhân, một vị trí trong tế bào để tạo ra ribosom theo con đường sinh học, liên quan đến sự biến đổi ác tính đã được phát hiện hơn một trăm năm nay. Ribosom là phức hợp ARN-protein chịu trách nhiệm tổng hợp protein (dịch mã) trong tế bào. Quá trình tạo caxinom kèm theo điều hòa tăng tốc độ tăng trưởng và tăng sinh, cần tăng mạnh tốc độ dịch mã, vì thế cần phải tăng lượng ribosom tế bào. Việc tạo ra ribosom bằng con đường sinh học là quá trình tiêu tốn năng lượng rất phức tạp trong đó việc tổng hợp ARN tiền ribosom bằng ARN polymeraza I (Pol I) đóng vai trò như bước hạn chế tốc độ.

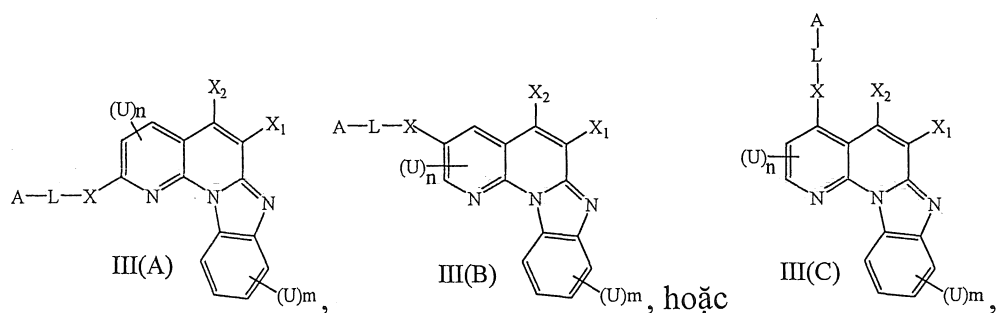
Không gây ngạc nhiên khi quá trình phiên mã Pol I trong tế bào bình thường được kiểm soát chặt chẽ, thông qua hoạt động của nhiều protein ức chế khối u (bao gồm p53, pRB và PTEN) đóng vai trò như các chất ức chế. Việc mất sự kiểm soát quá trình nêu trên do đột biến trong gen ức chế khối u hoặc sự hoạt hóa một số con đường gây ung thư nhất định, như cMyc và PI3K/Ak/mTOR, dẫn đến sự hoạt hóa quá mức quá trình phiên mã Pol I mà thường được phát hiện trong tế bào ác tính.

Ngoài bệnh ung thư, sự hoạt hóa quá mức quá trình phiên mã Pol I liên quan đến tiên lượng xấu về bệnh đa xơ cứng và được chỉ ra là có vai trò nhất định trong chu trình lây nhiễm của một số virus gây bệnh, bao gồm virus xytomegalo, virus viêm gan B và virus viêm gan C. Vì thế, các chất làm đứt gãy chọn lọc quá trình phiên mã Pol I về mặt lý thuyết thường được chú ý sử dụng trong liệu pháp chống ung thư, chống viêm và kháng virus.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm giải quyết các vấn đề kỹ thuật còn tồn tại như nêu trên, sáng chế có mục đích đề xuất hợp chất được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả. Theo các phương án cụ thể, hợp chất này ức chế việc tạo ra ribosom bằng con đường sinh học bằng cách ức chế quá trình phiên mã POL1 và bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể tuân theo khi điều trị hoặc ngăn ngừa bằng cách ức chế quá trình phiên mã POL1.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo III(A), III(B) hoặc III(C):



hoặc muối được dụng của nó; trong đó

L là liên kết hoặc C_1 - C_{10} alkylen;

A là heteroxycloalkyl hoặc NR_4R_5 , trong đó R_4 và R_5 độc lập là H, nhóm C_1 - C_8 alkyl hoặc nhóm C_2 - C_8 heteroalkyl tùy ý được thế, trong đó R_4 và R_5 tùy ý được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh và tùy ý chứa một hoặc nhiều N hoặc O; và

X là NR_6 , trong đó R_6 là H hoặc nhóm C_1 - C_8 alkyl,

trong đó R_6 tùy ý được liên kết với R_4 hoặc R_5 để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh,

X_1 là CN hoặc $CONR_2R_3$, trong đó mỗi R_2 và R_3 độc lập được chọn từ H, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_{10} heteroalkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, và C_2 - C_{10} heteroalkenyl;

X_2 là H; và

mỗi $(U)_n$ và $(U)_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_{10} heteroalkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, hoặc C_2 - C_{10} heteroalkenyl, trong đó mỗi R_7 , R_8 và R_9 độc lập được chọn từ H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 heteroalkyl, C_1 - C_6 axyl C_2 - C_6 heteroaxyl, C_6 - C_{10} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl; và

trong đó “tùy ý được thế” là phần tử thế được chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -NH(CH₃)₃ -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, và -OCH₃.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

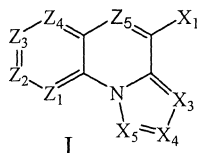
Các đối tượng, dấu hiệu và ưu điểm khác của hợp chất, phương pháp và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này sẽ trở nên hiển nhiên từ phần mô tả chi tiết dưới đây. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, thể hiện các phương án cụ thể, được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa, do các thay đổi và cải biến khác cũng nằm trong ý tưởng và phạm vi của phần mô tả cũng sẽ trở nên hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi tham khảo phần mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm muối, tiền dược chất, chất chuyển hóa hoạt tính được dụng và solvat được dụng của nó, ức chế ribosom bằng con đường sinh học bằng cách ức chế quá trình phiên mã POL1.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



và muối, este, tiền dược chất, hydrat và chất hỗ biến được dụng của nó; trong đó:

Z₅ là N hoặc CX₂;

mỗi Z₁, Z₂, Z₃, và Z₄ là N, CH, hoặc CR₁, với điều kiện là ba N bất kỳ không liên kề nhau; và với điều kiện là một hoặc nhiều trong số Z₁, Z₂, Z₃, và Z₄ là CR₁;

mỗi R₁ độc lập là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc mỗi R₁ độc lập là H, halo, CF₃, OR₂, NR₂R₃, NR₂OR₃, NR₂NR₂R₃, SR₂, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂, hoặc NO₂;

Hai nhóm R_1 trên các nguyên tử liền kề có thể tạo ra vòng cacbon, vòng dị vòng, aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó có thể tùy ý được thế và/hoặc được ngưng tụ với vòng dạng vòng; và trong đó các nhóm R_2 và R_3 trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liền kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_2 và R_3 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_2 và R_3 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

hoặc mỗi R_1 độc lập là -W, -L-W, -X-L-A; trong đó X là NR₆, O, hoặc S; W là vòng aza có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O và S là thành phần trên vòng; L là liên kết, phần tử liên kết C₁-C₁₀ alkylen, C₁-C₁₀ heteroalkylen, C₂-C₁₀ alkenylen hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C₁-C₆ alkyl; và A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR₄R₅ trong đó R₄ và R₅ độc lập là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế,

R_4 và R_5 có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_4 và R_5 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_4 và R_5 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl,

C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R₆ là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế,

R₆ có thể được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh; và R₄ hoặc R₅ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X₁ là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, nhóm =O, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, hoặc;

X₁ là H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este, COOH, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy, CONR₂R₃, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit, OOCR₂, COR₂, hoặc NO₂;

X₂ là, H, halogen, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ heteroalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, =O, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

mỗi X_3 , X_4 và X_5 là N hoặc CR_{10}

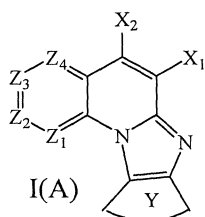
mỗi R_{10} độc lập là nhóm C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 heteroalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 heteroalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 heteroalkynyl, C_1 - C_8 axyl, C_2 - C_8 heteroaxyl, C_6 - C_{10} aryl, C_5 - C_{12} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc mỗi R_1 độc lập là H, halo, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, $COOH$, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 , hoặc NO_2 ;

và trong đó các nhóm R_2 và R_3 trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liền kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_2 và R_3 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_2 và R_3 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $cON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 heteroalkyl, C_1 - C_6 axyl, C_2 - C_6 heteroaxyl, C_6 - C_{10} aryl, C_5 - C_{10} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 heteroalkyl, C_1 - C_6 axyl, C_1 - C_6 heteroaxyl, hydroxy, amino, và $=O$; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Hai nhóm R_{10} trên các nguyên tử liền kề có thể tạo ra vòng cacbon, vòng dị vòng, aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế và/hoặc được ngưng tụ với vòng dạng vòng;

hoặc mỗi R_{10} độc lập là $-W$, $-L-W$, $-X-L-A$; trong đó X là NR_6 , O, hoặc S; W là vòng aza có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O và S là thành phần trên vòng; L là liên kết, phần tử liên kết C_1 - C_{10} alkylen, C_1 - C_{10} heteroalkylen, C_2 - C_{10} alkenylen hoặc C_2 - C_{10} heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo ($=O$), hoặc C_1 - C_6 alkyl; và A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR_4R_5 trong đó R_4 và R_5 độc lập là H, nhóm C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 heteroalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 heteroalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 heteroalkynyl, C_1 - C_8 axyl, C_2 - C_8 heteroaxyl, C_6 - C_{10} aryl, C_5 - C_{12} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1(A),



và muối, este, tiền dược chất, hydrat và chất hỗ biến được dùng của nó; trong đó:

Y là vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế;

X₁ là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, nhóm =O, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, trong đó mỗi R₇, R₈ và R₉ độc lập được chọn từ H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂; trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

X₁ là H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este, COOH, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy, CONR₂R₃, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit, OOCR₂, COR₂, hoặc NO₂, trong đó mỗi R₂ và R₃ độc lập được chọn từ H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó các nhóm R₂ và R₃ trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liên kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₂ và R₃, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₂ và R₃ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂; trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X₂ là, H, halogen, CF₃, CN, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ heteroalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, nhóm =O, vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế, OR₇, NR₈R₉, SR₇, hoặc SO₂NR₈R₉; trong đó mỗi R₇, R₈ và R₉ độc lập được chọn từ H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂; trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó R₇ khác hydro khi X₂ là OR₇;

mỗi Z₁, Z₂, Z₃, và Z₄ độc lập là N, CH, hoặc CR₁, với điều kiện là ba nguyên tử N bất kỳ không kề cận; và với điều kiện là một hoặc nhiều trong số Z₁, Z₂, Z₃, và Z₄ là CR₁; trong đó mỗi R₁ độc lập là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl,

C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc mỗi R₁ độc lập là H, halo, CF₃, OR₂, NR₂R₃, NR₂OR₃, NR₂NR₂R₃, SR₂, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂, hoặc NO₂; trong đó mỗi R₂ và R₃ độc lập được chọn từ H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó các nhóm R₂ và R₃ trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liên kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₂ và R₃, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₂ và R₃ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂; trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc

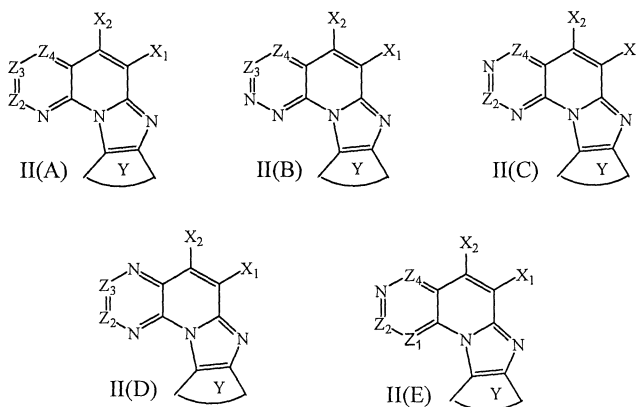
mỗi R₁ độc lập là -W, -L-W, -X-L-A; trong đó X là NR₆, O, hoặc S; trong đó R₆ là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế; trong đó R₆ có thể được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh và mỗi R₄ và R₅ độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂; trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và

S; mỗi W độc lập là vòng aza có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O và S là thành phần trên vòng; L là liên kết, phần tử liên kết C_1-C_{10} alkylen, C_1-C_{10} heteroalkylen, C_2-C_{10} alkenylen hoặc C_2-C_{10} heteroalkenylen, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C_1-C_6 alkyl; và A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR_4R_5 trong đó mỗi R_4 và R_5 độc lập là H, nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 heteroalkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 heteroalkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_2-C_8 heteroalkynyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 heteroaxyl, C_6-C_{10} aryl, C_5-C_{12} heteroaryl, C_7-C_{12} arylalkyl, hoặc C_6-C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thế; trong đó R_4 và R_5 tùy ý được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_4 và R_5 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_4 và R_5 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , và NO_2 ; trong đó mỗi R' độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 heteroalkyl, C_1-C_6 axyl, C_2-C_6 heteroaxyl, C_6-C_{10} aryl, C_5-C_{10} heteroaryl, C_7-C_{12} arylalkyl, hoặc C_6-C_{12} heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 heteroalkyl, C_1-C_6 axyl, C_1-C_6 heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, X_1 là CN, $COOR_2$, hoặc $CONR_2R_3$.

Theo một số phương án, X là NR_6 .

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II(A), II(B), II(C), II(D) và II(E):



hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

Theo một số phương án, Z_1 , Z_2 , Z_3 và Z_4 độc lập là CH hoặc CR_1 .

Theo một số phương án, mỗi R_1 độc lập là nhóm C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 heteroalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 heteroalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 heteroalkynyl, C_1 - C_8 axyl, C_2 - C_8 heteroaxyl, C_6 - C_{10} aryl, C_5 - C_{12} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc mỗi R_1 độc lập là halo, CF_3 , OR_2 , NR_2R_3 , NR_2OR_3 , $NR_2NR_2R_3$, SR_2 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, $COOH$, $CONR_2R_3$, $OOCR_2$, COR_2 , hoặc NO_2 .

Theo một số phương án, mỗi R_1 độc lập là -W, -L-W, -X-L-A; trong đó X là NR_6 , O, hoặc S; W là vòng aza có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế, tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O và S là thành phần trên vòng; L là liên kết, phần tử liên kết C_1 - C_{10} alkylen, C_1 - C_{10} heteroalkylen, C_2 - C_{10} alkenylen hoặc C_2 - C_{10} heteroalkenylen, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C_1 - C_6 alkyl; và A là heteroxycloalkyl, heteroaryl, amin bậc bốn hoặc NR_4R_5 trong đó R_4 và R_5 độc lập là H, nhóm C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 heteroalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 heteroalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 heteroalkynyl, C_1 - C_8 axyl, C_2 - C_8 heteroaxyl, C_6 - C_{10} aryl, C_5 - C_{12} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, R_4 và R_5 được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_4 và R_5 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_4 và R_5 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', $N(R')_2$, SR', SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 heteroalkyl, C_1 - C_6 axyl, C_2 - C_6 heteroaxyl, C_6 - C_{10} aryl, C_5 - C_{10} heteroaryl, C_7 - C_{12} arylalkyl, hoặc C_6 - C_{12} heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 heteroalkyl, C_1 - C_6 axyl, C_1 - C_6 heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, R_6 là H, nhóm C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 heteroalkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 heteroalkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_2 - C_8 heteroalkynyl, C_1 - C_8 axyl, C_2 - C_8

heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc R₆ có thể được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh; và R₄ hoặc R₅ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

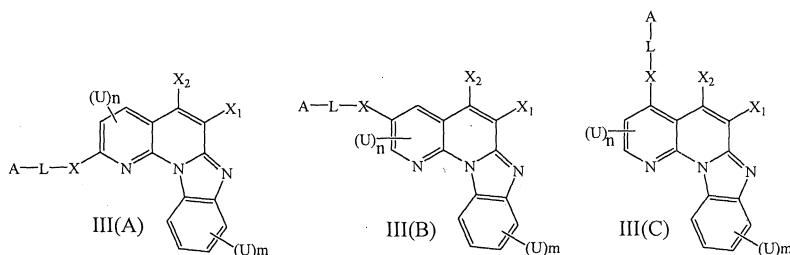
Theo một số phương án, Y là vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế.

Theo một số phương án, X₁ là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc X₁ là H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, COOH, phần tử thế phân cực, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy, CONR₂R₃, OOCR₂, COR₂, hoặc NO₂.

Theo một số phương án, X₂ là H, halogen, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ heteroalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, =O, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế, trong đó các nhóm R₂ và R₃ trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liên kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₂ và R₃, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₂ và R₃ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có cấu trúc của công thức III(A), III(B) hoặc III(C) sau đây:



hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

Theo một số phương án, L là liên kết, phần tử liên kết C₁-C₁₀ alkylen, C₁-C₁₀ heteroalkylen, C₂-C₁₀ alkenylen hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenylen, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C₁-C₆ alkyl.

Theo một số phương án, A là heteroxycloalkyl, heteroaryl, amin bậc bốn hoặc NR₄R₅ trong đó R₄ và R₅ độc lập là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, R₄ và R₅ có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₄ và R₅, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₄ và R₅ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, X là NR_6 , O, hoặc S.

Theo một số phương án, R_6 là H, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl tùy ý được thế.

Theo một số phương án, R_6 được liên kết với R_4 hoặc R_5 để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh; và R_4 hoặc R_5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $=\text{O}$, $=\text{N-CN}$, $=\text{N-OR}'$, $=\text{NR}'$, OR' , $\text{N(R}')_2$, SR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{CONR}'_2$, $\text{NR}'\text{COOR}'$, $\text{NR}'\text{COR}'$, CN, COOR' , CON(R')_2 , OOCR' , COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ heteroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ axyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroaxyl, hydroxy, amino, và $=\text{O}$; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, X_1 là nhóm $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc X_1 là H, NR_2R_3 , SOR_2 , SO_2R_2 , $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$, $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$, $\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, COOR_2 , nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este, COOH , nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy, CONR_2R_3 , nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit, OOCR_2 , COR_2 , hoặc NO_2 .

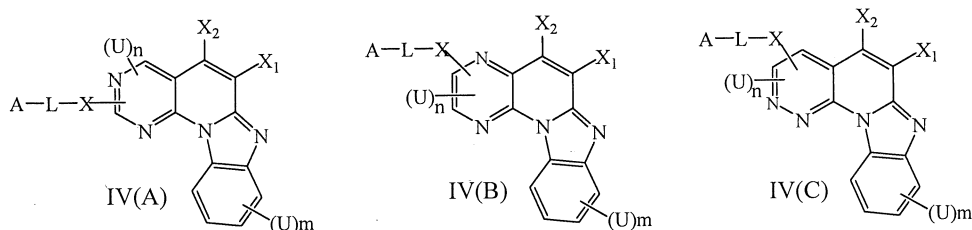
Theo một số phương án, X_2 là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkenyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=\text{O}$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

Theo một số phương án, $(\text{U})_n$ và $(\text{U})_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=\text{O}$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

Theo một số phương án, các nhóm R_2 và R_3 trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liền kề được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_2 và R_3 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_2 và R_3 với nhau, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN , $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 heteroalkyl, C_1-C_6 axyl, C_2-C_6 heteroaxyl, C_6-C_{10} aryl, C_5-C_{10} heteroaryl, C_7-C_{12} arylalkyl, hoặc C_6-C_{12} heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 heteroalkyl, C_1-C_6 axyl, C_1-C_6 heteroaxyl, hydroxy, amino, và $=O$; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án ưu tiên, X_2 là H và X_1 là $CONR_2R_3$, trong đó R_2 và R_3 độc lập được chọn từ H, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_{10} heteroalkyl, C_2-C_{10} alkenyl, và C_2-C_{10} heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều halogen, $=O$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thể.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IV(A), IV(B) và IV(C),



và muối, este, tiền dược chất, hydrat và chất hỗ biến dược dụng của nó; trong đó:

L là liên kết, phần tử liên kết C_1-C_{10} alkylen, C_1-C_{10} heteroalkylen, C_2-C_{10} alkenylen hoặc C_2-C_{10} heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo ($=O$), hoặc C_1-C_6 alkyl;

A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR_4R_5 trong đó R_4 và R_5 độc lập là H, các nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 heteroalkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 heteroalkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_2-C_8 heteroalkynyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 heteroaxyl, C_6-C_{10} aryl, C_5-C_{12} heteroaryl, C_7-C_{12} arylalkyl, hoặc C_6-C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thể,

R_4 và R_5 có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_4 và R_5 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_4 và R_5 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X là NR₆, O, hoặc S;

R_6 là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế;

R_6 có thể được liên kết với R_4 hoặc R_5 để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh; và R_4 hoặc R_5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X_1 là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc X_1 là H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este, COOH, nhóm đẳng cấu điện tử sinh

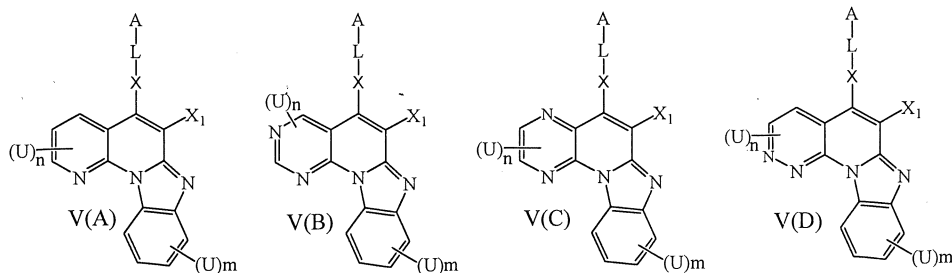
học carboxy, CONR_2R_3 , nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit, OOCR_2 , COR_2 , hoặc NO_2 ;

X_2 là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=\text{O}$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế;

$(\text{U})_n$ và $(\text{U})_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=\text{O}$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế;

trong đó các nhóm R_2 và R_3 trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liên kế có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_2 và R_3 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_2 và R_3 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $=\text{O}$, $=\text{N-CN}$, $=\text{N-OR}'$, $=\text{NR}'$, OR' , $\text{N(R}')_2$, SR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{CONR}'_2$, $\text{NR}'\text{COOR}'$, $\text{NR}'\text{COR}'$, CN, COOR' , $\text{CON(R}')_2$, OOCR' , COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ heteroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ axyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroaxyl, hydroxy, amino, và $=\text{O}$; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức V(A), V(B), V(C) và V(D):



và muối, este, tiền dược chất, hydrat và chất hỗ biến dược dụng của nó; trong đó:

L là liên kết, phần tử liên kết C₁-C₁₀ alkylen, C₁-C₁₀ heteroalkylen, C₂-C₁₀ alkenylen hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C₁-C₆ alkyl;

A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR₄R₅ trong đó R₄ và R₅ độc lập là nhóm H, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế,

R₄ và R₅ có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₄ và R₅, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₄ và R₅ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X là NR₆, O, hoặc S;

R₆ là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế;

R₆ có thể được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh; và R₄ hoặc R₅ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để

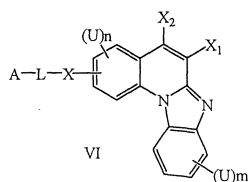
tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X_1 là nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 heteroalkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 heteroalkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_2-C_8 heteroalkynyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 heteroaxyl, C_6-C_{10} aryl, C_5-C_{12} heteroaryl, C_7-C_{12} arylalkyl, hoặc C_6-C_{12} heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc X_1 là H, NR_2R_3 , SOR_2 , SO_2R_2 , $SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_3$, $NR_2CONR_2R_3$, NR_2COOR_3 , NR_2COR_3 , CN, $COOR_2$, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este, $COOH$, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy, $CONR_2R_3$, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit, $OOCR_2$, COR_2 , hoặc NO_2 ;

$(U)_n$ và $(U)_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_{10} heteroalkyl, C_2-C_{10} alkenyl, hoặc C_2-C_{10} heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=O$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế;

trong đó các nhóm R_2 và R_3 trên cùng một nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liên kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_2 và R_3 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_2 và R_3 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR'$, $=NR'$, OR' , $N(R')_2$, SR' , SO_2R' , $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, $NR'COOR'$, $NR'COR'$, CN, $COOR'$, $CON(R')_2$, $OOCR'$, COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 heteroalkyl, C_1-C_6 axyl, C_2-C_6 heteroaxyl, C_6-C_{10} aryl, C_5-C_{10} heteroaryl, C_7-C_{12} arylalkyl, hoặc C_6-C_{12} heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 heteroalkyl, C_1-C_6 axyl, C_1-C_6 heteroaxyl, hydroxy, amino, và $=O$; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có cấu trúc của công thức VI



sau đây:

hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

Theo một số phương án, L là liên kết, phần tử liên kết C₁-C₁₀ alkylen, C₁-C₁₀ heteroalkylen, C₂-C₁₀ alkenylen hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C₁-C₆ alkyl.

Theo một số phương án, A là heteroxycloalkyl, heteroaryl, amin bậc bốn hoặc NR₄R₅ trong đó R₄ và R₅ độc lập là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc R₄ và R₅ có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₄ và R₅, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₄ và R₅ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

Theo một số phương án, X là NR₆, O, hoặc S; trong đó R₆ là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc R₆ có thể được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh.

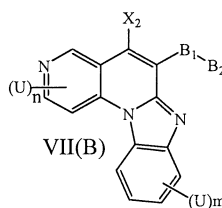
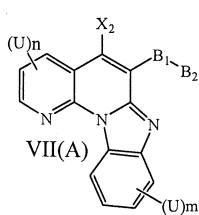
Theo một số phương án, X₁ là nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc X₁ là H, NR₂R₃, SOR₂, SO₂R₂, SO₂NR₂R₃, NR₂SO₂R₃, NR₂CONR₂R₃, NR₂COOR₃, NR₂COR₃, CN, COOR₂, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este, COOH, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy, CONR₂R₃, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit, OOCR₂, COR₂, hoặc NO₂, trong đó các nhóm R₂ và R₃ trên cùng một

nguyên tử hoặc trên các nguyên tử liền kề có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_2 và R_3 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_2 và R_3 với nhau, tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Theo một số phương án, X_2 là H, halogen, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ heteroalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều halogen, =O, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thể.

Theo một số phương án, (U)_n và (U)_m độc lập là H, halogen, CF₃, CN, OR₇, NR₈R₉, SR₇, SO₂NR₈R₉, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ heteroalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều halogen, =O, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thể.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VII(A) và VII(B):



và muối, este, tiền dược chất, hydrat và chất hỗ biến dược dụng của nó; trong đó:

B_1 là liên kết hoặc C=O, B_2 là X-L-A -

L là liên kết, phần tử liên kết C₁-C₁₀ alkylen, C₁-C₁₀ heteroalkylen, C₂-C₁₀ alkenylen hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C₁-C₆ alkyl;

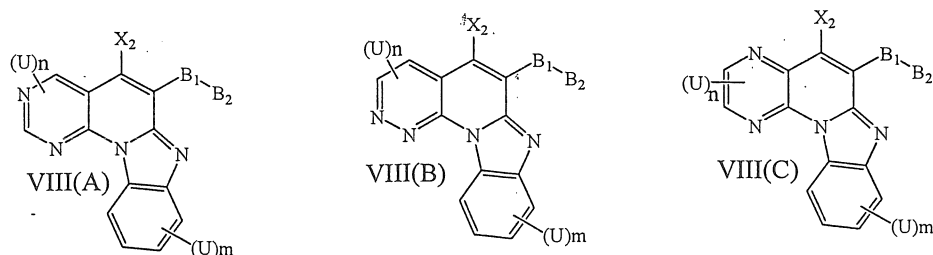
A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR_4R_5 trong đó R_4 và R_5 độc lập là H, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc R_4 và R_5 có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R_4 và R_5 , và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R_4 và R_5 với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, $=\text{O}$, $=\text{N-CN}$, $=\text{N-OR}'$, $=\text{NR}'$, OR' , $\text{N(R}')$, SR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{CONR}'_2$, $\text{NR}'\text{COOR}'$, $\text{NR}'\text{COR}'$, CN , COOR' , $\text{CON(R}')$, OOCR' , COR' , và NO_2 , trong đó mỗi R' độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ heteroalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ axyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroaxyl, hydroxy, amino, và $=\text{O}$; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X là CR_6R_6 , NR_6 , O, hoặc S; trong đó R_6 là H, nhóm $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroalkynyl, $\text{C}_1\text{-C}_8$ axyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ heteroaxyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ heteroaryl, $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ arylalkyl, hoặc $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc R_6 có thể được liên kết với R_4 hoặc R_5 để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh;

X_2 là H, halogen, CF_3 , CN , OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=\text{O}$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

$(\text{U})_n$ và $(\text{U})_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN , OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkenyl, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $=\text{O}$, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VIII(A), VIII(B) và VIII(C):



và muối, este, tiền dược chất, hydrat và chất hỗ biến được dụng của nó; trong đó:

B₁ là liên kết hoặc C=O, B₂ là X-L-A

L là liên kết, phần tử liên kết C₁-C₁₀ alkylen, C₁-C₁₀ heteroalkylen, C₂-C₁₀ alkenylen hoặc C₂-C₁₀ heteroalkenylen, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, oxo (=O), hoặc C₁-C₆ alkyl;

A là heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc NR₄R₅ trong đó R₄ và R₅ độc lập là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế, hoặc R₄ và R₅ có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, tùy ý chứa một hoặc nhiều N, O hoặc S; và mỗi nhóm R₄ và R₅, và mỗi vòng được tạo ra bằng cách liên kết các nhóm R₄ và R₅ với nhau, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', N(R')₂, SR', SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'CONR'₂, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CON(R')₂, OOCR', COR', và NO₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₂-C₆ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₀ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ heteroalkyl, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ heteroaxyl, hydroxy, amino, và =O; trong đó hai R' có thể được liên kết để tạo ra vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

X là CR₆R₆, NR₆, O, hoặc S; trong đó R₆ là H, nhóm C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ heteroalkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ heteroalkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₂-C₈ heteroalkynyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ heteroaxyl, C₆-C₁₀ aryl, C₅-C₁₂ heteroaryl, C₇-C₁₂ arylalkyl, hoặc C₆-C₁₂ heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc R₆ có thể được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh;

X_2 là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_{10} heteroalkyl, C_2-C_{10} alkenyl, hoặc C_2-C_{10} heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, =O, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

$(U)_n$ và $(U)_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN, OR_7 , NR_8R_9 , SR_7 , $SO_2NR_8R_9$, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_{10} heteroalkyl, C_2-C_{10} alkenyl, hoặc C_2-C_{10} heteroalkenyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, =O, hoặc vòng cacbon hoặc vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế.

Tổ hợp bất kỳ của các nhóm được mô tả ở trên cho các nhóm biến đổi khác nhau được bao gồm trong bản mô tả này. Trong suốt bản mô tả, các nhóm và phần tử thế của nó được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này chọn để tạo ra các gốc và hợp chất ổn định.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, và ít nhất một tá dược được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng cho động vật có vú bằng cách dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, dùng qua đường miệng, ít, dùng qua mũi, dùng qua da, hoặc dùng trong mắt. Theo một số phương án, dược phẩm có dạng viên nén, viên tròn, viên nang, lỏng, hỗn dịch, gel, thể phân tán, dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ, hoặc thuốc bôi ngoài da.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này ở động vật có vú có nhu cầu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, hoặc chứng xơ hóa, hoặc tổ hợp các bệnh này ở động vật có vú có nhu cầu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư ở động vật có vú có nhu cầu. Theo một số phương án, bệnh ung thư

có thể tuân theo việc điều trị bằng chất ức chế quá trình phiên mã POL1. Theo một số phương án, chất trị liệu thứ hai có thể được dùng cho động vật có vú ngoài hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm ở động vật có vú có nhu cầu. Theo một số phương án, bệnh viêm có thể tuân theo việc điều trị bằng chất ức chế quá trình phiên mã POL1. Theo một số phương án, chất trị liệu thứ hai có thể được dùng cho động vật có vú ngoài hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh ở động vật có vú có nhu cầu. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh có thể tuân theo việc điều trị bằng chất ức chế quá trình phiên mã POL1. Theo một số phương án, chất trị liệu thứ hai có thể được dùng cho động vật có vú ngoài hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn ở động vật có vú, trong đó hợp chất theo sáng chế ức chế ribosom bằng con đường sinh học bằng cách ức chế quá trình phiên mã POL1. Theo một số phương án, chất trị liệu thứ hai có thể được dùng cho động vật có vú ngoài hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Trong các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, các phương án trong đó lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, là: (a) dùng toàn thân cho động vật có vú; và/hoặc (b) dùng qua đường miệng cho động vật có vú; và/hoặc (c) dùng qua tĩnh mạch cho động vật có vú; và/hoặc (d) được dùng bằng cách hít; và/hoặc (e) được dùng bằng dùng qua mũi; hoặc và/hoặc (f) được dùng bằng cách tiêm cho động vật có vú; và/hoặc (g) được dùng khu trú cho động vật có vú; và/hoặc (h) được dùng trong mắt; và/hoặc (i) được dùng qua trực tràng cho động vật có vú; và/hoặc (j) được dùng không toàn thân hoặc cục bộ cho động vật có vú.

Trong các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, các phương án bao gồm dùng một lần lượng hữu hiệu của hợp chất, bao gồm các phương án khác trong đó

hợp chất được dùng một lần một ngày cho động vật có vú hoặc hợp chất được dùng cho động vật có vú nhiều lần trong khoảng một ngày. Theo một số phương án, hợp chất được dùng trong lịch dùng liều liên tục. Theo một số phương án, hợp chất được dùng theo lịch dùng hàng ngày liên tục.

Trong các khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên bao gồm việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến quá trình phiên mã POL1 là các phương án khác bao gồm việc dùng ít nhất một chất bổ sung ngoài việc dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng. Trong các phương án khác, mỗi chất được dùng theo thứ tự bất kỳ, bao gồm đồng thời.

Trong phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, động vật có vú là người.

Theo một số phương án, hợp chất được nêu trong bản mô tả này được dùng cho người.

Theo một số phương án, hợp chất được nêu trong bản mô tả này được dùng qua đường miệng.

Vật phẩm sản xuất, bao gồm vật liệu bao gói, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, bên trong vật liệu bao gói, và nhãn thể hiện hợp chất hoặc chế phẩm, hoặc muối, chất hỗ biến được dụng, N-oxit được dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính được lý, tiền được chất được dụng, hoặc solvat được dụng của chúng, được dùng để ức chế ribosom bằng con đường sinh học bằng cách ức chế quá trình phiên mã POL1, hoặc để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể có lợi do việc ức chế quá trình phiên mã POL1 được đề xuất.

Theo một khía cạnh, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này ở dạng muối được dụng. Tương tự, chất chuyển hóa hoạt tính của các hợp chất này có cùng kiểu tác động được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa lẫn solvat hóa với dung môi được dụng như nước, etanol, và dạng tương tự. Dạng solvat hóa của hợp chất được nêu trong bản mô tả này cũng được coi là được bộc lộ trong bản mô tả này.

“Dược dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ vật liệu, như chất mang hoặc chất pha loãng, không phá hủy hoạt tính hoặc đặc tính sinh học của hợp chất, và tương đối không độc, tức là, nguyên liệu được dùng cho cá thể không gây ra tác động hoặc tương tác sinh học không mong muốn theo cách có hại với thành phần bất kỳ trong chế phẩm chứa nó.

Thuật ngữ “muối dược dụng” để chỉ một dạng của chất có hoạt tính trị liệu chứa dạng cation của chất có hoạt tính trị liệu kết hợp với anion thích hợp, hoặc trong các phương án khác, dạng anion của chất có hoạt tính trị liệu kết hợp với cation thích hợp. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Muối dược dụng thường tan nhiều và nhanh hơn trong dịch dạ dày và dịch ruột so với loại không ion và vì thế hữu dụng ở dạng liều rắn. Hơn nữa, do độ tan của nó thường là vai trò của độ pH, việc hòa tan chọn lọc trong một hoặc một phần của đường tiêu hóa là có thể và khả năng này có thể được xử lý là một khía cạnh của trạng thái giải phóng chậm hoặc kéo dài. Tương tự, do phân tử tạo muối có thể ở trạng thái cân bằng với dạng trung hòa, đi qua màng sinh học có thể được điều chỉnh.

Theo một số phương án, muối dược dụng thu được bằng cách cho hợp chất được mô tả trong bản mô tả này phản ứng với axit. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (tức là dạng bazơ tự do) có tính bazơ và được phản ứng với axit hữu cơ hoặc axit vô cơ. Axit vô cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, và axit metaphosphoric. Axit hữu cơ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit 1-hydroxy-2-naphthoic; axit 2,2-dicloaxetic; axit 2-hydroxyetansulfonic; axit 2-oxoglutaric; axit 4-axetamidobenzoic; axit 4-aminosalixylic; axit axetic; axit adipic; axit ascorbic (L); axit aspartic (L); axit benzensulfonic; axit benzoic; axit camphoric (+); axit camphor-10-sulfonic (+); axit capric (axit decanoic); axit caproic (axit hexanoic); axit caprylic (axit octanoic); axit cacbonic; axit xinamic; axit xitric; axit xyclamic; axit dodexylsulfuric; axit etan-1,2-disulfonic; axit etansulfonic; axit formic; axit fumaric; axit galactaric; axit

gentisic; axit glucoheptonic (D); axit gluconic (D); axit glucuronic (D); axit glutamic; axit glutaric; axit glyxerophosphoric; axit glycolic; axit hippuric; axit isobutyric; axit lactic (DL); axit lactobionic; axit lauric; axit maleic; axit malic (-L); axit malonic; axit mandelic (DL); axit metansulfonic; axit naphtalen-1,5-disulfonic; axit naphtalen-2-sulfonic; axit nicotinic; axit oleic; axit oxalic; axit palmitic; axit pamoic; axit phosphoric; axit proprionic; axit pyroglutamic (- L); axit salixylic; axit sebaxic; axit stearic; axit suxinic; axit sulfuric; axit tartaric (+ L); axit thioxyanic; axit toluensulfonic (*p*); và axit undexylenic.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế thành muối clorua, muối sulfat, muối bromua, muối mesylat, muối maleat, muối xitrat hoặc muối phosphat. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế thành muối clohydric.

Theo một số phương án, muối được dụng thu được bằng cách cho hợp chất được mô tả trong bản mô tả này phản ứng với bazơ. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có tính axit và được phản ứng với bazơ. Trong trường hợp này, proton axit của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được thay thế bằng ion kim loại, *ví dụ*, ion lithi, natri, kali, magie, canxi, hoặc alumin. Trong một số trường hợp, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này kết hợp với bazơ hữu cơ, như, nhưng không bị giới hạn ở, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, meglumin, N-metylglucamin, dixyclohexylamin, tris(hydroxymetyl)metylamin. Trong các trường hợp khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tạo muối với axit amin như, nhưng không bị giới hạn ở, arginin, lysin, và các chất tương tự. Các bazơ vô cơ chấp nhận được được sử dụng để tạo muối với hợp chất bao gồm proton axit, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, alumin hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, lithi hydroxit, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các hợp chất được nêu trong bản mô tả này được điều chế dưới dạng muối natri, muối canxi, muối kali, muối magie, muối meglumin, muối N-metylglucamin hoặc muối amoni. Theo một số phương án, các hợp chất được nêu trong bản mô tả này được điều chế dưới dạng muối natri.

Nên hiểu rằng khi nói đến muối được dụng là bao gồm dạng cộng dung môi. Theo một số phương án, solvat chứa lượng dung môi theo hệ số tỷ lượng hoặc không hệ

số tỷ lượng, và được tạo ra trong quá trình kết tinh với dung môi được dụng như nước, etanol, và các chất tương tự. Hydrat được tạo ra khi dung môi là nước, hoặc alcolat được tạo ra khi dung môi là rượu. Solvat của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này thích hợp được điều chế hoặc được tạo ra trong các quá trình được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, các hợp chất được nêu trong bản mô tả này tùy ý tồn tại ở dạng không solvat lẫn solvat.

Các phương pháp và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng N-oxit (nếu thích hợp), dạng tinh thể (còn được gọi là chất đa hình), hoặc muối được dụng của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, lẫn chất chuyển hóa hoạt tính của các hợp chất này có kiểu hoạt tính tương tự.

Theo một số phương án, các vị trí trên các gốc hữu cơ (ví dụ nhóm alkyl, vòng thơm) của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này dễ bị ảnh hưởng bởi các phản ứng chuyển hóa khác nhau. Việc kết hợp phần tử thế thích hợp trên các gốc hữu cơ sẽ làm giảm, giảm thiểu hoặc loại trừ con đường chuyển hóa này. Trong các phương án cụ thể, phần tử thế thích hợp để làm giảm hoặc loại trừ tính nhạy cảm của vòng thơm với các phản ứng chuyển hóa là, chỉ nhằm ví dụ, halogen, đoteri, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, nhóm deuterioalkyl.

Theo một phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được đánh dấu đồng vị (ví dụ bằng chất đồng vị phóng xạ) hoặc bằng cách khác, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, việc sử dụng nhóm mang màu hoặc các gốc huỳnh quang, đánh dấu phát quang sinh học, hoặc đánh dấu phát quang hóa học.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị, giống hệt các hợp chất được nêu trong công thức và các cấu trúc khác nhau được nêu trong bản mô tả này, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về chất đồng vị có thể được kết hợp vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo và clo, như, ví dụ, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Theo một khía cạnh, hợp chất được đánh dấu đồng vị được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ các hợp chất trong đó chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được kết hợp, hữu dụng trong thử nghiệm phân phối mô của thuốc và/hoặc chất. Theo một khía cạnh, việc thế bằng chất đồng vị

nhu đơteri có được các lợi thế trị liệu nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, như, ví dụ, thời gian bán thải *in vivo* tăng hoặc liều yêu cầu giảm.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều trung tâm lập thể và mỗi trung tâm lập thể tồn tại độc lập ở cấu hình R hoặc S. Hợp chất được nêu trong bản mô tả này bao gồm tất cả chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân atropi, và dạng epime cũng như các hỗn hợp thích hợp của chúng. Hợp chất và phương pháp được nêu trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất đồng phân cis, trans, syn, anti, entgegen (E), và zusammen (Z) cũng như các hỗn hợp thích hợp của chúng.

Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ thu được, nếu muốn, bằng phương pháp như, tổng hợp chọn lọc lập thể và/hoặc tách các chất đồng phân lập thể bằng cột sắc ký không đối xứng. Trong các phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế thành các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của chúng bằng cách cho hỗn hợp raxemic của hợp chất phản ứng với chất phân ly có hoạt tính quang học để tạo ra cặp hợp chất/muối chất đồng phân không đối quang, tách chất đồng phân không đối quang và thu hồi chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt quang học. Theo một số phương án, việc phân tách chất đồng phân đối ảnh được thực hiện bằng cách sử dụng các dẫn xuất chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, chất đồng phân không đối quang được tách bằng các kỹ thuật tách /phân tách được dựa trên sự khác biệt về độ tan. Trong các phương án khác, việc tách các chất đồng phân lập thể được thực hiện bằng sắc ký hoặc bằng cách tạo ra muối của chất đồng phân không đối quang và tách bằng cách tái kết tinh, hoặc sắc ký, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions” John Wiley and Sons, Inc., 1981. Theo một số phương án, các chất đồng phân lập thể thu được bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế thành tiền dược chất. “Tiền dược chất” để chỉ chất được chuyển hóa thành dược chất gốc *in vivo*. Tiền dược chất thường hữu dụng do, trong một số trường hợp, chúng dễ sử dụng hơn so với dược chất gốc. Chúng, ví dụ, sinh khả dụng khi dùng qua đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Ngoài ra hoặc theo cách khác, tiền dược chất cũng có độ tan cải thiện trong dược phẩm so với dược chất gốc. Theo một số phương án, việc

tạo ra tiền dược chất làm tăng độ tan trong nước hiệu quả. Ví dụ, không giới hạn, về tiền dược chất là hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, được dùng dưới dạng este (“tiền dược chất”) nhưng sau đó được chuyển hóa thủy phân để tạo ra chất hoạt tính. Một ví dụ nữa về tiền dược chất là peptit ngắn (polyaxitamin) được liên kết với nhóm axit nơi peptit được chuyển hóa để lộ ra gốc hoạt tính. Trong các phương án khác, khi dùng *in vivo*, tiền dược chất được chuyển hóa hóa học thành dạng có hoạt tính sinh học, được lý hoặc trị liệu của hợp chất. Trong các phương án khác, tiền dược chất được chuyển hóa nhờ enzym bằng một hoặc nhiều bước hoặc quy trình thành dạng có hoạt tính sinh học, được lý hoặc trị liệu của hợp chất.

Tiền dược chất của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, este, ete, cacbonat, thiocacbonat, dẫn xuất N-axyl, dẫn xuất N-axyloxyalkyl, dẫn xuất bậc bốn của amin bậc ba, bazơ N-Mannich, bazơ Schiff, thể liên hợp axit amin, este phosphat, và este sulfonat. Ví dụ, xem Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 và Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs” trong A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen và H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; và Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, mỗi trong số đó được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu.

Theo một số phương án, nhóm hydroxyl trong hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng để tạo ra tiền dược chất, trong đó nhóm hydroxyl được kết hợp vào este axyloxyalkyl, este alkoxycacbonxyloxyalkyl, este alkyl, estearyl, este phosphat, este đường, ete, và các chất tương tự. Theo một số phương án, nhóm hydroxyl trong hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này là tiền dược chất trong đó sau đó hydroxyl được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra nhóm axit carboxylic. Theo một số phương án, nhóm carboxyl được sử dụng để tạo ra este hoặc amit (tức là tiền dược chất), sau đó được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra nhóm axit carboxylic. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế thành tiền dược chất este alkyl.

Dạng tiền dược chất của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, trong đó tiền dược chất được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hợp chất được mô tả trong bản mô tả này như được nêu trong bản mô tả này được bao gồm trong phạm vi của phân yêu cầu bảo

hộ. Trong một số trường hợp, một vài trong số hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là tiền được chất của hợp chất hoạt tính hoặc dẫn xuất khác.

Ngoài ra hoặc các phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được chuyển hóa khi dùng cho đối tượng có nhu cầu để tạo ra chất chuyển hóa mà sau đó được sử dụng để tạo ra hiệu quả mong muốn, bao gồm hiệu quả trị liệu mong muốn.

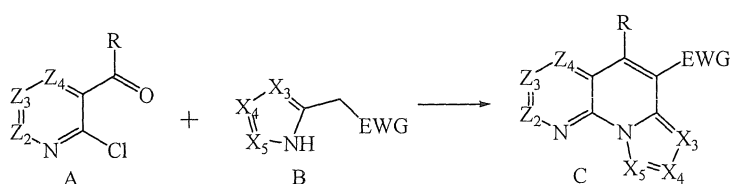
“Chất chuyển hóa” của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này là dẫn xuất của hợp chất được tạo ra khi hợp chất được chuyển hóa. Thuật ngữ “chất chuyển hóa hoạt tính” để chỉ dẫn xuất có hoạt tính sinh học của hợp chất được tạo ra khi hợp chất được chuyển hóa. Thuật ngữ “được chuyển hóa,” như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ tổng các quá trình (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phản ứng thủy phân và phản ứng được xúc tác bằng enzym) bằng chất cụ thể được thay đổi bởi sinh vật. Vì thế, enzym có thể tạo ra sự biến đổi cấu trúc đặc thù cho hợp chất. Ví dụ, xytocrom P450 xúc tác cho nhiều phản ứng oxy hóa và khử trong khi uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác việc chuyển phân tử axit glucuronic đã hoạt hóa thành rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, amin và nhóm sulphydryl tự do. Chất chuyển hóa của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này tùy ý được xác định bằng cách cho vật chủ dùng hợp chất và phân tích mẫu mô được lấy từ vật chủ này, hoặc bằng cách ủ hợp chất với tế bào gan in vitro và phân tích hợp chất thu được.

Tổng hợp hợp chất

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được tổng hợp bằng cách sử dụng kỹ thuật tổng hợp chuẩn hoặc bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này kết hợp với phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Phương pháp tổng hợp chung để điều chế chất trung gian và hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được thể hiện trong sơ đồ 1.

Sơ đồ ví dụ 1

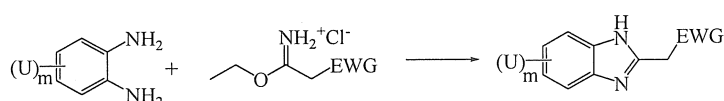


Hợp chất có công thức C được tạo ra bằng cách cho hợp chất có công thức A phản ứng với hợp chất có công thức B trong điều kiện ngưng tụ đã biết (xem, ví dụ, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 546-551, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 5440-5447, *Synthesis*, 2003, 555-559, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3767-3770, *Org. Lett.*, 2013, 15, 1854-1857, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 9854-9856, *Synlett*, 2011, 1723-1726, *Org. Lett.*, 2013, 15, 4564-4567, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3767-3770).

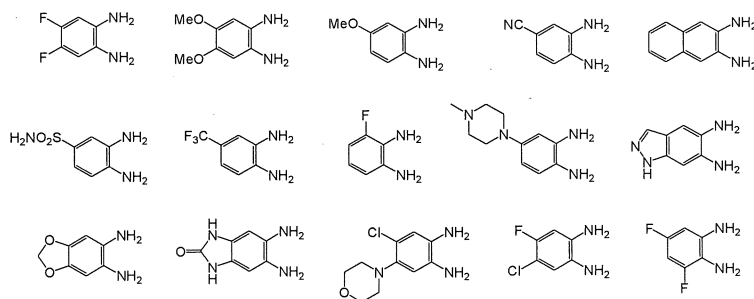
Trong trường hợp nhất định phản ứng của hợp chất A và hợp chất B tạo thành hợp chất C trong một bước. Trong các trường hợp khác cần hai bước để tạo ra hợp chất C từ hợp chất A và B. Bước thứ nhất là tạo thành sản phẩm ngưng tụ sau phản ứng ái nhân trong điều kiện thích hợp.

Phương pháp tổng hợp chung khác để điều chế nguyên liệu ban đầu được mô tả trong bản mô tả này được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 2.

Sơ đồ ví dụ 2



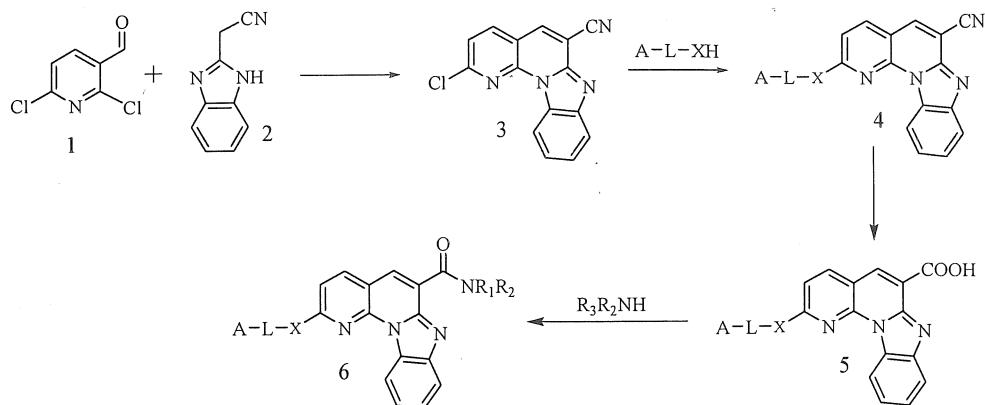
Nguyên liệu ban đầu ví dụ hữu dụng trong sơ đồ ví dụ 2 bao gồm:



Như được sử dụng trong bản mô tả này, “EWG” để chỉ nhóm hút điện tử. Như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, nhóm hút điện tử là nguyên tử hoặc nhóm hút mật độ điện tử từ nguyên tử kế cận với chính nó, thường bằng hiệu ứng cộng hưởng hoặc cảm ứng.

Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 3.

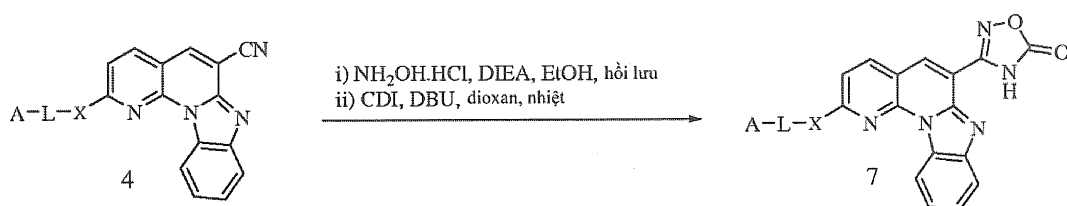
Sơ đồ ví dụ 3



Hợp chất 3 được điều chế từ phản ứng của chất thử 1 và 2 bằng cách sử dụng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel. Hợp chất 4 được điều chế bằng cách cho hợp chất 3 phản ứng với chất thử A-L-XH. Việc tạo thành hợp chất 5 từ hợp chất 4 được biết đến trong lĩnh vực. Hợp chất 6 được điều chế bằng phản ứng kết hợp giữa axit 5 và amin.

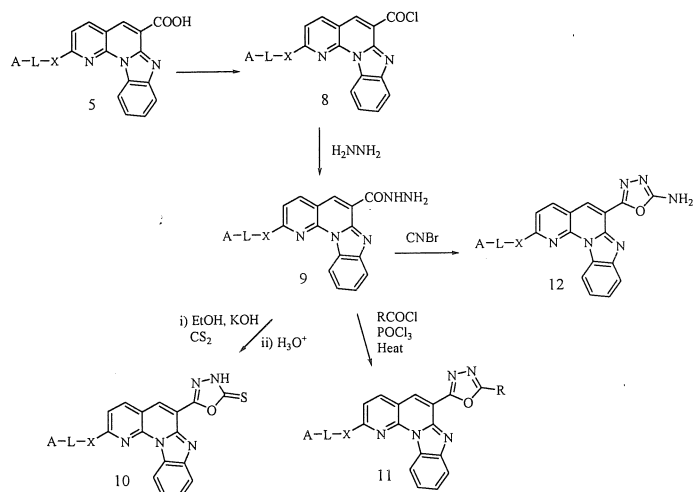
Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 4.

Sơ đồ ví dụ 4



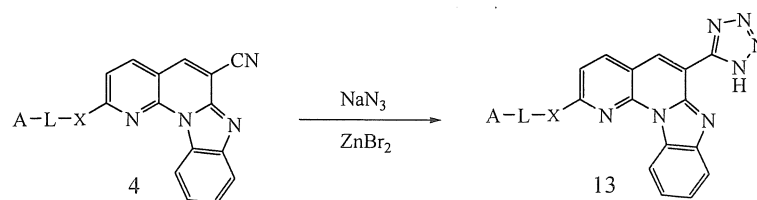
Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 5.

Sơ đồ ví dụ 5



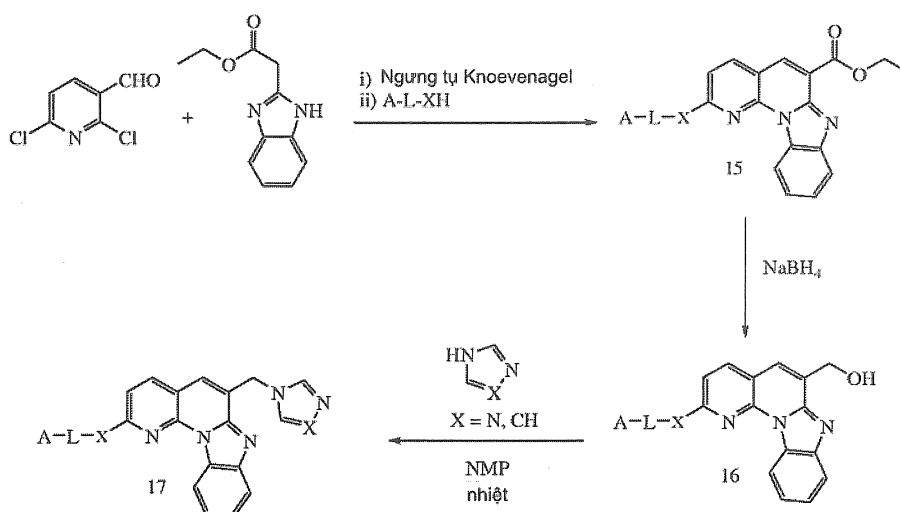
Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 6.

Sơ đồ ví dụ 6



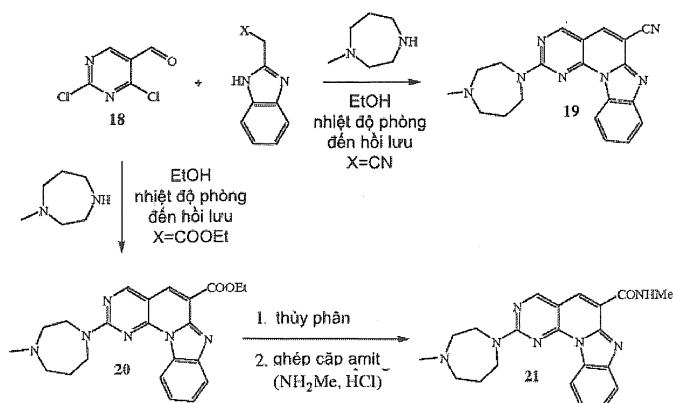
Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 7.

Sơ đồ ví dụ 7



Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 8.

Sơ đồ ví dụ 8

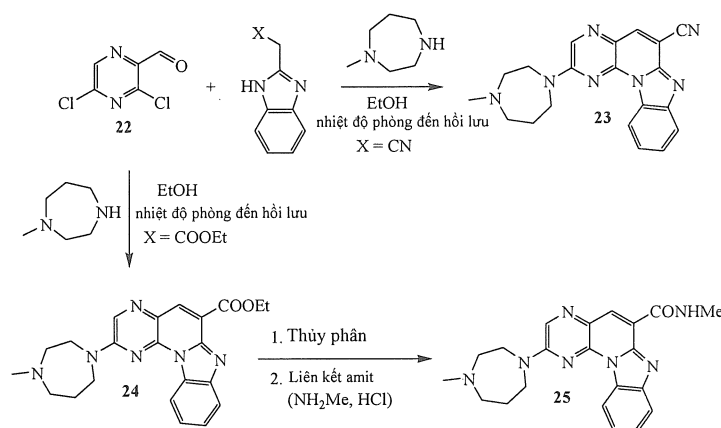


Aldehyt 18 (được điều chế, ví dụ, theo patent Mỹ số 8637529 hoặc patent Mỹ số 7998978) được phản ứng với 2,6-diclopyridin-3-carboxyaldehyt và *N*-methylhomopiperazin trong etanol để tạo ra hợp chất 19. Theo cách khác, phản ứng của aldehyt 18 với etyl benzimidazol-2-axetat và *N*-methylhomopiperazin trong etanol thu được hợp chất 20.

Nhóm este trong hợp chất 20 có thể được thủy phân trong điều kiện axit hoặc bazơ để tạo ra chất tương tự axit có thể được kết hợp với amin, ví dụ methyl amin, trong phản ứng kết hợp amit thông thường để thu được hợp chất 21.

Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 9.

Sơ đồ ví dụ 9

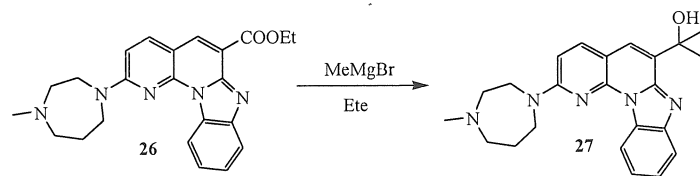


Aldehyt 22 (được điều chế theo patent Mỹ số 8518952) được phản ứng với 2,6-diclopyridin-3-carboxyaldehyt và *N*-methylhomopiperazin trong etanol tạo ra hợp chất 23. Theo cách khác, phản ứng của aldehyt 22 với etyl benzimidazol-2-axetat và *N*-methylhomopiperazin trong etanol thu được hợp chất 24.

Nhóm este trong hợp chất 20 có thể được thủy phân trong điều kiện axit hoặc bazơ để tạo ra chất tương tự axit có thể được kết hợp với amin, ví dụ methyl amin, trong điều kiện kết hợp amit thông thường tạo ra hợp chất 25.

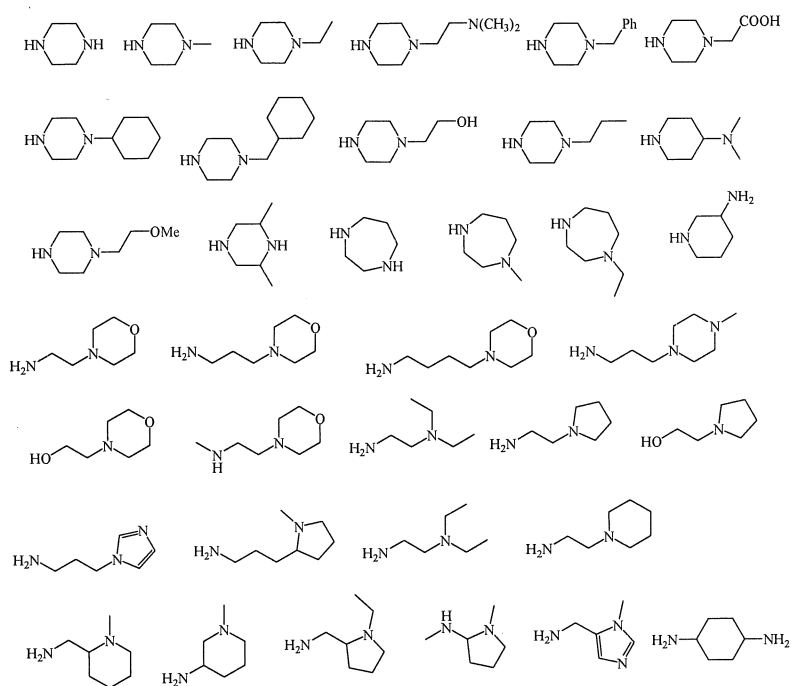
Theo một số phương án, việc điều chế hợp chất được thực hiện bằng thứ tự các bước được thể hiện trong sơ đồ ví dụ 10.

Sơ đồ ví dụ 10



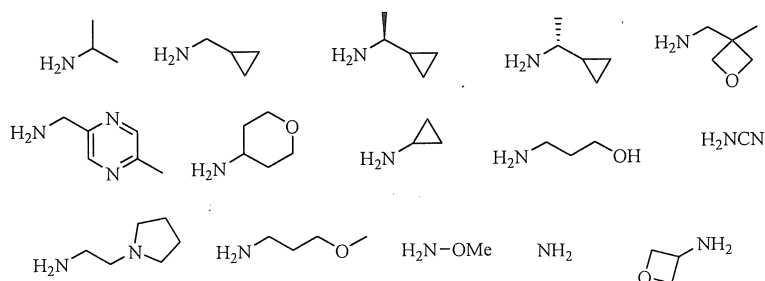
Các ví dụ không giới hạn cụ thể về A-L-XH trong hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được minh họa trong Fig. 1.

Fig. 1



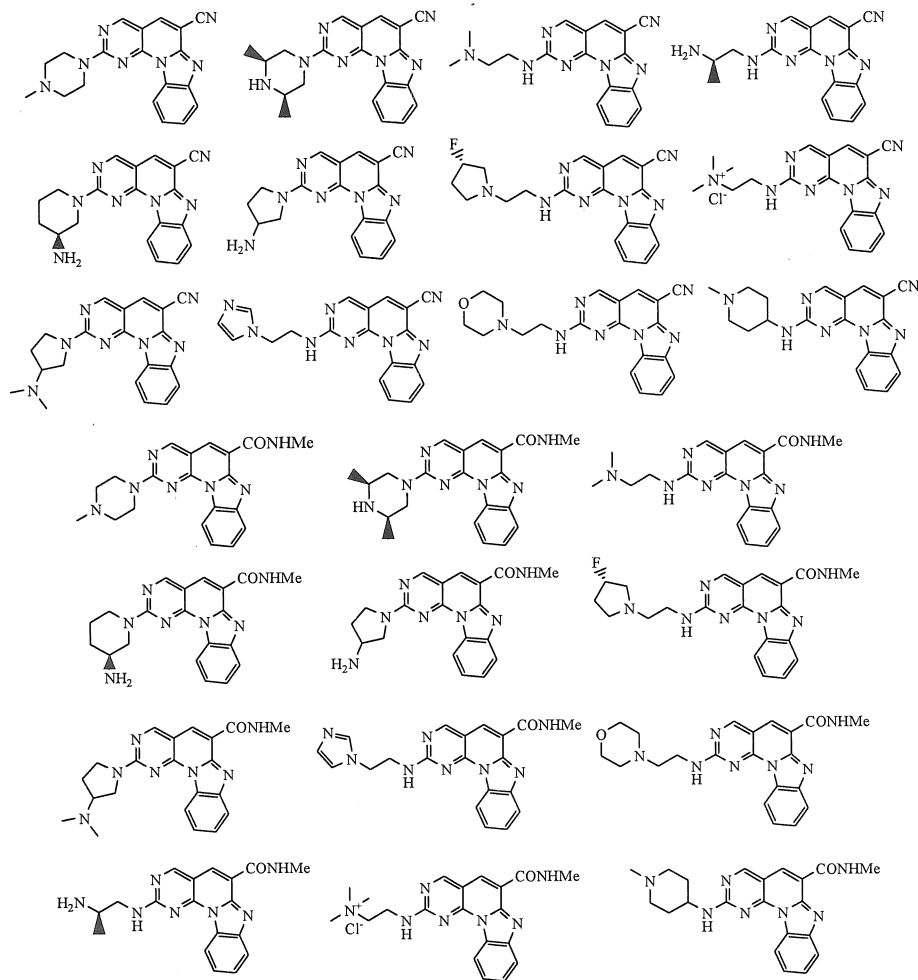
Các ví dụ không giới hạn cụ thể về R₃R₂NH trong hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được minh họa trong Fig. 2.

Fig. 2



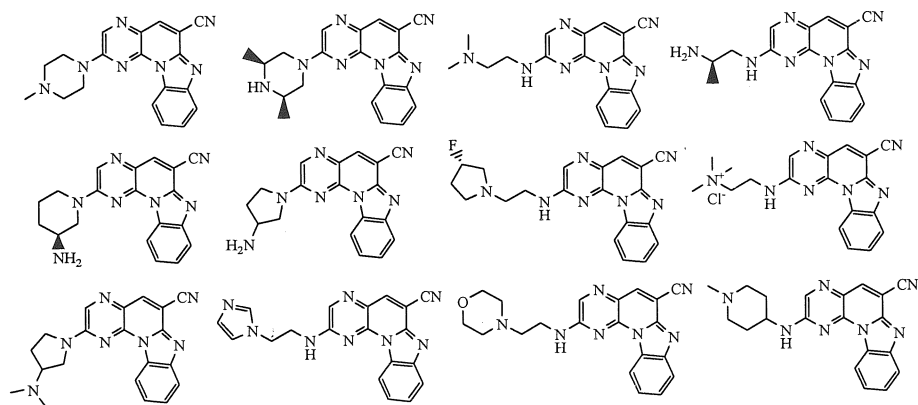
Các ví dụ không giới hạn cụ thể về hợp chất của công thức II(C) như được mô tả trong bản mô tả này được minh họa trong Fig. 3.

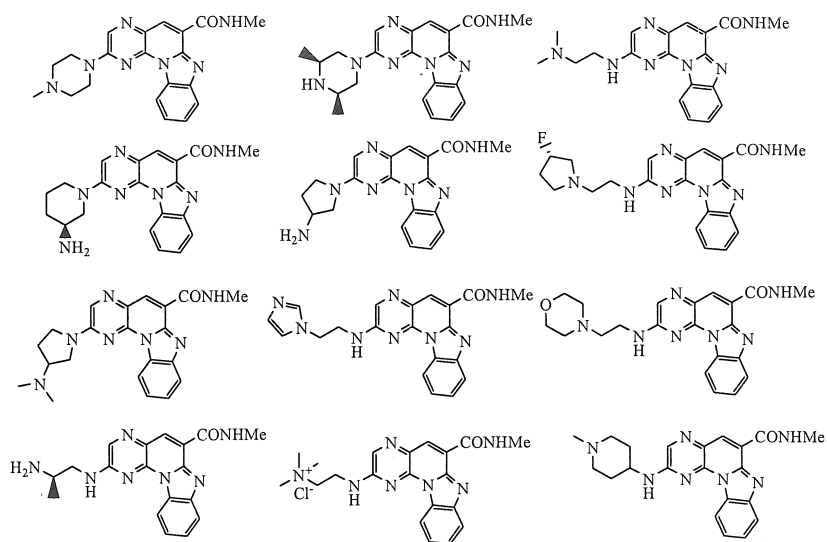
Fig. 3



Các ví dụ không giới hạn cụ thể về hợp chất có công thức II(D) như được mô tả trong bản mô tả này được minh họa trong Fig. 4.

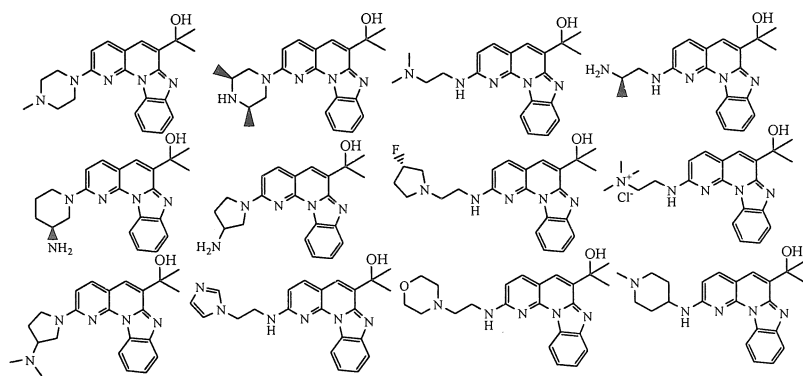
Fig. 4





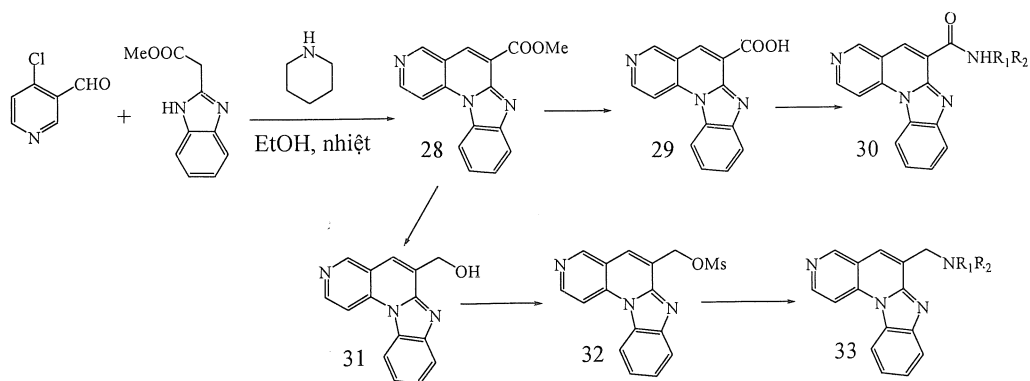
Các ví dụ không giới hạn cụ thể về hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được minh họa trong Fig. 5.

Fig. 5



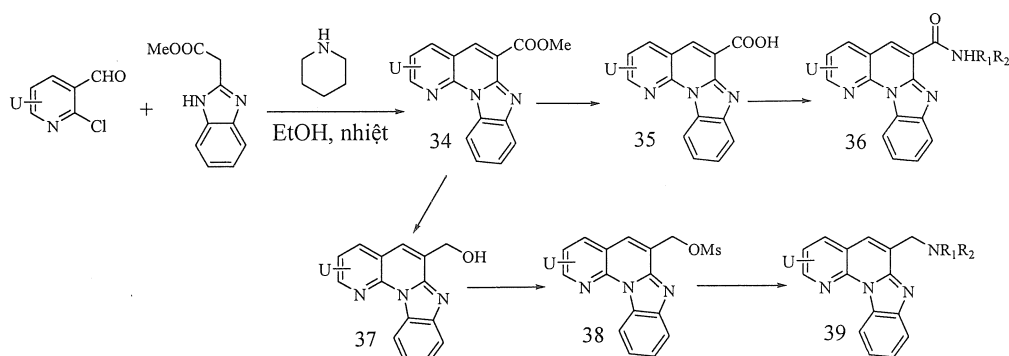
Phương pháp điều chế hợp chất có công thức VI(B) được minh họa trong sơ đồ ví dụ 11.

Sơ đồ ví dụ 11



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức VI(A) được minh họa trong sơ đồ ví dụ 12.

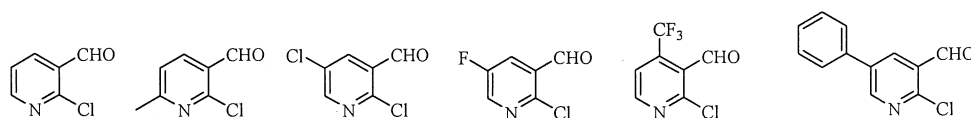
Sơ đồ ví dụ 12



Hợp chất 30 và 34 có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ ví dụ 8. Nhóm este metyl trong hợp chất 28 và 34 có thể được chuyển hóa thành hydroxyl bằng cách sử dụng chất khử như LiBH_4 trong điều kiện thích hợp. Việc biến đổi nhóm hydroxyl trong hợp chất 31 và 37 thành nhóm rời chuyên, sau đó là phản ứng thay thế ái nhân tạo thành hợp chất 33 và 39 tương ứng.

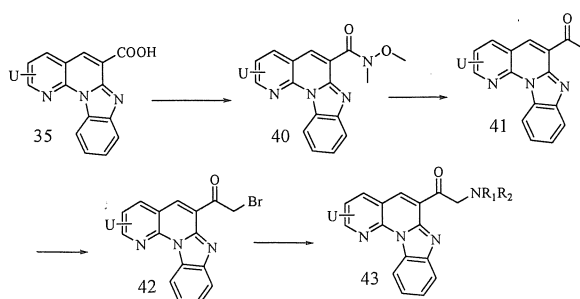
Fig. 6 là các ví dụ không nhằm giới hạn về clopyridincarboxaldehyt được thế.

Fig. 6



Phương pháp điều chế hợp chất có công thức VI(A) được minh họa trong sơ đồ ví dụ 13.

Sơ đồ ví dụ 13

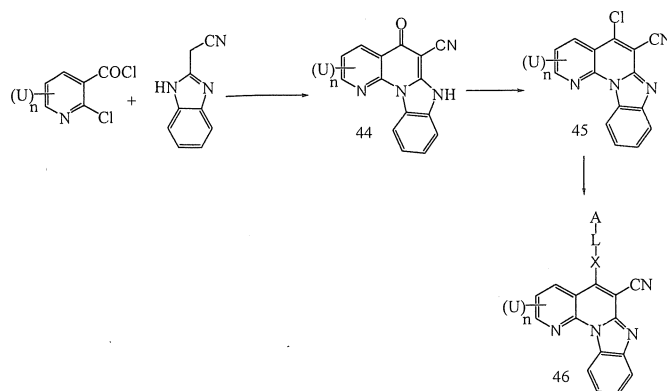


Hợp chất 35 phản ứng với N,O-dimethylhydroxylamin clohydric dưới điều kiện ghép cặp amit thích hợp tạo ra hợp chất 40 và sau đó xử lý hợp chất này bằng chất thử

kim loại hữu cơ như MeMgBr tạo thành hợp chất 41. Xử lý hợp chất 41 với chất thử brom hóa như *N*-Bromosuccinimide thu được hợp chất 42. Việc thế ái nhân bằng amin tạo thành hợp chất 43.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức V(A), V(B), V(C) và V(D) được minh họa trong sơ đồ ví dụ 14.

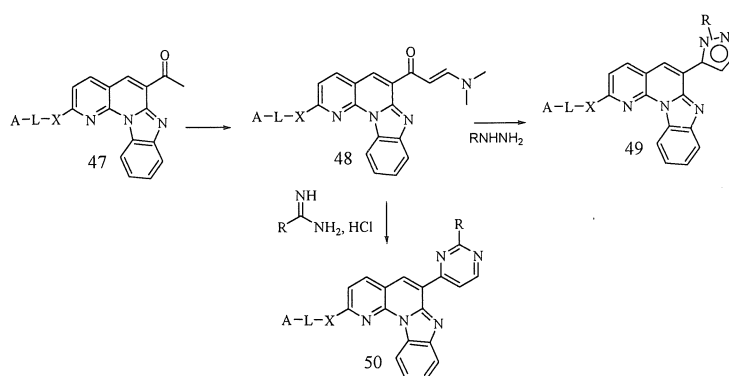
Sơ đồ ví dụ 14



Hợp chất 44 được điều chế theo patent Mỹ số 7816524. Việc clo hóa hợp chất 44 bằng cách sử dụng chất clo hóa như POCl₃ tạo thành hợp chất 45. Hợp chất 45 trải qua phản ứng thế ái nhân bằng HX-L-A (như đã được xác định ở trên) để thu được 46.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng được điều chế theo sơ đồ ví dụ 15.

Sơ đồ ví dụ 15

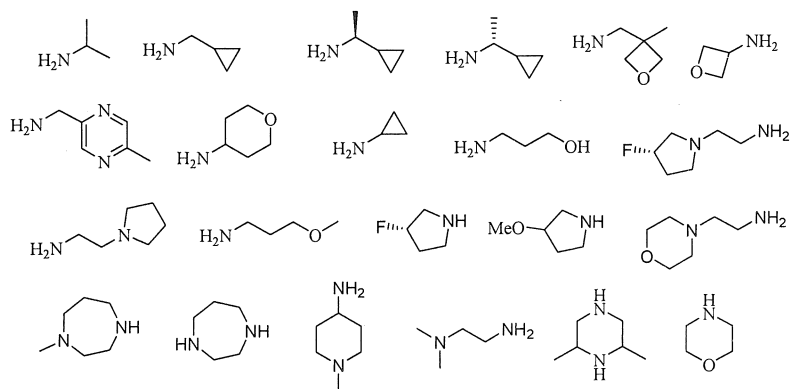


Hợp chất 47 có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ ví dụ 14. Hợp chất 47 phản ứng với *N,N*-Dimethylformamid dimethyl axetal tạo ra hợp chất 48. Hợp chất 48

phản ứng với hydrazin được thể hoặc amidin được thể để thu được hợp chất 49 và 50 tương ứng.

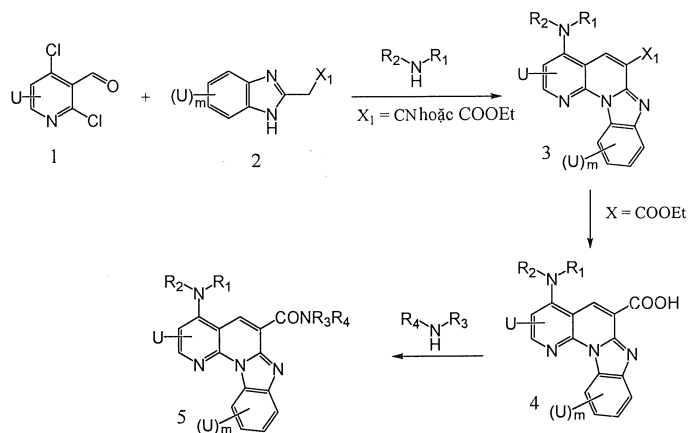
Fig. 7 là các ví dụ không nhằm giới hạn về R_2R_1NH được sử dụng trong các sơ đồ ví dụ 12, 13, 14, và 15.

Fig. 7



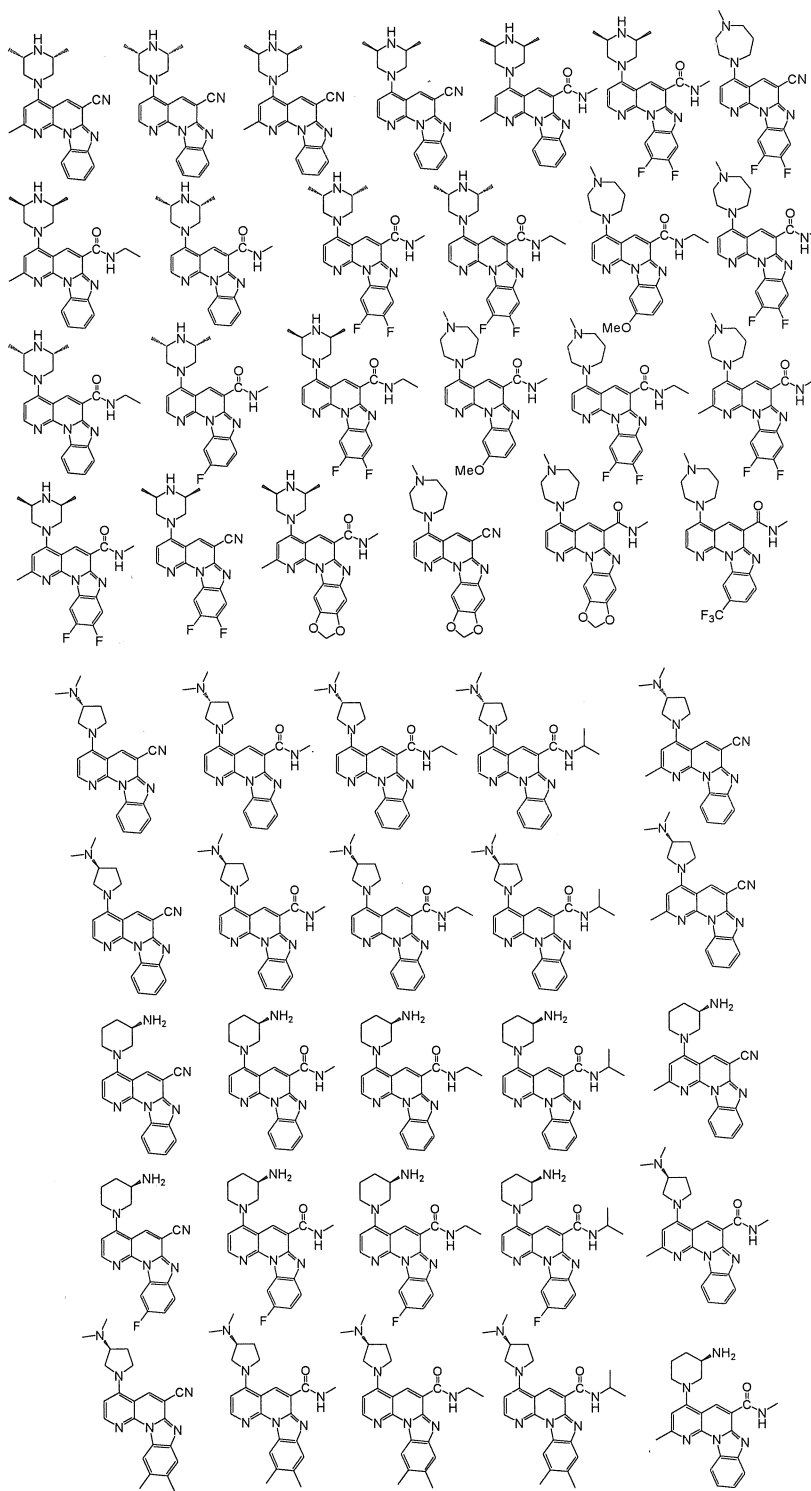
Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng được điều chế theo sơ đồ ví dụ 16.

Sơ đồ ví dụ 16



Hợp chất 3 được điều chế từ phản ứng của chất thử 1 và 2 trong dung môi thích hợp và nhiệt độ thích hợp với sự có mặt của amin. Axit 4 có thể được điều chế từ phản ứng thủy phân hợp chất 3 ($X = \text{COOEt}$) và sau đó kết hợp với amit tạo thành hợp chất 5.

Ví dụ cụ thể không giới hạn có thể được điều chế bằng phương pháp được nêu trong sơ đồ ví dụ 16 bao gồm:



Các ví dụ cụ thể không giới hạn khác được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm:

metylamin của axit 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

metylamin của axit 2-metyl-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

hydroxyamit của axit 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

hydroxyamit của axit 2-metyl-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

hydroxyamit của axit 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic axit metoxy-amit

2-metyl-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic axit metoxy-amit

metoxy-amit của axit 4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-2-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylmit của axit 4-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylmit của axit 4-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylmit của axit 4-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylmit của axit 4-[2-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-etyl-amino]-2-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylmit của axit 4-[2-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-etyl-amino]-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

4-[2-(3-flo-pyrolidin-1-yl)-etyl-amino]-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-cacbonitril

2-metyl-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-cacbonitril

2-metyl-4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-cacbonitril

4-(4-Etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-

cacbonitril

4-(4-Isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril

4-[1,4]Diazepan-1-yl-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril

Metylmit của axit 4-[1,4]Diazepan-1-yl-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

Metylmit của 4-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

[4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-yl]-morpholin-4-yl-metanon

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

(2-metoxi-etyl)-amit của 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic axit

(2-metoxi-1-metyl-etyl)-amit của axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

(2-metoxi-1-metyl-etyl)-amit của axit 2-metyl-4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

(2-metoxi-etyl)-amit của axit 2-metyl-4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

(2-metoxi-etyl)-amit của axit 4-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

oxetan-3-ylamit của axit 4-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

(pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit 4-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

Metylmit của axit 10-Clo-4-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-2-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic

Metylmit của axit 9-Clo-4-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-

benzo[c]florene-6-carboxylic

Methylamit của axit 4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-9,10-dimethyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Methylamit của axit 4-(2-Morpholin-4-yl-ethylamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Methylamit của axit 4-(2-Diethylamino-ethylamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Methylamit của axit 4-[(1-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Methylamit của 4-(2-Imidazol-1-yl-ethylamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Methylamit của axit 4-[4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Isopropylamit của 4-[4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene

4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene

4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo

4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo

4-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-oxazol-2-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo

4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-6-oxazol-2-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo

4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-6-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo

4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo

4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-6-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene

Metylamin của axit 3-flo-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Isopropylamin của axit 3-flo-2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylamin của axit 3-flo-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylamin của axit 3-flo-2-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylamin của axit 3-flo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Isopropylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Xyclopropylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2-methoxy-ethyl)-amin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Etylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Etylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylamin của axit 2-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Xyclopropylamit của axit 2-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-4-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

(2-metoxi-etyl)-amit của axit 2-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-4-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

(2-metoxi-etyl)-amit của axit 2-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-4-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-(3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-4-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-4-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-4-metyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-(4-Etyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

metylmit của axit 2-(4-Isopropyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

etylmit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

(pyridin-3-ylmetyl)-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

(2-imidazol-1-yl-etyl)-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylmit của axit 10-Clo-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic

Metylomit của axit 10-xiano-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylomit của axit 9,10-Dimetyl-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylomit của axit 4-metyl-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Metylomit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-4-triflometyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Hydroxymit của axit 3-flo-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

metoxy-amit của axit 3-flo-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

N'-metyl-hydrazit của axit 3-flo-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Amit của axit 3-flo-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Amit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

Axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2-hydroxy-1-metyl-etyl)-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2-metoxi-1-metyl-etyl)-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

[2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl]-pyrolidin-1-yl-metanon

[2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl]-(2-metyl-pyrolidin-1-yl)-metanon

(3-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl]-methanol

(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl]-methanol

(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl]-methanol

Methylamit của axit 2-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-(4-methyl-piperazin-1-yl)-methanol

(1-methyl-azetidin-3-yl)-amit của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amit của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2,2-difluoro-ethyl)-amit của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

[1,4]Diazepan-1-yl-(3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-methanol

(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-methanol

(4-methyl-piperazin-1-yl)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-methanol

(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-methanol

6-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3,7,11b-triaza-benzo[c]florene

6-(4H-[1,2,4]Triazol-3-yl)-3,7,11b-triaza-benzo[c]florene

(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amit của axit 2-methyl-3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amit của axit 2,4-Dimethyl-3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit 2-methyl-3,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic

(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(2-metyl-3,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-yl)-
metanon

Kỹ thuật

Trừ khi được quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong sáng chế này có định nghĩa như được nêu dưới đây. Khi sử dụng thuật ngữ “bao gồm” cũng như các dạng khác, như “bao gồm”, “gồm có,” và “được bao gồm,” không bị giới hạn. Các đề mục được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tổ chức và không nên được hiểu là giới hạn đối tượng được mô tả.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, C₁-C_x bao gồm C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x. Chỉ nhằm ví dụ, nhóm được chỉ định là “C₁-C₄” thể hiện có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trong gốc, tức là nhóm chứa 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon hoặc 4 nguyên tử cacbon. Vì thế, chỉ nhằm ví dụ, “C₁-C₄ alkyl” thể hiện có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, tức là, nhóm alkyl được chọn từ trong số metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, và *t*-butyl.

Nhóm “alkyl” để chỉ nhóm hydrocacbon béo. Nhóm alkyl là mạch nhánh hoặc mạch thẳng. Theo một số phương án, nhóm “alkyl” có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tức là C₁-C₁₀alkyl. Bất kỳ khi nào nó xuất hiện trong bản mô tả này, khoảng bằng số như “1 đến 10” để chỉ mỗi số nguyên trong khoảng đã nêu; ví dụ, “1 đến 10 nguyên tử cacbon” có nghĩa là nhóm alkyl bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v., lên đến và bao gồm 10 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao hàm sự xuất hiện của thuật ngữ “alkyl” khi không có khoảng bằng số được nêu. Theo một số phương án, alkyl là C₁-C₆alkyl. Theo một khía cạnh alkyl là metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, hoặc *t*-butyl. Một nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, tertiary butyl, pentyl, neopentyl, hoặc hexyl.

Nhóm “alkylen” để chỉ gốc alkyl hóa trị hai. Bất kỳ trong số nhóm alkyl hóa trị một được nêu trên có thể là alkylen bằng cách lấy đi nguyên tử hydro thứ hai ra khỏi alkyl. Theo một số phương án, alkylen là C₁-C₆alkylen. Trong các phương án khác, alkylen là C₁-C₄alkylen. Các nhóm alkylen điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- và các nhóm tương tự.

“Nhân aza” hoặc “vòng aza” để chỉ vòng đơn vòng no, không no một phần, hoặc thơm có 3 đến 7 cạnh hoặc hệ vòng hai vòng ngưng tụ có từ 8 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. Các vòng aza này có thể tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O, và S là thành phần trên vòng, và có thể tùy ý được thế đến mức mà việc thế này có ý nghĩa về mặt hóa học.

“Deuteroalkyl” để chỉ nhóm alkyl khi 1 hoặc nhiều nguyên tử hydro của alkyl được thế bằng đơteri.

Thuật ngữ “alkenyl” để chỉ một loại của nhóm alkyl trong đó có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một phương án, nhóm alkenyl có công thức $-C(R)=CR_2$, trong đó R để chỉ phần còn lại của nhóm alkenyl, có thể giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, R là H hoặc alkyl. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl bao gồm $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, và $-CH_2CH=CH_2$.

Thuật ngữ “alkynyl” để chỉ loại nhóm alkyl trong đó có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một phương án, nhóm alkenyl có công thức $-C\equiv C-R$, trong đó R để chỉ phần còn lại của nhóm alkynyl. Theo một số phương án, R là H hoặc alkyl. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkynyl bao gồm $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

Nhóm “alkoxy” để chỉ nhóm $(alkyl)O-$, trong đó alkyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “alkylamin” để chỉ nhóm $-N(alkyl)_xH_y$, trong đó x bằng 0 và y bằng 2, hoặc trong đó x bằng 1 và y bằng 1, hoặc trong đó x bằng 2 và y bằng 0.

Thuật ngữ “thơm” để chỉ vòng phẳng có hệ thống π -electron được chuyển vị chứa $4n+2$ π electron, trong đó n là số nguyên. Thuật ngữ “thơm” bao gồm cả nhóm aryl vòng cacbon (“aryl”, ví dụ, phenyl) và aryl dị vòng (hoặc “heteroaryl” hoặc “dị thơm”) (ví dụ, pyridin). Thuật ngữ bao gồm nhóm đơn vòng hoặc đa vòng được ngưng tụ (tức là, vòng dùng chung các cặp nguyên tử cacbon kế cận).

Thuật ngữ “vòng cacbon” hoặc “cacbocyclic” để chỉ vòng hoặc hệ vòng trong đó nguyên tử tạo thành khung của vòng đều là nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này vì thế phân biệt vòng cacbon với vòng “dị vòng” hoặc “dị vòng” trong đó khung dạng vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác cacbon. Theo một số phương án, ít nhất một trong số hai vòng

của vòng cacbon hai vòng là thơm. Theo một số phương án, cả hai vòng của vòng cacbon hai vòng là thơm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “aryl” để chỉ vòng thơm trong đó mỗi nguyên tử trong số các nguyên tử tạo thành vòng là nguyên tử cacbon. Theo một khía cạnh, aryl là phenyl hoặc naphthyl. Theo một số phương án, aryl là phenyl. Theo một số phương án, aryl là C₆-C₁₀aryl. Phụ thuộc vào cấu trúc, nhóm aryl là gốc hóa trị một hoặc gốc hóa trị hai (*tức là*, nhóm alylen).

Thuật ngữ “xycloalkyl” để chỉ gốc đơn vòng hoặc đa vòng béo, không thơm, trong đó mỗi nguyên tử trong số các nguyên tử tạo thành vòng (*tức là* nguyên tử tạo khung) là nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, xycloalkyl là vòng spiro hoặc hợp chất tạo cầu nối. Theo một số phương án, xycloalkyl tùy ý được ngưng tụ với vòng thơm, và vị trí gắn là ở cacbon không phải là nguyên tử cacbon trên vòng thơm. Nhóm xycloalkyl bao gồm nhóm có từ 3 đến 10 nguyên tử trên vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl được chọn từ trong số xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, xyclooctyl, spiro[2.2]pentyl, norbornyl và [1.1.1]pentyl hai vòng. Theo một số phương án, xycloalkyl là C₃-C₆xycloalkyl.

Thuật ngữ “halo” hoặc, theo cách khác, “halogen” hoặc “halogenua” có nghĩa là florua cloro, bromo hoặc iodo. Theo một số phương án, halo là florua, cloro hoặc bromo.

Thuật ngữ “floalkyl” để chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều hydro nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử flo. Theo một khía cạnh, floalkyl là C₁-C₆ floalkyl.

Thuật ngữ “heteroalkyl” để chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo khung của alkyl được chọn từ nguyên tử khác cacbon, *ví dụ*, oxy, nitơ (*ví dụ* -NH-, -N(alkyl)-, lưu huỳnh, hoặc hỗn hợp của chúng. Heteroalkyl được gắn với phần còn lại của phân tử ở nguyên tử cacbon của heteroalkyl. Theo một khía cạnh, heteroalkyl là C₁-C₆heteroalkyl.

Thuật ngữ “vòng dị vòng” hoặc “dị vòng” để chỉ dị vòng thơm (còn được gọi là heteroaryl) và vòng heteroxycloalkyl (còn được gọi là nhóm heteroalicyclic) chứa một đến bốn nguyên tử khác loại trong vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ O, S và N, trong đó mỗi nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử trong hệ

vòng của nó, và miễn là vòng bất kỳ không chứa hai nguyên tử O hoặc S kề nhau. Nhóm dị vòng không thơm (còn được gọi là heteroxycloalkyl) bao gồm vòng có 3 đến 10 nguyên tử trong hệ vòng và nhóm dị vòng thơm bao gồm vòng có 5 đến 10 nguyên tử trong hệ vòng của nó. Nhóm dị vòng bao gồm hệ vòng được ngưng tụ benzo. Các ví dụ về nhóm dị vòng không thơm là pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, oxazolidinonyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, piperazinyl, aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, pyrolin-2-yl, pyrolin-3-yl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl, indolin-2-onyl, isoindolin-1-onyl, isoindolin-1,3-dionyl, 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-onyl, 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-onyl, isoindolin-1,3-dithionyl, benzo[d]oxazol-2(3H)-onyl, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onyl, benzo[d]thiazol-2(3H)-onyl, và quinolizinyl. Các ví dụ về nhóm dị vòng thơm là pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, và furopyridinyl. Các nhóm nêu trên là được gắn C (hoặc được liên kết C) hoặc được gắn N trong đó các nhóm này có thể bao gồm. Ví dụ, nhóm dẫn xuất từ pyrol bao gồm cả pyrol-1-yl (được gắn N) hoặc pyrol-3-yl (được gắn C). Ngoài ra, nhóm dẫn xuất từ imidazol bao gồm imidazol-1-yl hoặc imidazol-3-yl (đều được gắn N) hoặc imidazol-2-yl, imidazol-4-yl hoặc imidazol-5-yl (đều được gắn C). Nhóm dị vòng bao gồm hệ vòng được ngưng tụ benzo. Dị vòng không thơm tùy ý được thế bằng một hoặc hai gốc oxo (=O), như pyrrolidin-2-on. Theo một số phương án, ít nhất một trong hai vòng của vòng dị vòng hai vòng là vòng thơm. Theo một số phương án, cả hai vòng của vòng dị vòng hai vòng là vòng thơm.

Thuật ngữ “heteroaryl” hoặc, theo cách khác, “dị thơm” để chỉ nhóm aryl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Các ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl bao gồm heteroaryl đơn vòng và heteroaryl hai vòng. Heteroaryl đơn vòng bao gồm pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyridazinyl, triazinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, và furazanyl. Heteroaryl hai vòng bao gồm indolizin, indol, benzofuran, benzothiophen, indazol, benzimidazol, purin, quinolizin, quinolin, isoquinolin, xinnolin, phtalazin, quinazolin, quinoxalin, 1,8-naphtyridin, và pteridin. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 0 từ 4 nguyên tử N trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử N trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 0 đến 4 nguyên tử N, 0 hoặc 1 nguyên tử O, và 0 hoặc 1 nguyên tử S trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 1 đến 4 nguyên tử N, 0 hoặc 1 nguyên tử O, và 0 hoặc 1 nguyên tử S trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl là C₁-C₉heteroaryl. Theo một số phương án, heteroaryl đơn vòng là C₁-C₅heteroaryl. Theo một số phương án, heteroaryl đơn vòng là heteroaryl 5 cạnh hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án, heteroaryl hai vòng là C₆-C₉heteroaryl.

“Heteroxycloalkyl” hoặc nhóm “dị vòng béo” để chỉ nhóm xycloalkyl bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxygen và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là oxazolidinonyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidin-2-onyl, pyrrolidin-2,5-dithionyl, pyrrolidin-2,5-dionyl, pyrrolidinonyl, imidazolidinyl, imidazolidin-2-onyl, hoặc thiazolidin-2-onyl. Thuật ngữ dị vòng béo cũng bao gồm tất cả dạng vòng của hydrat cacbon, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở monosacarit, disacarit và oligosacarit. Theo một khía cạnh, heteroxycloalkyl là C₂-C₁₀heteroxycloalkyl. Theo khía cạnh khác, heteroxycloalkyl là C₄-C₁₀heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 nguyên tử N trong vòng. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 nguyên tử N, từ 0 đến 2 nguyên tử O và 0 hoặc 1 nguyên tử S trong vòng.

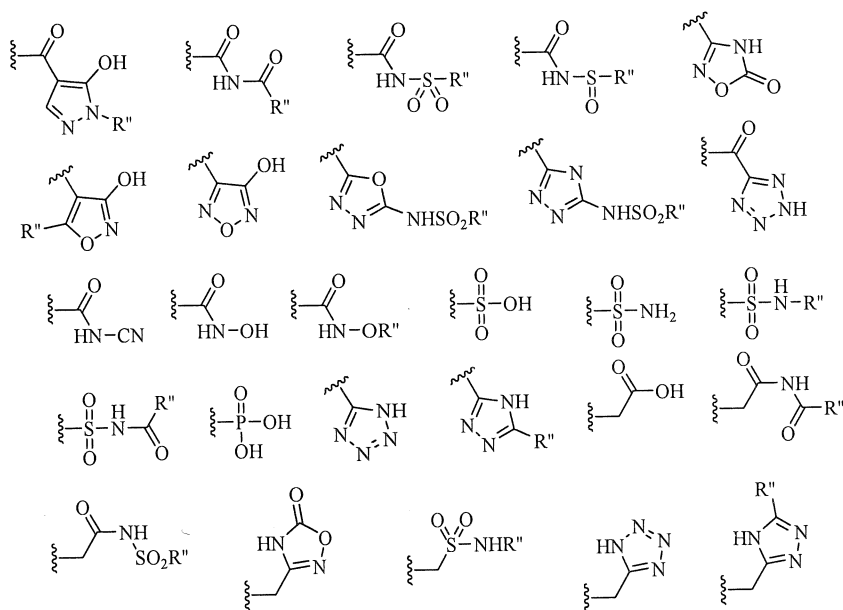
Thuật ngữ “liên kết” hoặc “liên kết đơn” để chỉ liên kết hóa học giữa hai nguyên tử, hoặc hai các gốc khi nguyên tử được nối bằng liên kết được xem là một phần của tiểu cấu trúc lớn hơn. Theo một khía cạnh, khi nhóm được mô tả trong bản mô tả này là

liên kết, nhóm được nói đến không có mặt nhờ đó cho phép liên kết được tạo ra giữa các nhóm đã xác định còn lại.

Thuật ngữ “gốc” để chỉ phần cụ thể hoặc nhóm chức của phân tử. Các gốc hóa học thường là các chất hóa học được xác định được gắn vào hoặc được đính vào phân tử.

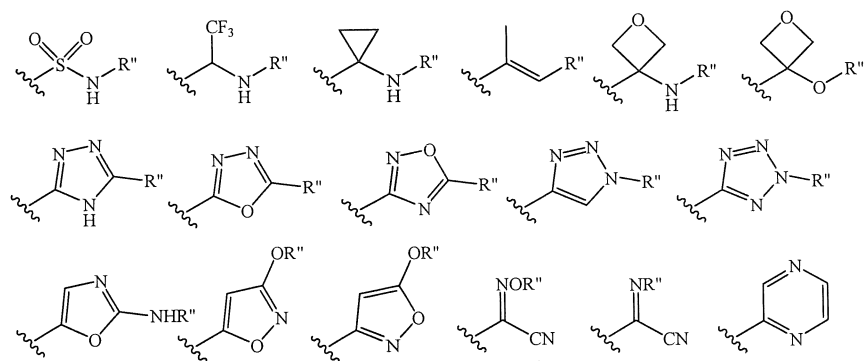
Thuật ngữ “tùy ý được thế” hoặc “được thế” có nghĩa là nhóm được nói đến tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bổ sung riêng rẽ và độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alkyl, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(alkyl)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alkyl), -S(=O)₂N(alkyl)₂, alkyl, xycloalkyl, floalkyl, heteroalkyl, alkoxy, fluoroalkoxy, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxit, arylsulfoxit, alkylsulfon, và arylsulfon. Theo một số các phương án khác, phân tử thế tùy ý độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄alkyl), -C(=O)N(C₁-C₄alkyl)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄alkyl), -S(=O)₂N(C₁-C₄alkyl)₂, C₁-C₄alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄heteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄fluoroalkoxy, -SC₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, và -S(=O)₂C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, phân tử thế tùy ý độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, và -OCF₃. Theo một số phương án, các nhóm đã thế được thế bằng một hoặc hai của các nhóm nêu trên. Theo một số phương án, phân tử thế tùy ý trên nguyên tử cacbon béo (không vòng hoặc vòng) bao gồm oxo (=O).

“Nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxylat” hoặc “nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxy” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ gốc được dự định là tích điện âm đến mức độ đáng kể ở độ pH sinh lý. Trong các phương án khác, nhóm đẳng cấu điện tử sinh học carboxylat là gốc được chọn từ nhóm bao gồm:



và muối của nó, trong đó mỗi R'' độc lập là H hoặc thành phần tùy ý được thể được chọn từ nhóm bao gồm vòng C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ heteroalkyl, C₃₋₈ vòng cacbon; hoặc R'' là C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, hoặc C₂₋₁₀ heteroalkyl được thể bằng vòng cacbon C₃₋₈ hoặc vòng C₃₋₈ dị vòng tùy ý được thể.

Nhóm đẳng cấu điện tử sinh học amit và nhóm đẳng cấu điện tử sinh học este như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các gốc được nêu trong các ví dụ sau:



trong đó mỗi R'' độc lập là H hoặc thành phần tùy ý được thể được chọn từ nhóm bao gồm vòng C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ heteroalkyl, C₃₋₈ vòng cacbon; hoặc R'' là C₁₋₁₀ alkyl, C₂₋₁₀ alkenyl, hoặc C₂₋₁₀ heteroalkyl được thể bằng vòng cacbon C₃₋₈ hoặc vòng C₃₋₈ dị vòng tùy ý được thể.

Hợp chất được nêu trong bản mô tả này có thể có một hoặc nhiều trung tâm lập thể và mỗi trung tâm có thể tồn tại ở cấu hình R hoặc S. Hợp chất được nêu trong bản mô tả này bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, và dạng epime cũng như các hỗn hợp thích hợp của chúng. Các chất đồng phân lập thể

có thể bao gồm, nếu muốn, bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, tách các chất đồng phân lập thể cụ thể bằng cột sắc ký không đối xứng hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể.

“Amin bậc bốn” là tích điện dương ion đa nguyên tử của cấu trúc NR_4^+ , trong đó R là nhóm alkyl hoặc aryl. Bốn (4) nhóm R tạo thành amin bậc bốn có thể giống hoặc khác nhau và có thể liên kết với nhau. Các amin bậc bốn có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa amin bậc ba, trong quy trình được gọi là sự tạo thành bazơ bậc bốn, cũng như bằng cách phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “có thể chấp nhận được” liên quan đến chế phẩm, hợp phân hoặc thành phần, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là không có tác động bất lợi kéo dài đối với sức khỏe chung của đối tượng được điều trị.

Thuật ngữ “điều biến” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp sao cho làm biến đổi hoạt tính của đích, bao gồm, chỉ nhằm ví dụ, tăng cường hoạt tính của đích, ức chế hoạt tính của đích, hạn chế hoạt tính của đích, hoặc kéo dài hoạt tính của đích.

Thuật ngữ “chất điều biến” như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ phân tử tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp. Sự tương tác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sự tương tác của chất chủ vận, chất chủ vận một phần, chất chủ vận nghịch, chất đối vận, chất phân hủy, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất điều biến là chất đối vận. Theo một số phương án, chất điều biến là chất phân hủy.

Thuật ngữ “dùng”, “việc dùng”, “sự dùng” và các dạng tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ các phương pháp có thể được sử dụng để có thể phân phối hợp chất hoặc chế phẩm đến vị trí mong muốn diễn ra tác động sinh học. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở dùng qua đường miệng, đường trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), khu trú và trực tràng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này quen thuộc với các kỹ thuật dùng có thể được sử dụng với hợp chất và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng qua đường miệng.

Thuật ngữ “dùng đồng thời” hoặc các cách tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là bao gồm việc dùng chất trị liệu được chọn cho một bệnh nhân, và dự định bao gồm chế độ điều trị trong đó các chất được dùng bằng đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc ở thời điểm giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng có tác dụng điều trị bệnh,” như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ lượng thích hợp của chất hoặc hợp chất được dùng, mà sẽ làm thuyên giảm đến mức nào đó một hoặc nhiều trong số các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Kết quả bao gồm làm giảm và/hoặc giảm bớt các dấu hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân của bệnh, hoặc sự biến đổi mong muốn khác bất kỳ của hệ thống sinh học. Ví dụ, “lượng hữu hiệu” để sử dụng để điều trị bệnh là lượng chế phẩm chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này cần để giảm đáng kể triệu chứng bệnh về mặt lâm sàng. Lượng “hữu hiệu” thích hợp ở trường hợp cụ thể bất kỳ tùy ý được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu tăng liều.

Thuật ngữ “tăng cường” hoặc “làm tăng cường” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là làm tăng hoặc kéo dài công hiệu hoặc thời gian hiệu quả mong muốn. Vì thế, liên quan đến việc tăng cường hiệu quả của chất điều trị bệnh, thuật ngữ “làm tăng cường” để chỉ khả năng làm tăng hoặc kéo dài, công hiệu hoặc thời gian, hiệu quả của chất điều trị bệnh khác trong hệ thống. “Lượng có tác dụng tăng cường”, như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ lượng thích hợp để tăng cường hiệu quả của chất điều trị bệnh khác trong hệ thống mong muốn.

Thuật ngữ “hỗn hợp được phẩm” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là sản phẩm được tạo ra từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả hỗn hợp cố định và không cố định của thành phần hoạt tính. Thuật ngữ “hỗn hợp cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và chất dùng đồng thời, đều được dùng cho bệnh nhân đồng thời dưới dạng trong cùng một sản phẩm hoặc cùng một liều. Thuật ngữ “hỗn hợp không cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, và chất dùng đồng thời, được dùng cho bệnh nhân dưới dạng các sản phẩm riêng rẽ hoặc đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt mà không can thiệp cụ thể về giới hạn thời gian, trong đó việc dùng này

tạo ra mức độ hữu hiệu của hai hợp chất này trong cơ thể bệnh nhân. Sau này cũng có thể áp dụng cách trị liệu kết hợp, ví dụ dùng ba hoặc nhiều thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ “bộ kit” và “vật phẩm sản xuất” được sử dụng với nghĩa tương tự.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” bao gồm động vật có vú. Các ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, thành viên bất kỳ trong nhóm động vật có vú: người, linh trưởng không phải người như tinh tinh, và các loài vượn khác và loài khỉ; động vật nông trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; vật nuôi như chó, mèo, và mèo; động vật phòng thí nghiệm bao gồm loài gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang, và các loài tương tự. Theo một khía cạnh, động vật có vú là người.

Thuật ngữ “điều trị,” “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm giảm bớt, làm dịu hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, kìm hãm sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, gây thoái lui bệnh hoặc tình trạng bệnh, thuyên giảm tình trạng bệnh gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc làm ngừng triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh theo cách phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh.

Dược phẩm

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được bào chế thành dược phẩm. Dược phẩm được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thành phần được dụng không có hoạt tính hỗ trợ việc xử lý hợp chất hoạt tính trong quá trình điều chế được sử dụng về mặt dược lý. Nên hiểu rằng trong lĩnh vực kỹ thuật này chế phẩm thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn. Tóm tắt về dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này được tìm thấy, ví dụ, trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. và Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Pharmaceutical Dosage Forms và Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng một mình hoặc kết hợp với chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng, trong chế phẩm. Việc dùng hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể thực hiện bằng phương pháp bất kỳ có thể phân phối hợp chất đến vị trí tác động. Các phương pháp này bao gồm, mặc dù không bị giới hạn để phân phối để dùng qua đường ruột (bao gồm miệng, ống nuôi dạ dày hoặc tá tràng, thuốc đạn trực tràng và thụt trực tràng), ngoài đường tiêu hóa (tiêm hoặc truyền, bao gồm trong động mạch, trong tim, trong da, trong tá tràng, trong tủy sống, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong mạch, trong tĩnh mạch, trong dịch kính, trên màng cứng và dưới da), xông hít, qua da, qua niêm mạc, dưới lưỡi, trong má và khu trú (bao gồm trên da mở, da, thụt, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai, trong mũi, âm đạo), mặc dù đường dùng thích hợp nhất có thể phụ thuộc vào ví dụ tình trạng bệnh và rối loạn của đối tượng tiếp nhận. Chỉ nhằm ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng cục bộ cho vùng có nhu cầu điều trị, by ví dụ, truyền cục bộ trong khi phẫu thuật, dùng khu trú như kem hoặc thuốc mỡ, tiêm, đặt ống thông (catheter), hoặc ghép. Việc dùng cũng có thể bằng cách tiêm trực tiếp tại vị trí mô hoặc cơ quan bị bệnh.

Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng được trình bày ở dạng các đơn vị rời như viên nang, viên nhện hoặc viên nén mà mỗi viên chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính; dưới dạng bột hoặc hạt; dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa lỏng hoặc chất lỏng không chứa nước; hoặc nhũ tương dầu trong nước lỏng hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính được trình bày ở dạng viên thuốc to, thuốc tê hoặc bột nhão.

Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên nang lỏng khít được làm từ gelatin, cũng như viên nang mềm hoặc viên nang được bọc được làm từ gelatin và chất làm mềm dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nén được làm bằng cách nén hoặc tạo khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Viên nén được nén có thể được điều chế bằng cách nén trong máy thích hợp thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với chất kết dính, chất pha loãng trợ, hoặc chất làm trơn, chất hoạt tính bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén đã tạo khuôn được bào chế bằng cách tạo khuôn trong máy thích hợp hỗn hợp của hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng trợ dạng lỏng. Theo một số phương án, viên nén được

bọc hoặc được tạo rãnh và được bào chế để tạo ra giải phóng chậm hoặc được kiểm soát cho thành phần hoạt tính được chứa trong đó. Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường miệng nên ở dạng liều lượng thích hợp để việc dùng này. Viên nang lỏng khít có thể chứa thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn như bột tan hoặc magie stearat và, tùy ý, chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, hợp chất hoạt tính được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Theo một số phương án, chất làm ổn định được bổ sung. Lõi bao đường được cung cấp với lớp bao thích hợp. Nhằm mục đích này, dung dịch đường đậm đặc có thể được sử dụng, có thể tùy ý chứa gôm arabic, bột tan, polyvinyl pyrrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn mài, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp. Chất nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc lớp phủ viên bao đường để nhận biết hoặc đặc trưng các tổ hợp liều lượng khác nhau của hợp chất hoạt tính.

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền liên tục. Chế phẩm dùng để tiêm có thể được trình bày ở dạng đơn vị liều lượng, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong vật chứa nhiều liều, với chất bảo quản được bổ sung. Dược phẩm có thể có các dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa chất phối trộn như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Dược phẩm có thể được trình bày trong vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa nhiều liều, ví dụ, ống thuốc tiêm và ống nhỏ giọt kín, và có thể được bảo quản ở dạng bột hoặc trong điều kiện đông khô (làm khô lạnh) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước muối hoặc nước không chứa pyrogen vô trùng, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch tiêm và hỗn dịch dùng ngay có thể được điều chế từ loại bột, hạt và viên nén vô trùng nêu trên.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng (dạng dầu) chứa nước và không chứa nước chứa hợp chất hoạt tính có thể chứa chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm khuẩn và chất tan khiến cho chế phẩm đẳng trương với máu của đối tượng nhận được dự định; và hỗn dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Dung môi hoặc chất dẫn thuốc

ura mỡ thích hợp bao gồm dầu béo như dầu vừng, hoặc este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc triglycerit, hoặc liposom. Hỗn dịch tiêm chứa nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của hỗn dịch, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, hỗn dịch này còn có thể chứa chất làm ổn định thích hợp hoặc các chất làm tăng độ hòa tan của hợp chất để cho phép điều chế các dung dịch đậm đặc ở mức độ cao.

Dược phẩm cũng có thể được bào chế ở dạng chế phẩm tiêm. Các dược phẩm tác động lâu dài này có thể được dùng bằng cách cấy (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Vì thế, ví dụ, hợp chất có thể được phối trộn với vật liệu polyme hoặc vật liệu kỵ nước thích hợp (ví dụ, ở dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc ở dạng dẫn xuất tan ít, ví dụ, ở dạng muối tan ít.

Để dùng trong má hoặc dưới lưỡi, dược phẩm có thể có dạng viên nén, viên ngậm hình thoi, viên ngậm, hoặc gel được phối trộn theo cách thông thường. Dược phẩm này có thể chứa thành phần hoạt tính trong bazơ được ưu tiên như sucroza và acaxia hoặc tragacanth.

Dược phẩm cũng có thể được bào chế trong chế phẩm dùng trong trực tràng như thuốc đạn hoặc thuốc thụt bí tiểu, ví dụ, chứa bazơ thuốc đạn thông thường như bơ cacao, polyetylen glycol, hoặc các glyxerit khác.

Dược phẩm có thể được dùng khu trú, tức là dùng không toàn thân. Quá trình dùng này bao gồm bước áp dụng hợp chất theo sáng chế từ bên ngoài vào biểu bì hoặc khoang miệng và nhỏ giọt hợp chất này vào tai, mắt và mũi, sao cho hợp chất này không đi vào dòng máu một cách đáng kể. Ngược lại, dùng toàn thân chỉ việc dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong màng bụng và trong cơ.

Dược phẩm thích hợp để dùng khu trú bao gồm dược phẩm dạng lỏng hoặc bán lỏng thích hợp để thấm qua da đến vị trí viêm như gel, dầu xoa bóp, thuốc bôi ngoài da, kem, thuốc mỡ hoặc cao dán, và thuốc nhỏ thích hợp để dùng cho mắt, tai hoặc mũi. Thành phần hoạt tính có thể chứa, để dùng khu trú, dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1% đến 2% trọng lượng.

Dược phẩm để dùng bằng cách xông hít thường được phân phối từ khí cụ bơm, túi được nén ống phun hoặc các công cụ thuận tiện khác để phân phối tia phun dạng sol

khí. Các túi được nén có thể chứa chất nổ đẩy thích hợp như diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí được nén, đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách bố trí van để phân phối lượng được đo. Theo cách khác, để dùng bằng cách xông hít hoặc bơm, được phẩm có thể có dạng chế phẩm bột khô, ví dụ, hỗn hợp bột của hợp chất và bazơ bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột. Chế phẩm dạng bột có thể có mặt ở dạng đơn vị liều lượng, ví dụ, trong viên nang, hộp chứa, gelatin hoặc bao bì xộp mà từ đó bột có thể được dùng với sự hỗ trợ của dụng cụ xông hít hoặc khí cụ bơm.

Nên hiểu rằng, ngoài các thành phần nêu trên một cách cụ thể, hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm các chất khác trong lĩnh vực này thường quan tâm đến loại chế phẩm đang quan tâm, ví dụ, chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm chất tạo hương vị.

Phương pháp dùng liều và chế độ điều trị

Theo một phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú có lợi từ việc ức chế quá trình phiên mã POL1. Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này ở động vật có vú có nhu cầu điều trị, bao gồm việc cho động vật có vú này dùng được phẩm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng, chất chuyển hóa hoạt tính, tiền được chất, hoặc solvat được dụng của chúng, với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh liên quan đến sự phiên mã polymeraza I, bao gồm: bước cho bệnh nhân có nhu cầu dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự phiên mã polymeraza I: bao gồm bước cho enzyme này tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự phiên mã polymeraza I: bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất thứ nhất mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất theo sáng chế.

“Tình trạng bệnh liên quan đến sự phiên mã polymeraza I” bao gồm rối loạn và bệnh trong đó việc ức chế sự phiên mã polymeraza I tạo ra lợi ích trị liệu, như bệnh ung thư, dị ứng/suyễn, bệnh và tình trạng bệnh của hệ miễn dịch, viêm, bệnh và tình trạng

bệnh của hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh tim mạch, nhiễm virus, bệnh da liễu, và bệnh và tình trạng bệnh liên quan đến sự tạo mạch không kiểm soát, và các bệnh tương tự. Khi các thuật ngữ chung được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả tình trạng bệnh liên quan đến sự phiên mã polymeraza I, nên hiểu rằng các tình trạng bệnh được mô tả cụ thể hơn trong các tài liệu hướng dẫn chẩn đoán khác nhau và các tài liệu khác cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “bệnh ung thư,” như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ sự tăng trưởng bất thường của tế bào, có xu hướng tăng sinh theo cách không kiểm soát được và, trong một số trường hợp, di căn (xâm lấn). Các loại bệnh ung thư bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, khối u rắn (như khối u bàng quang, bụng, não, vú, nội mạc tử cung, tim, thận, phổi, mô bạch huyết (u lympho), khối u buồng trứng, tuyến tụy hoặc tuyến nội tiết khác (tuyến giáp), tuyến tiền liệt, da (u melanin) hoặc u huyết học (như bệnh bạch cầu). Xem, Ding X Z et al., *Anticancer Drugs*. 2005 June; 16(5):467-73. Review; Chen X et al., *Clin Cancer Res*. 2004 Oct. 1; 10(19):6703-9, mỗi tài liệu đều được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ, nên hiểu rằng việc điều trị bệnh ung thư bao gồm điều trị tất cả sự tạo u, không liên quan đến sự xuất hiện mô bệnh học của chúng. Cụ thể, bệnh ung thư có thể được điều trị bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư của máu, bao gồm chứng xơ tủy, bệnh bạch cầu (bao gồm bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính), bệnh ung thư da, bao gồm u melanin, caxinom tế bào đáy, và caxinom tế bào vảy, xương, gan, phổi (bao gồm u phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ và bệnh ung thư vách phế nang), não, vú, tuyến tiền liệt, thanh quản, túi mật, tuyến tụy, trực tràng, ống mật, tuyến cận giáp, tuyến giáp, thượng thận, mô thần kinh, bàng quang, lá lách, đầu và cổ, bao gồm hàm, miệng, và mũi, kết tràng, dạ dày, tinh hoàn, thực quản, tử cung, cổ tử cung và âm hộ, đại trực tràng, cuống phổi, ống mật, bàng quang, thận, buồng trứng, tuyến tụy, đa u tủy, u lympho, caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy ở cả dạng loét và u nhú, sarcoma xương, sarcoma Ewing, sarcoma tế bào mô lưới, u tủy, u tế bào khổng lồ, u tế bào đảo, u lympho bào và bạch cầu hạt cấp tính và mạn tính, u tế bào tóc, u tuyến, tăng sản, caxinom tủy sống, u tủy thượng thận, bướu thần kinh niêm mạc, bướu hạch thần kinh ruột, u thần kinh giác mạc tăng sản, u tập tính marfanoit, u

Wilm, u tinh hoàn, u buồng trứng, u mềm cơ trơn, loạn sản cổ tử cung và caxinom in situ, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào vồng mạc, hội chứng loạn sản tủy, u sùi dạng nấm, ung thư mô liên kết, u bào hình sao, u lympho không phải Hodgkin, sarcoma Kaposi, sarcoma tạo xương và sarcoma khác, chứng tăng canxi máu ác tính, đa hồng cầu nguyên phát, ung thư tuyến, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u thần kinh đệm, u lympho, caxinom biểu bì, và các caxinom và sarcoma khác.

Các khối u lành tính cũng có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế và bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, u máu, u tuyến tế bào gan, u máu thể hang, tăng sản nốt lành tính, u thần kinh thính giác, u sợi thần kinh, u tuyến ống mật, u nang ống mật, u xơ, u dưới da, u mềm cơ trơn, u trung biểu mô, u quái, u niêm, tăng sản dạng nốt tái tạo, u niệu đạo, u hạt nhiễm khuẩn, và các dạng tương tự, và các tình trạng u mô thừa như hội chứng Peutz-Jeghers (PJS), bệnh Cowden, hội chứng Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), hội chứng Proteus, bệnh Lhermitte-Duclos và bệnh xơ cứng củ (TSC).

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị sự tăng sinh bất thường của tế bào do các thương tổn cho mô cơ thể trong khi phẫu thuật. Các thương tổn có thể phát sinh do các quy trình phẫu thuật khác nhau như phẫu thuật khớp, phẫu thuật bụng, và hình thành sẹo lồi. Bệnh tạo ra mô xơ bao gồm bệnh tràn khí. Rối loạn chuyển động lặp lại có thể được điều trị bằng cách sử dụng sáng chế bao gồm hội chứng ống cổ tay.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng trong việc ngăn ngừa chứng tái phát hẹp là việc kiểm soát sự tăng sinh không mong muốn của tế bào bình thường trong hệ mạch trong đáp ứng với việc đưa các stent vào trong quá trình điều trị bệnh ở hệ mạch.

Các đáp ứng tăng sinh liên quan đến việc cấy ghép cơ quan mà có thể được điều trị bằng cách sử dụng chất ức chế phiên mã Pol I theo sáng chế bao gồm các đáp ứng tăng sinh góp phần thải loại cơ quan có thể có hoặc các biến chứng có liên quan. Cụ thể là, các đáp ứng tăng sinh này có thể xuất hiện trong khi cấy ghép tim, phổi, gan, thận, và các cơ quan hoặc hệ cơ quan khác trong cơ thể.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng để điều trị chứng hình thành mạch bất thường bao gồm bệnh thấp khớp đi kèm chứng hình thành mạch bất thường, chứng phù não và thương tổn liên quan đến sự tái tưới máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ ở vỏ

não, tăng sản buồng trứng và nhiều mạch máu buồng trứng, (hội chứng buồng trứng có vách), bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh vẩy nến, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, và bệnh hình thành mạch trong mắt khác như bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non (mô xơ sau thủy tinh thể), thoái hóa vồng mạc, thải loại mảnh ghép giác mạc, bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới, hội chứng Oster Webber, tạo mạch mới ở vồng mạc/màng mạch và tạo mạch mới ở giác mạc, bệnh Best, cận thị, bệnh ở hốc mắt, bệnh Stargart, bệnh Pagets, nghẽn tĩnh mạch, nghẽn động mạch, bệnh thiếu máu do hồng cầu lưỡi liềm, sarcoit, bệnh giang mai, bệnh tắc nghẽn động mạch cảnh dạng u màng giả sợi chun, viêm màng mạch nho/đục thủy tinh thể mạn tính, nhiễm trùng lao, bệnh Lyme, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, bệnh Eales, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, thoái hóa vồng mạc, bệnh Bechets, lây nhiễm gây viêm vồng mạc hoặc viêm màng mạch, được coi là bệnh histoplastome ở mắt, viêm màng bồ đào, bong vồng mạc mạn tính, hội chứng siêu nhót, bệnh toxoplasma, chấn thương và các biến chứng sau khi điều trị bằng laze, bệnh liên quan đến bệnh do da (tạo mạch mới ở góc), bệnh do sự tăng sinh bất thường của mạch sợi hoặc mô xơ gây ra bao gồm tất cả các dạng dịch kính tăng sinh, viêm giác mạc dị ứng, viêm kết giác mạc vùng rìa trên, bệnh khô giác mạc mỏng mắt, viêm tuyến lệ, trứng cá đỏ, viêm kết mạc có bọt, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non, thải loại mảnh ghép giác mạc, bệnh loét Mooren, thoái hóa rìa Terrien, tróc lớp sừng dày ở rìa, viêm đa khớp, bệnh sarcoit Wegener, viêm màng cứng, rạch giác mạc hình nan hoa dạng pemphigus, tăng nhãn áp tạo mạch mới và mô xơ sau thủy tinh thể, bệnh giang mai, nhiễm khuẩn lao, thoái hóa lipid, cháy da hóa học, loét do vi khuẩn, loét do nấm, nhiễm mụn rộp đơn hình, nhiễm mụn rộp zona, nhiễm protozoan, và sarcoma Kaposi, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), chứng động kinh, co giật, bệnh Huntington, bệnh polyglutamin, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ và đột quỵ do xuất huyết, thiếu máu não cục bộ hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm bệnh thoái hóa thần kinh được điều khiển bởi sự chết tế bào theo chương trình, do chấn thương, chứng giảm oxy huyết cấp tính, chứng thiếu máu cục bộ hoặc gây độc thần kinh do bột ngọt gây ra.

Ví dụ, nên hiểu rằng việc điều trị bệnh viêm bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, viêm tụy cấp tính, viêm tụy mạn tính, suyễn, dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng suy hô hấp tăng nặng ở người lớn và các bệnh viêm mạn tính liên quan đến

sự tạo mạch không kiểm soát, bệnh viêm ruột như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng, bệnh vẩy nến, u mô hạt nhỏ, và bệnh thấp khớp, u hạt, và rối loạn u hạt đa hệ.

Ví dụ, nên hiểu rằng, việc điều trị bệnh tự miễn bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, viêm cầu thận, bệnh thấp khớp, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng bì, viêm giáp mạn tính, bệnh Grave, viêm dạ dày tự miễn, bệnh đái tháo đường, chứng thiếu máu tan huyết tự miễn, giảm bạch cầu trung tính tự miễn, giảm tiểu cầu, bệnh viêm da cơ địa, viêm gan hoạt tính mạn tính, bệnh nhược cơ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh vẩy nến, bệnh vật chủ kháng mảnh ghép, bệnh đa xơ cứng, hoặc hội chứng Sjogren.

Trong các phương án khác, dược phẩm chứa (các) hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng để điều trị phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh. Trong một số ứng dụng điều trị bệnh nhất định, dược phẩm được dùng cho bệnh nhân đã mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, với lượng đủ để cứu chữa hoặc ít nhất là ngăn chặn một phần ít nhất một trong các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Lượng hữu hiệu để sử dụng như vậy phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và tiến trình của bệnh hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, cân nặng, và đáp ứng với thuốc, và quyết định của bác sĩ điều trị. Lượng có tác dụng điều trị bệnh tùy ý được xác định bằng phương pháp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, gia tăng liều lượng và/hoặc thử nghiệm lâm sàng xác định liều.

Trong các ứng dụng phòng bệnh, dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho bệnh nhân miễn cảm hoặc có nguy cơ mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Lượng như vậy được xác định là “lượng hoặc liều hữu hiệu cho tác dụng phòng bệnh”. Khi sử dụng, các lượng chính xác cũng phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, cân nặng, và các yếu tố tương tự. Khi được sử dụng cho bệnh nhân, lượng hữu hiệu để sử dụng như vậy phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và tiến trình của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và đáp ứng với thuốc, và quyết định của bác sĩ điều trị. Theo một khía cạnh, việc điều trị phòng ngừa bao gồm bước cho động vật có vú, trước đó đã có ít nhất một triệu chứng của bệnh được điều trị và hiện tại đã thuyên giảm, dùng dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, để ngăn chặn triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này tái phát.

Theo một số phương án nhất định trong đó tình trạng bệnh của bệnh nhân không cải thiện, dựa trên sự thận trọng của bác sĩ, việc dùng hợp chất là dùng lâu dài, tức là, trong một khoảng thời gian kéo dài, bao gồm trong suốt quãng đời còn lại của bệnh nhân để cải thiện hoặc kiểm soát hoặc hạn chế các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh của bệnh nhân.

Theo một số phương án nhất định trong đó tình trạng của bệnh nhân có cải thiện, liều lượng thuốc được dùng được làm giảm tạm thời hoặc dùng tạm thời trong một khoảng thời gian nhất định (tức là, “thời gian ngừng thuốc”). Trong các phương án cụ thể, độ dài thời gian ngừng thuốc là từ 2 ngày đến 1 năm, bao gồm, chỉ nhằm ví dụ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 12 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 28 ngày, hoặc nhiều hơn 28 ngày. Việc giảm liều lượng trong thời gian ngừng thuốc là, chỉ nhằm ví dụ, từ 10% đến 100%, bao gồm chỉ nhằm ví dụ, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, và 100%.

Khi có sự cải thiện tình trạng bệnh của bệnh nhân, liệu duy trì được dùng nếu cần. Sau đó, trong các phương án cụ thể, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, được làm giảm, như chức năng của triệu chứng, đến mức độ mà tại đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đã cải thiện được duy trì. Tuy nhiên, theo một số phương án nhất định, bệnh nhân yêu cầu điều trị ngắt quãng trong thời gian dài dựa trên sự tái phát bất kỳ của triệu chứng.

Lượng chất được nêu tương ứng với một lượng thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, đặc điểm nhận dạng (ví dụ, cân nặng, giới tính) của đối tượng hoặc vật chủ cần điều trị, nhưng, tuy nhiên được xác định theo các tình huống cụ thể trong trường hợp này, bao gồm, ví dụ, chất đặc hiệu được dùng, đường dùng, tình trạng bệnh được điều trị, và đối tượng hoặc vật chủ được điều trị.

Tuy nhiên, nhìn chung, liều lượng được sử dụng để điều trị cho người lớn thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 5000 mg mỗi ngày. Theo một khía cạnh, liều lượng được sử dụng để điều trị cho người lớn nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 1000 mg mỗi ngày. Theo một phương án, liều lượng được mong muốn thường có mặt ở dạng liều duy nhất hoặc ở các liều chia nhỏ dùng đồng thời hoặc ở các khoảng cách thích hợp, ví dụ như hai, ba, bốn liều nhỏ hoặc liều nhỏ hơn nữa mỗi ngày.

Theo một phương án, liều lượng hằng ngày thích hợp cho hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 50 mg/kg trong mỗi trọng lượng cơ thể. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày hoặc lượng có hoạt tính ở dạng liều lượng thấp hơn hoặc cao hơn các khoảng được chỉ định ở đây, dựa trên một số yếu tố biến đổi đối với chế độ điều trị riêng rẽ. Trong các phương án khác, liều lượng hằng ngày và đơn vị liều lượng được thay đổi phụ thuộc vào một số yếu tố biến đổi bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hoạt tính của hợp chất được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị, cách thức dùng, các yêu cầu của đối tượng cụ thể, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, và quyết định của bác sĩ.

Độc độ và hiệu quả điều trị bệnh của chế độ điều trị bệnh này được xác định bằng các quy trình được tiêu chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc động vật thử nghiệm, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, việc xác định LD₅₀ và ED₅₀. Tỷ lệ liều lượng giữa hiệu quả gây độc và hiệu quả điều trị bệnh là chỉ số điều trị bệnh và được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ giữa LD₅₀ và ED₅₀. Theo một số phương án nhất định, dữ liệu thu được từ thử nghiệm nuôi cấy tế bào và nghiên cứu ở động vật được sử dụng để phối trộn khoảng liều lượng hằng ngày cho tác dụng điều trị bệnh và/hoặc lượng đơn vị liều lượng cho tác dụng điều trị bệnh để sử dụng ở động vật có vú, bao gồm người. Theo một số phương án, lượng liều lượng hằng ngày của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng các nồng độ tuần hoàn bao gồm ED₅₀ với độ độc tối thiểu. Theo một số phương án nhất định, khoảng liều lượng hằng ngày và/hoặc lượng đơn vị liều lượng thay đổi trong khoảng này phụ thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng và đường dùng được sử dụng.

Trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác trong đó lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, được: (a) dùng toàn thân cho động vật có vú; và/hoặc (b) dùng qua đường miệng cho động vật có vú; và/hoặc (c) dùng qua tĩnh mạch cho động vật có vú; và/hoặc (d) dùng bằng cách tiêm vào động vật có vú; và/hoặc (e) dùng khu trú cho động vật có vú; và/hoặc (f) dùng không toàn thân hoặc cục bộ cho động vật có vú.

Theo một số phương án, lượng liều lượng hằng ngày của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng các nồng độ tuần hoàn bao gồm ED₅₀ với độ độc tối thiểu. Theo một số phương án nhất định, khoảng liều lượng hằng ngày và/hoặc lượng đơn vị liều lượng thay đổi trong khoảng này phụ thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng và đường dùng được sử dụng.

Theo một số phương án, lượng liều lượng hằng ngày của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng các nồng độ tuần hoàn bao gồm ED₅₀ với độ độc tối thiểu. Theo một số phương án nhất định, khoảng liều lượng hằng ngày và/hoặc lượng đơn vị liều lượng thay đổi trong khoảng này phụ thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng và đường dùng được sử dụng.

trong đó (i) hợp chất được dùng một lần một ngày; hoặc (ii) hợp chất được dùng cho động vật có vú nhiều lần trong khoảng một ngày.

Trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác bao gồm việc dùng nhiều lần lượng hữu hiệu của hợp chất, bao gồm các phương án khác trong đó (i) hợp chất được dùng liên tục hoặc ngắt quãng: như trong liều duy nhất; (ii) thời gian giữa các lần dùng là mỗi 6 giờ; (iii) hợp chất được dùng cho động vật có vú mỗi 8 giờ; (iv) hợp chất được dùng cho động vật có vú mỗi 12 giờ; (v) hợp chất được dùng cho động vật có vú mỗi 24 giờ. Theo các phương án khác hoặc thay thế, phương pháp này bao gồm thời gian ngừng thuốc, trong đó việc dùng hợp chất được dùng tạm thời hoặc liều lượng hợp chất được dùng được làm giảm tạm thời; ở cuối thời gian ngừng thuốc, việc dùng liều hợp chất được khôi phục. Theo một phương án, độ dài thời gian ngừng thuốc thay đổi từ 2 ngày đến 1 năm.

Trong một số trường hợp, thích hợp là dùng ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác. Theo một số phương án nhất định, được phẩm còn chứa một hoặc nhiều chất chống ung thư.

Theo một phương án, hiệu quả điều trị bệnh của một trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được tăng cường bằng cách dùng chất bổ trợ (tức là, bản thân chất bổ trợ này có lợi ích trị liệu tối thiểu, nhưng kết hợp với chất điều trị bệnh khác, tổng thể lợi ích trị liệu cho bệnh nhân được tăng cường). Hoặc, theo một số phương án, lợi ích mà bệnh nhân có được được gia tăng bằng cách dùng một trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với một chất khác (còn bao gồm chế độ điều trị bệnh) cũng có lợi ích trị liệu.

Nhiều chất điều trị bệnh khác nhau có thể có tác dụng điều trị bệnh cộng hợp hoặc tác dụng điều trị bệnh hiệp đồng với hợp chất theo sáng chế. Các liệu pháp kết hợp bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác có thể được sử dụng, ví dụ, để: (1) tăng cường (các) hiệu quả điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và/hoặc một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác; (2) làm giảm tác dụng phụ được biểu hiện bởi một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và/hoặc một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác; và/hoặc (3) làm giảm liều lượng hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và/hoặc một hoặc nhiều chất điều trị

bệnh khác. Lưu ý rằng, liệu pháp kết hợp được dự định bao gồm khi các chất được dùng trước hoặc sau một chất khác (liệu pháp tuần tự) cũng như khi các chất được dùng ở cùng thời điểm.

Các ví dụ về các chất điều trị bệnh như vậy mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất chống tăng sinh tế bào, chất chống ung thư, chất alkyl hóa, chất kháng sinh, chất chống chuyển hóa, chất hormon, chất thu được từ thực vật, và sinh chất.

Chất chống tăng sinh tế bào hữu ích khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, retinoit axit và dẫn xuất của nó, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN™ protein, ENDOSTATIN™ protein, suramin, squalamin, chất ức chế mô của metaloproteinaza-1, chất ức chế mô của metaloproteinaza-2, chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen 1, chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen 2, chất ức chế thu được từ sụn, paclitaxel, yếu tố huyết cầu 4, protamin sulphat (clupein), dẫn xuất kitin được sulphat hóa (được điều chế từ vỏ cua hoàng hậu), phức hợp polysacarit peptidoglycan được sulphat hóa (sp-pg), staurosporin, chất điều biến của quá trình chuyển hóa gian bào, bao gồm ví dụ, chất tương tự prolin axit ((1-azetidin-2-carboxylic (LACA), xishydroxyprolin, d,l-3,4-dehydroprolin, thiaprolin, beta-aminopropionitril fumarat, 4-propyl-5-(4-pyridinyl)-2(3H)-oxazolon, metotrexat, mitoxantron, heparin, interferon, huyết thanh 2 macroglobulin, chimp-3, chymostatin, beta.-xyclodextrin tetradecasulfat, eponemyxin; fumagillin, vàng natri thiomalat, d-penixilamin (CDPT), huyết thanh beta-1-kháng collagenaza, alpha-2-kháng plasmin, bisantren, lobenzarit dinatri, axit *n*-(2-carboxyphenyl-4-cloanthronilic dinatri hoặc “CCA”, thalidomit, steroid tạo mạch, carginaminolimidazol, chất ức chế metaloproteinaza như BB94. Các chất chống tạo mạch khác có thể được sử dụng bao gồm kháng thể, tốt hơn là kháng thể đơn dòng kháng các yếu tố phát triển tạo mạch này: bFGF, aFGF, FGF-5, các dạng đồng phân VEGF, VEGF-C, HGF/SF và Ang-1/Ang-2.

Chất ức chế mTOR, PI3K, MEK, MAPK, PIM hoặc ERK kinaza hữu ích khi kết hợp với hợp chất sáng chế. Cụ thể là, (R)-3-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-fluor-5-(2-fluor-4-iodophenylamino)-8-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-4,7(3H,8H)-dion hữu ích khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Chất ức chế Hedgehog kinaza hữu ích khi kết hợp với hợp

chất theo sáng chế. Chất ức chế proteasom, cụ thể là bortezomib hữu ích khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Chất ức chế NAE, chất ức chế VPS34, Aurora kinaza, bao gồm chất ức chế Aurora A, và chất ức chế EGFR (cả kháng thể và chất ức chế kinaza) hữu ích khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Chất alkyl hóa hữu ích khi kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, biscloetylamin (nitơ mù tạt, ví dụ clorambuxil, xyclophosphamit, ifosfamid, meclorotamin, melphalan, uraxil mù tạt), aziridin (ví dụ thiotepa), alkyl alkon sulfonat (ví dụ busulfan), nitrosoure (ví dụ carmustin, lomustin, streptozoxin), chất alkyl hóa không phổ biến (altretamin, dacarbazin, và procarbazine), hợp chất bạch kim (carboplatin và xisplatin). Liệu pháp kết hợp bao gồm chất ức chế polymeraza I và chất alkyl hóa được mong đợi là có tác dụng điều trị bệnh hiệp đồng trong quá trình điều trị bệnh ung thư và làm giảm tác dụng phụ liên quan đến các chất hóa trị này.

Các ví dụ về chất kháng sinh hữu ích khi kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, anthracyclin (ví dụ doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin và anthraxendion), mitomycin C, bleomycin, dactinomycin, plicatamycin. Các chất kháng sinh này can thiệp quá trình sinh trưởng của tế bào bằng cách hướng đích các thành phần tế bào khác nhau.

Chất chống chuyển hóa hữu ích khi kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, fluoraxil (5-FU), floxuridin (5-FUdR), metotrexat, leucovorin, hydroxyure, thioguanin (6-TG), mercaptopurin (6-MP), xytarabin, pentostatin, fludarabin phosphat, cladribin (2-CDA), asparaginaza, và gemcitabin. Liệu pháp kết hợp bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và chất chống chuyển hóa được mong đợi là có tác dụng điều trị bệnh hiệp đồng đến bệnh ung thư và làm giảm tác dụng phụ liên quan đến các chất hóa trị này.

Chất hormon hữu ích khi kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm estrogen tổng hợp (ví dụ diethylstilbestrol), kháng estrogen (ví dụ tamoxifen, toremifen, fluoxymesterol và raloxifen), kháng androgen (bicalutamit, nilutamit, và flutamit), chất ức chế aromataza (ví dụ, aminoglutethimide, anastrozol và tetrazol), ketoconazol, goserelin axetat, leuprolit, megestrol axetat và mifepriston. Liệu pháp kết

hợp bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và chất hormon được mong đợi là có tác dụng điều trị bệnh hiệp đồng đến bệnh ung thư và làm giảm tác dụng phụ liên quan đến các chất hóa trị này.

Chất thu được từ thực vật hữu ích khi kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, vinca alkaloid (ví dụ, vincristin, vinblastin, vindesine, vinzolidin và vinorelbin), podophyllotoxin (ví dụ, etoposid (VP-16) và teniposid (VM-26)), taxan (ví dụ, paclitaxel và doxorubicin). Chất thu được từ thực vật thường tác động như các chất chống phân bào liên kết với tubulin và ức chế sự phân bào. Podophyllotoxin như etoposid được tin là can thiệp quá trình tổng hợp ADN bằng cách tương tác với topoisomerase II, dẫn đến việc phân chia chuỗi ADN. Liệu pháp kết hợp bao gồm hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và chất thu được từ thực vật được mong đợi là có tác dụng điều trị bệnh hiệp đồng đến bệnh ung thư và làm giảm tác dụng phụ liên quan đến các chất hóa trị này

Trong trường hợp bất kỳ, không liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều trị, tổng thể lợi ích mà bệnh nhân có được đơn giản là cộng hợp của hai chất điều trị bệnh hoặc bệnh nhân có được tác dụng hiệp đồng.

Trong các phương án khác, các liều lượng cho tác dụng điều trị bệnh khác nhau của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng để phân phối dược phẩm và/hoặc trong chế độ điều trị khi hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung, như thuốc cho tác dụng điều trị bệnh bổ sung, chất bổ trợ hoặc các chất tương tự. Liều lượng cho tác dụng điều trị bệnh của thuốc và các chất khác để sử dụng trong chế độ điều trị kết hợp tùy ý được xác định bằng cách tương tự với các chế độ nêu trên đối với chính bản thân các hoạt tính. Hơn nữa, các phương pháp ngăn ngừa/điều trị được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng bước dùng liều theo nhịp, tức là, tạo ra liều lượng thấp hơn, thường xuyên hơn để giảm thiểu tác dụng phụ gây độc. Theo một số phương án, chế độ điều trị kết hợp bao gồm chế độ điều trị trong đó việc dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dùng của nó, được bắt đầu trước, trong, hoặc sau khi điều trị bằng chất thứ hai được mô tả trong bản mô tả này, và tiếp tục cho đến thời điểm bất kỳ trong quá trình điều trị bằng chất thứ hai hoặc sau khi kết thúc việc điều trị bằng chất thứ hai. Chế độ này cũng bao gồm việc điều trị trong đó hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc

muối được dụng của chúng, và chất thứ hai được sử dụng kết hợp được dùng đồng thời hoặc ở các thời điểm khác nhau và/hoặc ở các khoảng cách tăng hoặc giảm trong giai đoạn điều trị. Việc điều trị kết hợp còn bao gồm việc điều trị theo giai đoạn mà bắt đầu và kết thúc ở các thời điểm khác nhau để hỗ trợ việc quản lý lâm sàng ở bệnh nhân.

Nên hiểu rằng chế độ liều lượng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện (các) tình trạng bệnh đang cần làm thuyên giảm, được cải biến theo các yếu tố khác nhau (ví dụ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà đối tượng mắc phải; độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn, và tình trạng y tế ở đối tượng). Vì thế, trong một số trường hợp, chế độ liều lượng thực tế được sử dụng thay đổi và, theo một số phương án, thu được từ các chế độ liều lượng nêu ở đây.

Đối với các liệu pháp kết hợp được mô tả trong bản mô tả này, liều lượng của hợp chất cùng dùng thay đổi phụ thuộc vào loại thuốc cùng được sử dụng, thuốc cụ thể được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị và v.v.. Theo các phương án khác, khi cùng dùng với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác, hợp chất được nêu trong bản mô tả này được dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh khác, hoặc tuần tự.

Trong liệu pháp kết hợp, chất điều trị bệnh phức (một trong số chúng là một trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này) dùng theo thứ tự bất kỳ hoặc thậm chí đồng thời. Nếu dùng đồng thời, chất điều trị bệnh phức, chỉ nhằm ví dụ, được cung cấp dưới dạng đơn lẻ, thống nhất, hoặc ở dạng phức (ví dụ, ở dạng viên tròn duy nhất hoặc ở dạng hai viên tròn riêng rẽ).

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, cũng như các liệu pháp kết hợp, được dùng trước, trong hoặc sau khi xuất hiện bệnh hoặc tình trạng bệnh, và thời điểm dùng được phẩm chứa hợp chất thay đổi. Vì thế, theo một phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng dưới dạng phòng ngừa và được dùng liên tục cho đối tượng có xu hướng phát triển tình trạng bệnh hoặc bệnh để ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Theo một phương án khác, hợp chất và chế phẩm được dùng cho đối tượng trong hoặc ngay khi có thể sau khi triệu chứng khởi phát. Trong các phương án cụ thể, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng ngay khi có thể sau khi bệnh hoặc tình trạng bệnh khởi phát được phát hiện hoặc nghi ngờ, và trong một khoảng thời gian đủ dài để điều trị bệnh. Theo

một số phương án, độ dài thời gian cần để điều trị thay đổi, và độ dài điều trị được điều chỉnh để đáp ứng các yêu cầu cụ thể của từng đối tượng. Ví dụ, trong các phương án cụ thể, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc chế phẩm chứa hợp chất được dùng trong ít nhất 2 tuần, khoảng 1 tháng đến khoảng 5 năm.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dùng của nó, được dùng kết hợp với liệu pháp hóa học, liệu pháp phong bế hormon, liệu pháp phóng xạ, kháng thể đơn dòng, hoặc các tổ hợp của chúng.

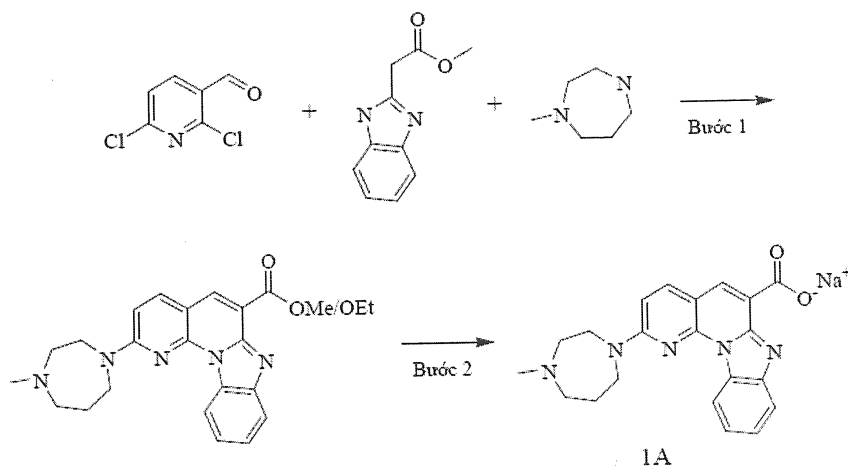
Liệu pháp hóa học bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chất chống ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được nêu chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế được mô tả tổng quát, cũng dễ hiểu hơn nhờ tham khảo các ví dụ sau mà được nêu bằng cách minh họa, và không được dự định làm giới hạn sáng chế, trừ khi được cụ thể hóa.

Ví dụ 1: Tổng hợp muối natri của 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-Carboxylat (hợp chất 1A)



Bước 1: Tổng hợp axit methyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic và axit etyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic.

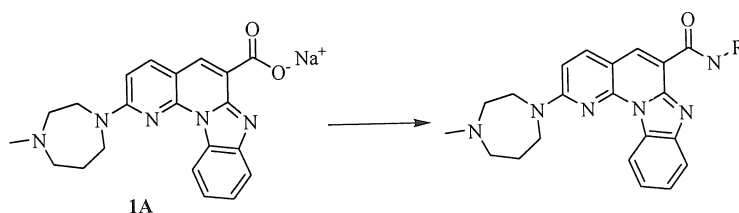
Hỗn dịch chứa 2,6-diclonicotaldehyt (3,55g, 20,2mmol) và methyl benzimidazol-2-axetat (3,82g, 20,1mmol, 1 đương lượng) trong etanol (50mL) được bổ

sung *N*-methylhomopiperazin (4,66ml, 37,46mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ -20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm thể hệ thứ nhất (2,61g). Cô dịch lọc và nghiền nhỏ phần cặn với etyl axetat (50mL) để tạo ra thể hệ thứ hai (1,58g). Cô dịch lọc và nghiền nhỏ phần cặn với hỗn hợp của metanol:nước (20ml, 1:1 thể tích/thể tích) để tạo ra thể hệ thứ ba (748mg). Các thể hệ đã kết hợp chứa hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục (4,94g, 12,4mmol, 61%) và được sử dụng mà không tinh chế thêm. LCMS: 98% (8,8:1 OMe:OEt), Rt 1,434 phút, ESMS m/z 390,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Me este), Rt 1,575 phút, ESMS m/z 404,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Et este).

Bước 2: Tổng hợp muối natri của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A)

Gia nhiệt hỗn dịch chứa metyl và axit etyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzoc[floren-6-carboxylic (sản phẩm kết hợp từ bước trên, 2,77g, 7,1mmol) và natri hydroxit (284mg, 14,2mmol, 2 đương lượng) trong hỗn hợp của nước và 1,4-dioxan (30ml, 1:1 thể tích/thể tích) đến nhiệt độ 60°C trong 15 phút. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và gom chất kết tủa. Rửa chất rắn bằng axetonitril (2 x 10mL) và ete (2 x 10mL) và làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,61g, 6,6mmol, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: 91%, Rt: 1,386 phút, ESMS m/z 376,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 2: Tổng hợp isopropylamit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2A)



Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 127mg, 0,32mmol), isopropylamin (28mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 182mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (20mL) và chiết bằng cloroform (3 x 10mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch amoni bão hòa (2 x 2mL), nước (10mL) và nước muối (10mL), làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Nghiền nhỏ phần cặn với hexan (2mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45mg, 0,108mmol, 34%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng.

LCMS: 92%, Rt: 1,886 phút, ESMS m/z 417,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,43 (sex, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,25 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,75 (m, 2H), 3,05 – 2,83 (m, 2H), 2,74 – 5,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 3: Tổng hợp (1-xyclopropyletyl)-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2B)

Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 127mg, 0,32mmol), 1-xyclopropyletylamin (41mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 182mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (20mL) và chiết bằng cloroform (3 x 10mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch amoni bão hòa (2 x 2mL), nước (10mL) và nước muối (10mL), làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng cloroform:metanol (100:0→90:10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10mg, 0,023mmol, 7%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng nhạt.

LCMS: 97%, Rt: 1,926 phút, ESMS m/z 443,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,40 – 4,09 (m, 2H), 3,99 – 3,72 (m, 3H), 3,31 – 3,04 (m, 2H), 3,04 – 2,78 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,52 – 2,28 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,23 – 1,06 (m, 1H), 0,65 – 0,44 (m, 3H), 0,41 – 0,28 (m, 1H).

Ví dụ 4: Tổng hợp xyclopropylamit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2C)

Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 127mg, 0,32mmol), xyclopropylamin (27mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 182mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (20mL) và chiết bằng cloroform (3 x 10mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch amoni bão hòa (4 x 2mL), nước (10mL) và nước muối (10mL), làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25mg, 0,060mmol, 19%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng. LCMS: 95%, Rt: 1,747 phút, ESMS m/z 415,3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,58 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,32 – 4,02 (m, 2H), 3,99 – 3,75 (m, 2H), 3,18 – 2,94 (m, 3H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,42 – 2,23 (m, 2H), 1,04 – 0,91 (m, 2H), 0,88 – 0,74 (m, 2H).

Ví dụ 5: Tổng hợp (tetrahydropyran-4-yl)-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2D)

Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 127mg, 0,32mmol), 4-aminotetrahydropyran (48mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 182mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (20mL) và chiết bằng cloroform (3 x 10mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch amoni bão hòa (2 x 2mL), nước (10mL) và nước muối (10mL), làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi. Nghiền nhỏ phần cặn với 1:1 hexan:ete (2mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17mg, 0,037mmol, 12%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng. LCMS: 95%, Rt: 1,780 phút, ESMS m/z 459,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 10,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,61

(s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 1H), 4,21 – 3,99 (m, 4H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 2H), 3,10 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 – 2,20 (m, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 2H).

Ví dụ 6: Tổng hợp (5-methylpyrazin-2-ylmethyl)-amit của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2E)

Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 127mg, 0,32mmol), 2-(aminomethyl)-5-methylpyrazin (59mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 182mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (20mL) và gom chất kết tủa bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (23mg, 0,048mmol, 15%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng. LCMS: 96%, Rt: 1,712 phút, ESMS m/z 481,3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,34 – 11,16 (m, 1H), 8,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,23 – 3,73 (m, 4H), 3,00 – 2,80 (m, 2H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 2H).

Ví dụ 7: Tổng hợp (3-metyloxetan-3-ylmethyl)-amit của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2F)

Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 127mg, 0,32mmol), (3-metyloxetan-3-yl)metanamin (48mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 182mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (6,4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (20mL) và chiết bằng cloroform (3 x 10mL). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng dung dịch amoni bão hòa (2 x 2mL), nước (10mL) và nước muối (10mL), làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu

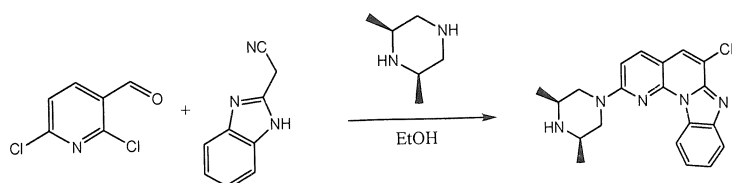
ở đề mục (6mg, 0,013mmol, 4%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng. LCMS 99%, Rt: 1,836 phút, ESMS m/z 459,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 11,08 – 10,85 (m, 1H), 8,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,33 – 3,65 (m, 4H), 3,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 – 2,83 (m, 2H), 2,74 – 2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28 – 2,11 (m, 2H), 1,52 (s, 3H).

Ví dụ 8: Tổng hợp metylamit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (hợp chất 2G)

Khuấy hỗn hợp của muối natri của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1A, 99mg, 0,25mmol), metylamin clohydric (25mg, 0,38mmol, 1,5 đương lượng), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU, 144mg, 0,38mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyletylamin (49mg, 0,38mmol, 1,5 đương lượng) trong *N,N*-dimetylformamit (5,0mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (8mL) và làm lạnh đến nhiệt độ 4°C trong 16 giờ. Gom chất kết tủa và rửa bằng 4:1 nước:*N,N*-dimetylformamit (1mL) và nước (1mL). Tạo huyền phù chất rắn trong nước (200 μ L) và natri cacbonat trong nước 20% (200 μ L) được bổ sung vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, gom chất rắn và rửa bằng nước (3 x 1mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16mg, 0,041mmol, 16%) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng. LCMS: 100%, Rt: 1,678 phút, ESMS m/z 389,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 10,56 – 10,34 (m, 1H), 8,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,41 – 3,69 (m, 4H), 3,21 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,00 – 2,81 (m, 2H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 – 2,07 (m, 2H).

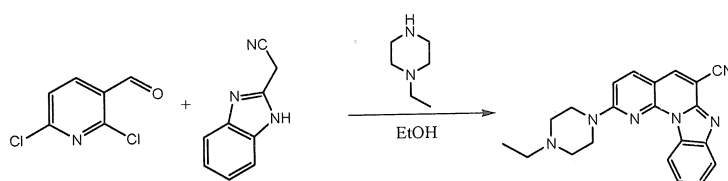
Ví dụ 9: Tổng hợp 2-((3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-cacbonitril (hợp chất 3A)



Hỗn dịch chứa 2,6-diclonicotinaldehyt (100mg, 0,568mmol) và metyl benzimidazol-2-axetat (89,5mg, 0,568mmol, 1 đương lượng) trong etanol (1,5mL) được bổ sung cis-2,6-dimetylpipezazin (120,8mg, 1,058mmol) và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 75°C trong 24 giờ.

Sau đó làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và một lượng nhỏ metanol, và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra chất rắn màu cam (42mg).

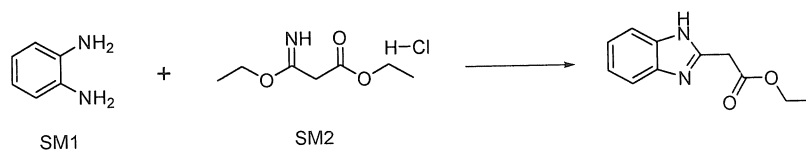
Ví dụ 10: Tổng hợp 2-(4-etylpipezazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-cacbonitril (hợp chất 3B)



Hỗn dịch chứa 2,6-diclonicotinaldehyt (100mg, 0,568mmol) và metyl benzimidazol-2-axetat (89,5mg, 0,568mmol, 1 đương lượng) trong etanol (1,5mL) được bổ sung 1-etylpipezazin (120,8mg, 1,058mmol) và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ 75°C trong 24 giờ.

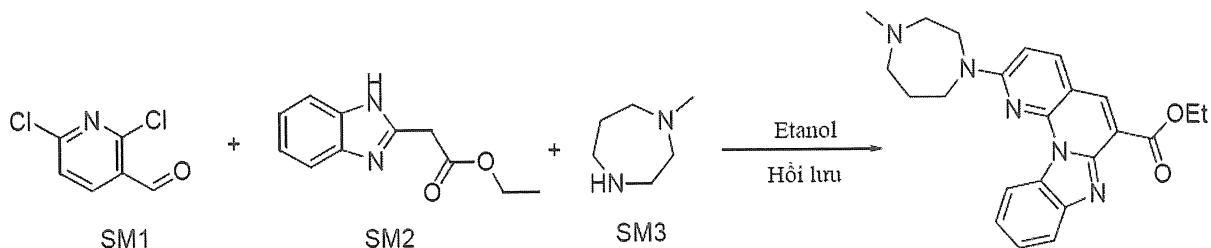
Sau đó làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat và một lượng nhỏ metanol và làm khô trong điều kiện chân không để tạo ra chất rắn màu cam (45mg).

Ví dụ 11: Tổng hợp Etyl 1H-benzimidazol-2-yaxetat



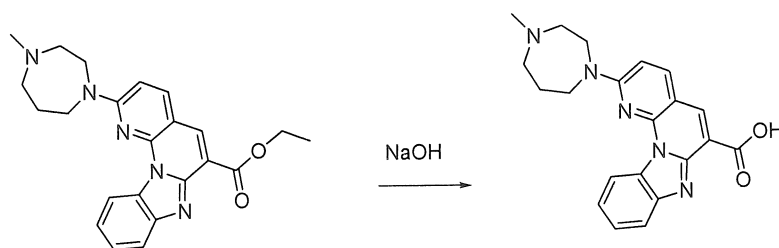
Khuấy hỗn hợp của SM1 (40g, 370mmol) và SM2 (73g, 373mmol) trong etanol (200mL) ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong chân không. Nước (300mL) và DCM (500mL) được bổ sung vào phần cặn. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi để tạo ra Etyl 1H-benzimidazol-2-yaxetat (40g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 12: Tổng hợp axit etyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic



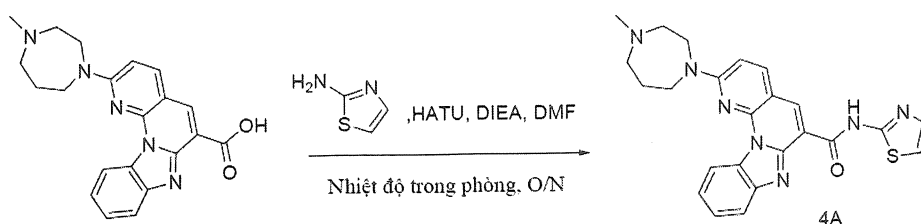
Hỗn dịch chứa SM1 (25,9g, 148mmol) và SM2 (30g, 147mmol) trong ethanol (400mL) được bổ sung SM3 (33,5g, 394mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc để tạo ra axit etyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (40g, sản lượng 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS

Ví dụ 13: Tổng hợp axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic



Gia nhiệt hỗn dịch chứa axit etyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1,2g, 3,0mmol) và natri hydroxit (238mg, 6,0mmol) trong hỗn hợp của nước và 1,4-dioxan (10ml, 1:1 thể tích/thể tích) đến nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Cô hỗn hợp trong môi trường áp suất giảm. Axit hóa hỗn hợp đến độ pH = 6 bằng cách bổ sung axit clohydric 1M và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm (1,0g, hiệu suất=89%), dưới dạng tinh thể rắn màu vàng.

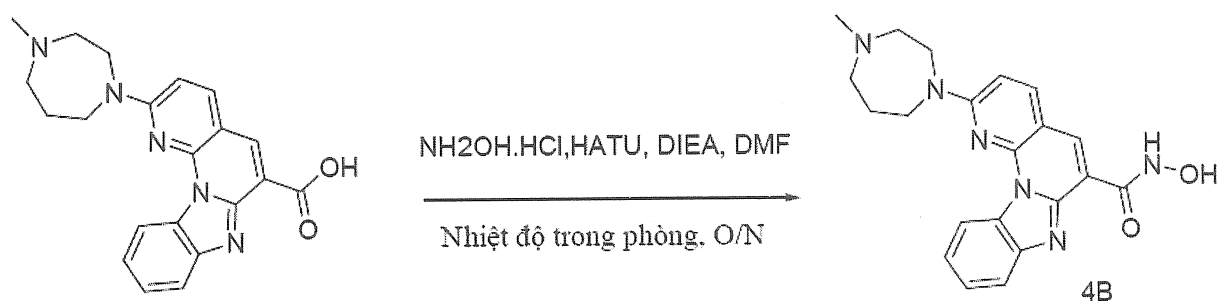
Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 4A



Khuấy hỗn hợp của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzo[c]florene-6-carboxylic (150mg, 0,4mmol), thiazol-2-amin (60mg, 0,6mmol), HATU (228mg, 0,6mmol) và diisopropyletylamin (158mg, 1,2mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Gom chất kết tủa màu vàng và rửa bằng rượu etyl và dietyl ete để tạo ra sản phẩm thô.

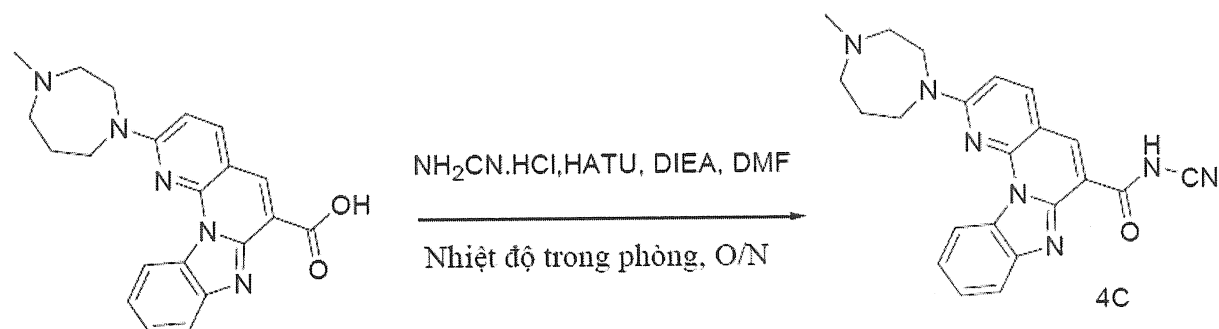
Hòa tan vật liệu này trong dung dịch natri hydroxit 2M (20mL) và chiết bằng diclometan (100ml, sau đó là 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp trên magie sulfat và làm bay hơi. Nghiền nhỏ phần cặn với dietyl ete (30mL) và rửa bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30mg) dưới dạng tinh thể rắn màu vàng.

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 4B



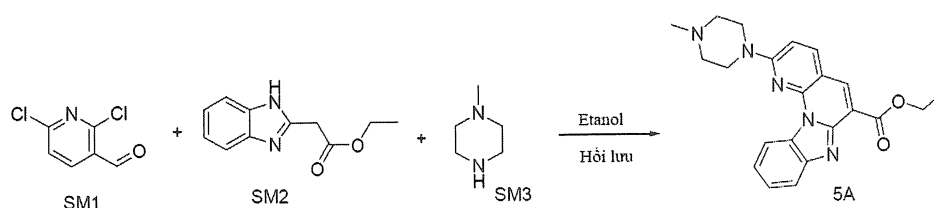
Hợp chất 4B được tổng hợp theo quy trình của 4A.

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 4C



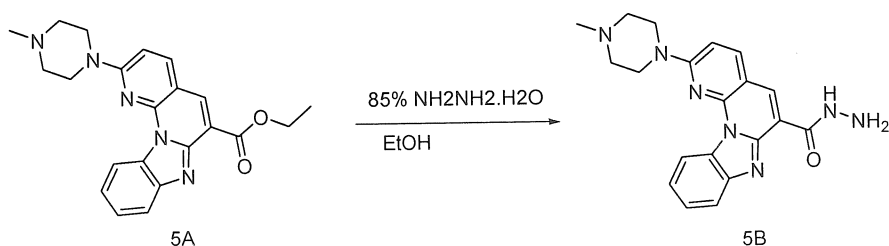
Hợp chất 4C được tổng hợp theo quy trình của 4A.

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 5A



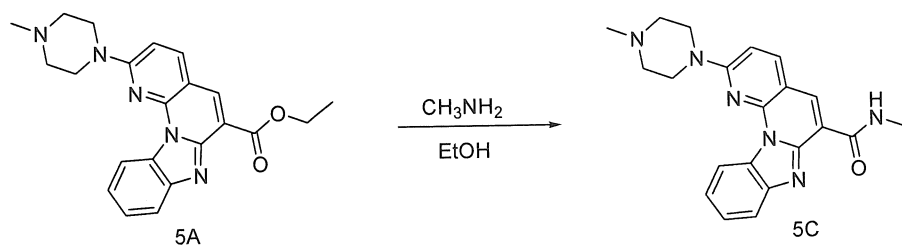
Hỗn dịch chứa SM1 (4,32g, 25,0mmol) và SM2 (5,0g, 25,0mmol) trong ethanol (100mL) được bổ sung SM3 (4,9g, 50,0mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp xuống 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOH, Et₂O và làm khô để tạo ra hợp chất 5A (5,0g, hiệu suất=50%, Lot#: MC13021-014-03) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 390 (M+H)⁺.

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 5B



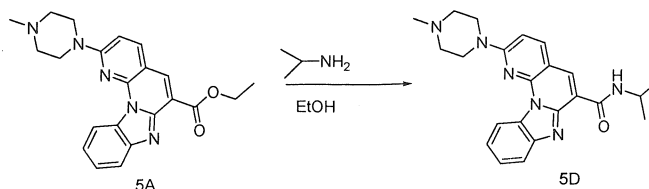
Gia nhiệt hỗn dịch chứa hợp chất 5A (100mg, 0,257mmol) và NH₂NH₂.H₂O 85% (300mg, 5,0mmol) trong EtOH (20mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp xuống 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOH và làm khô để tạo ra hợp chất 5B (40mg, hiệu suất=41%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 376 (M+H)⁺.

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 5C



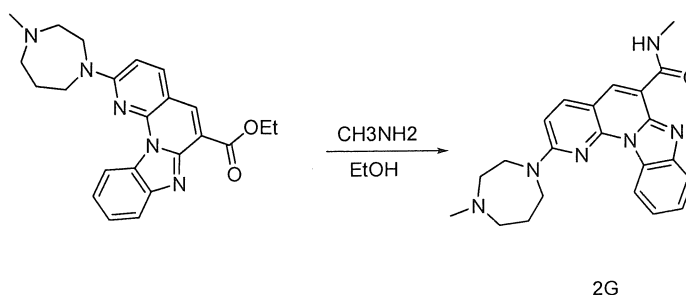
Gia nhiệt hỗn dịch chứa hợp chất 5A (100mg, 0,257mmol) trong CH₃NH₂/EtOH (2M, 20ml, 40mmol) đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOH và làm khô. Hòa tan chất rắn màu vàng trong DCM (100mL) và rửa hỗn hợp này bằng nước (3 lần), nước muối, làm khô và cô để tạo ra hợp chất 5C (20mg, hiệu suất=21%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 5D



Gia nhiệt hỗn dịch chứa hợp chất 5A (100mg, 0,257mmol) và propan-2-amin (295mg, 5,0mmol) trong EtOH (20mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOH và làm khô để tạo ra hợp chất 5D (20mg, hiệu suất=19%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 403,3 ($M+H$)⁺.

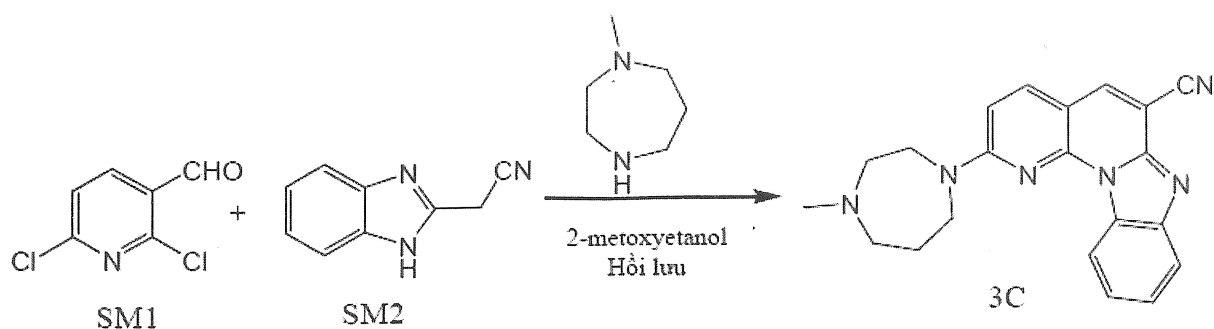
Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 2G



Gia nhiệt hỗn dịch chứa axit etyl 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzocyclohepten-6-carboxylic (40g, 99mmol) trong CH₃NH₂/EtOH (2M, 400ml, 800mmol) đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm thô 2G dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (35g, hiệu suất 86%). Hòa tan sản phẩm thô trong DCM (500mL) và rửa bằng nước (3 lần), nước muối, làm khô và cô để tạo ra 2G (30,2g, hiệu suất=78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

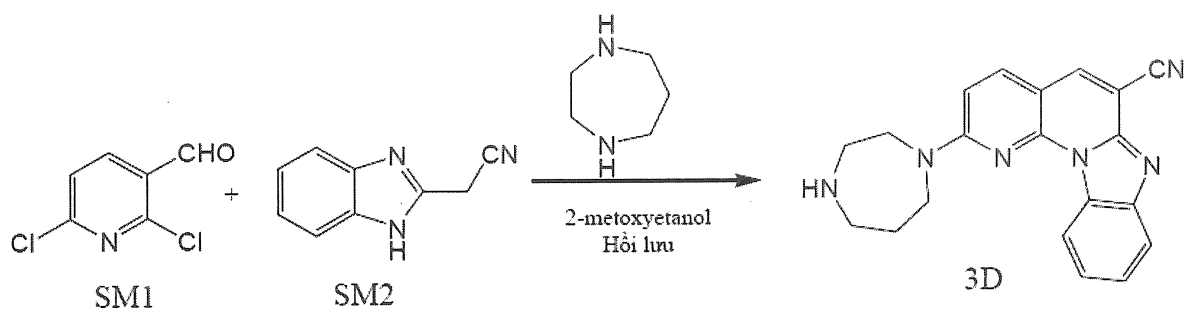
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,58 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 88 Hz), 4,06 ~3,95 (4H, m), 3,03 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,79~2,76 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,02 (2H, br s). LC-MS: R_t =9,160 phút, 389,5[$M+H$]⁺.

Ví dụ 22: Tổng hợp 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-cacbonitril (hợp chất 3C)



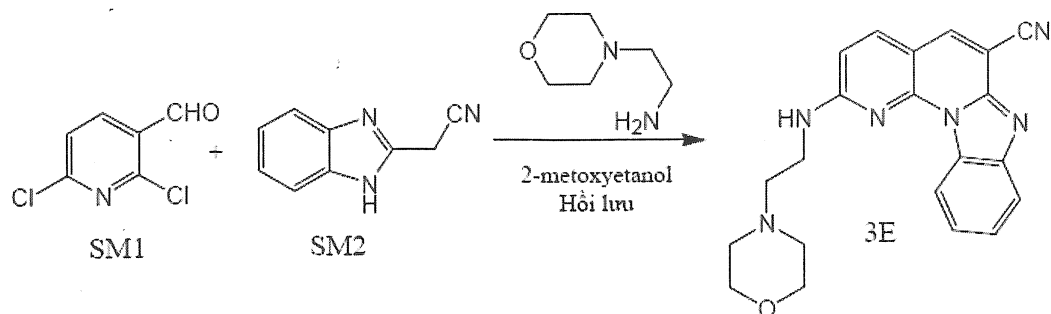
Dung dịch chứa hợp chất SM1 (100mg, 0,568mmol) và hợp chất SM2 (90mg, 0,568mmol) trong 2-Metoxyetanol (10mL) được bổ sung N-metylhomopiperazin (130mg, 1,136mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C và gom chất kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng EtOH, Et₂O, làm khô và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3C (15mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 357 (M+H)+.

Ví dụ 23: Tổng hợp 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril (hợp chất 3D)



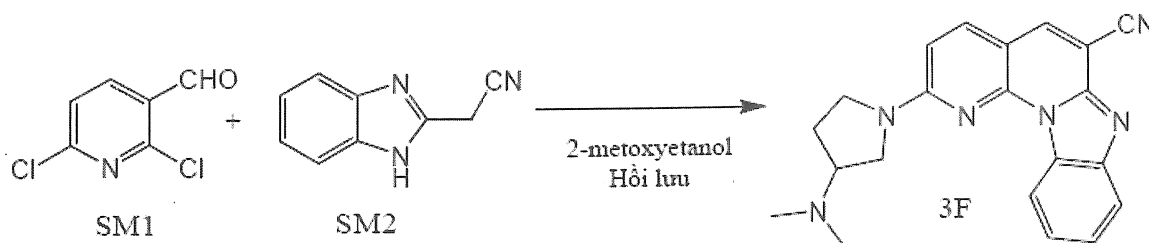
Hợp chất 3D được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (20mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 342,9 (M+H)+.

Ví dụ 24: Tổng hợp 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril (hợp chất 3E)



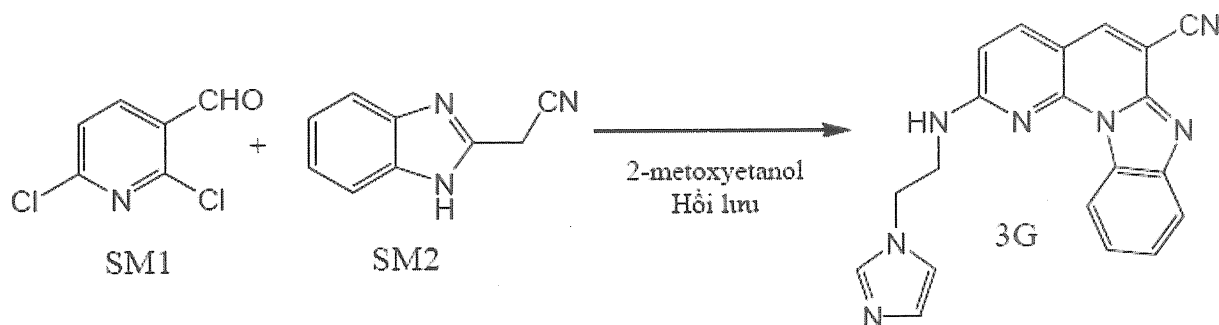
Hợp chất 3E được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (16mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 373 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 25: Tổng hợp 2-(3-Dimethylamino-pyrolidin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril (hợp chất 3F)



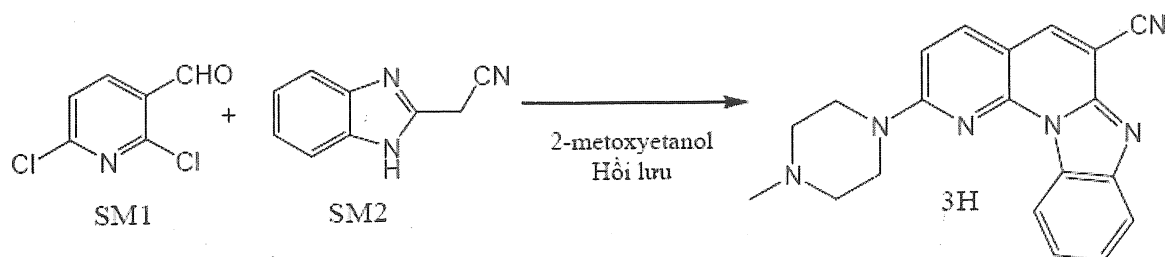
Hợp chất 3F được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 357 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 26: Tổng hợp 2-(2-Imidazol-1-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril (hợp chất 3G)



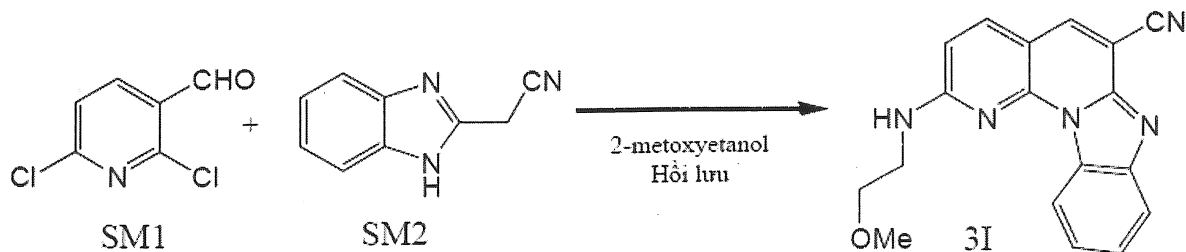
Hợp chất 3G được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (12mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 354 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 27: Tổng hợp 2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-cacbonitril (3H)



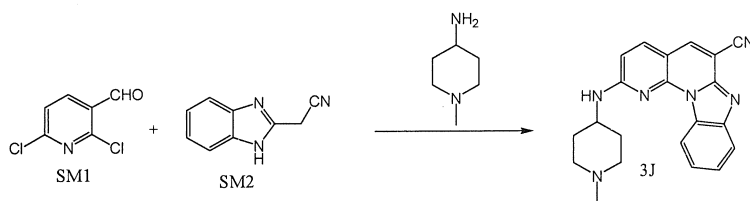
Hợp chất 3H được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 342,9 (M+H)+.

Ví dụ 28: Tổng hợp 2-(2-Metoxi-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-cacbonitril (hợp chất 3I)



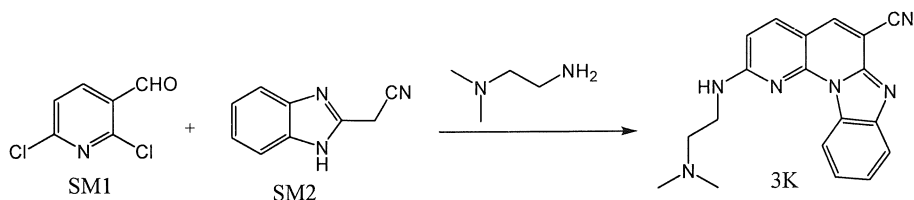
Hợp chất 3I được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (15mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 318 (M+H)+.

Ví dụ 29: Tổng hợp 2-(1-metyl-piperidin-4-yl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-cacbonitril (hợp chất 3J)



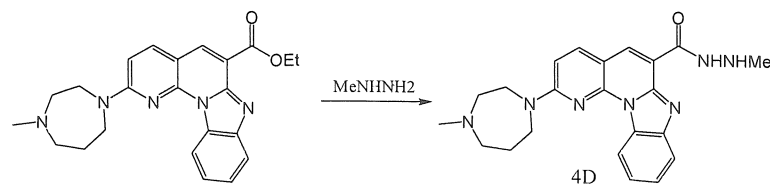
Hợp chất 3J được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 357 (M+H)+.

Ví dụ 30: Tổng hợp 2-(2-Dimetyl-amino-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-cacbonitril (hợp chất 3K)



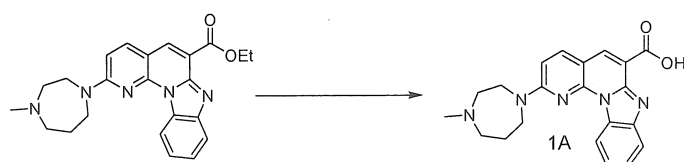
Hợp chất 3K được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7mg) theo quy trình của hợp chất 3C. LCMS: m/z 331 (M+H)+.

Ví dụ 31: Tổng hợp N'-metyl-hydrazit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florein-6-carboxylic (hợp chất 4D)



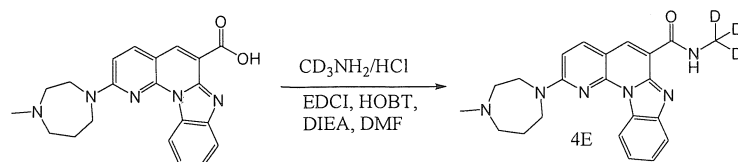
Dung dịch chứa etyl este của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (100mg, 0,25mmol) trong etanol (10mL) được bổ sung metylhydrazin (288mg, dung dịch trong nước 40%, 2,5mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 12 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C, cô và rửa bằng nước và metanol, làm khô để tạo ra hợp chất 4D (20mg, hiệu suất=20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 404 (M+H)+.

Ví dụ 32: Tổng hợp axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 1A)



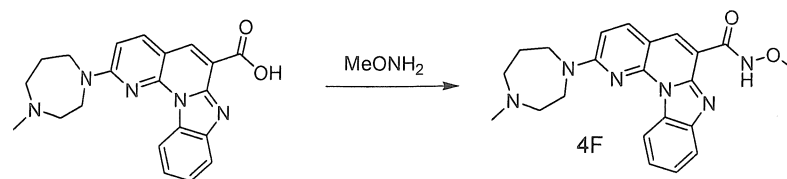
Gia nhiệt hỗn dịch chứa etyl este của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (1,2g, 3,0mmol) và NaOH 2N (trong nước, 3mL, 6,0mmol) trong hỗn hợp của nước và EtOH (10ml, 1:1 thể tích/thể tích) đến nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Cô hỗn hợp trong môi trường áp suất giảm. Axit hóa hỗn hợp đến độ pH = 6 bằng cách bổ sung HCl 2N và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, lọc hỗn hợp và rửa bằng nước và etanol, làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,0g, hiệu suất 89%). LCMS: m/z 376 (M+H)+.

Ví dụ 33: Tổng hợp metyl-d₃-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 4E)



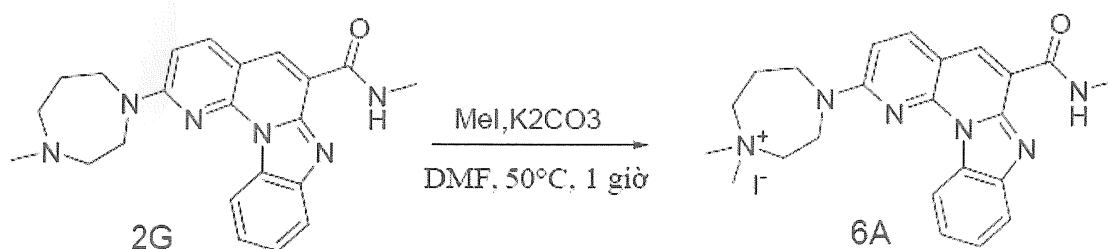
Ví dụ 34: Tổng hợp metoxy-amit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 4F)

Hợp chất 4E được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (40mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 392,6 (M+H)⁺.



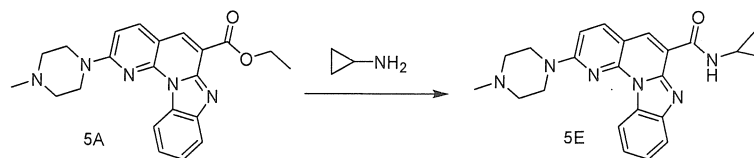
Hợp chất 4F được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (14mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 305 (M+H)⁺.

Ví dụ 35: Tổng hợp 1,1-Dimetyl-4-(6-methylcarbamoyl-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-2-yl)-[1,4]diazepan-1-ium; iodua (hợp chất 6A)



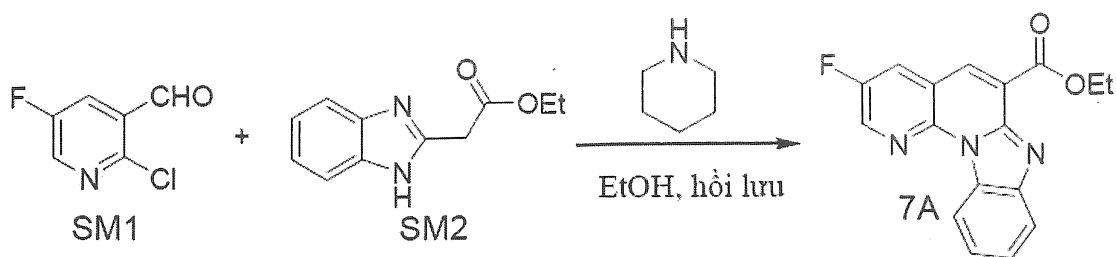
Hỗn hợp của hợp chất 2G (25mg, 0,064mmol), và K₂CO₃ (18mg, 0,128mmol) trong N,N-dimetylformamit (2mL) được bổ sung MeI (11mg, 0,076mmol) và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và tinh chế dịch lọc bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6A (16mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 403,7 (M+H)⁺.

Ví dụ 36: Tổng hợp xyclopropylamit của axit 2-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 5A)



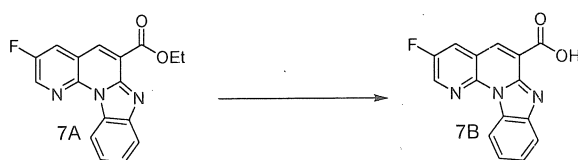
Hợp chất 5E được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (25mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 401 (M+H)⁺.

Ví dụ 37: Tổng hợp etyl este của axit 3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 7A)



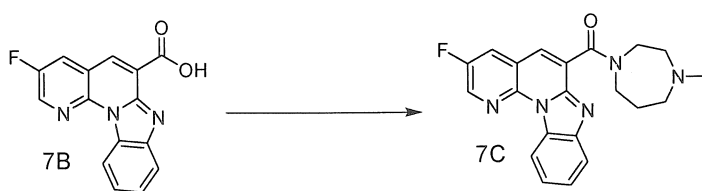
Dung dịch chứa hợp chất SM1 (0,8g, 5mmol) và hợp chất SM2 (1,02g, 5mmol) trong ethanol (50mL) được bổ sung piperidin (1,28g, 15mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và rửa bằng ethanol, làm khô để thu được hợp chất 7A dưới dạng chất rắn màu vàng (0,82g, hiệu suất 79%). LCMS: m/z 309,9 (M+H)⁺.

Ví dụ 38: Tổng hợp axit 3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 7B)



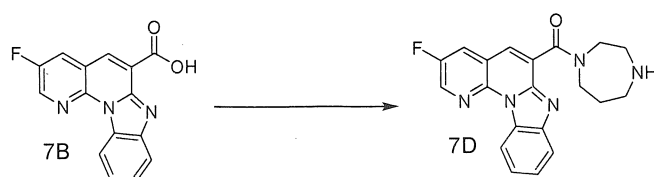
Hợp chất 7B được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (320mg) theo quy trình của hợp chất 1A. LCMS: m/z 281,9 (M+H)⁺.

Ví dụ 39: Tổng hợp (3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-metanon (hợp chất 7C)



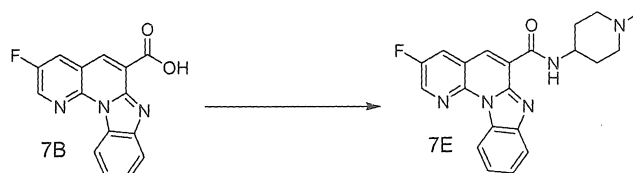
Hợp chất 7C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (20mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 378,5 (M+H)⁺.

Ví dụ 40: Tổng hợp [1,4]Diazepan-1-yl-(3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl)-metanon (hợp chất 7D)



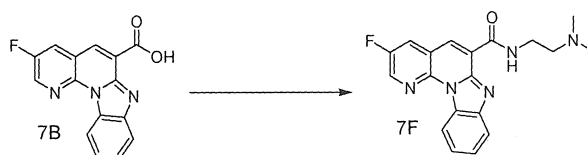
Khuấy hỗn hợp của 7B (45mg, 0,16mmol), N-Boc-homopiperazin (64mg, 0,32mmol), HOBt (43,2mg, 0,32mmol), DIEA (103,8mg, 0,81mmol) và EDCI.HCl (62mg, 0,32mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hòa tan vật liệu này trong nước (20mL) và chiết bằng MeOH 10% trong DCM (20mL). Làm khô các lớp hữu cơ trên magie sulfat và làm bay hơi. Hòa tan phần cặn trong MeOH (5mL) và HCl 4N (0,5mL) được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH~ 8 bằng NaHCO₃ bão hòa, lọc, rửa bằng ete để tạo ra hợp chất 7D dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (40mg, hiệu suất 68%). LCMS: m/z 364,5 (M+H)+.

Ví dụ 41: Tổng hợp (1-metyl-piperidin-4-yl)-amit của axit 3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 7E)



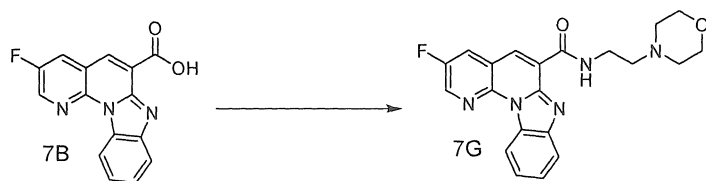
Hợp chất 7E được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (32mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 378,5 (M+H)+.

Ví dụ 42: Tổng hợp (2-dimethylamino-etyl)-amit của axit 3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 7F)



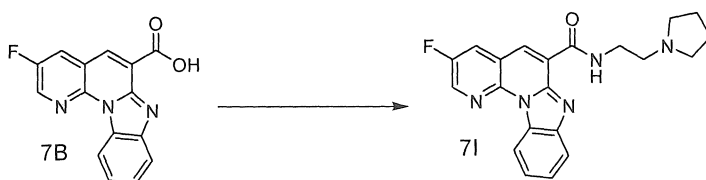
Gia nhiệt dung dịch chứa 7B (50mg, 0,16mmol) và N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (295mg, 5,0mmol) trong EtOH (10mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa bằng ete, làm khô để tạo ra hợp chất 7F (20mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 352,4 (M+H)+.

Ví dụ 43: Tổng hợp (2-morpholin-4-yl-etyl)-amit của axit 3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 7G)



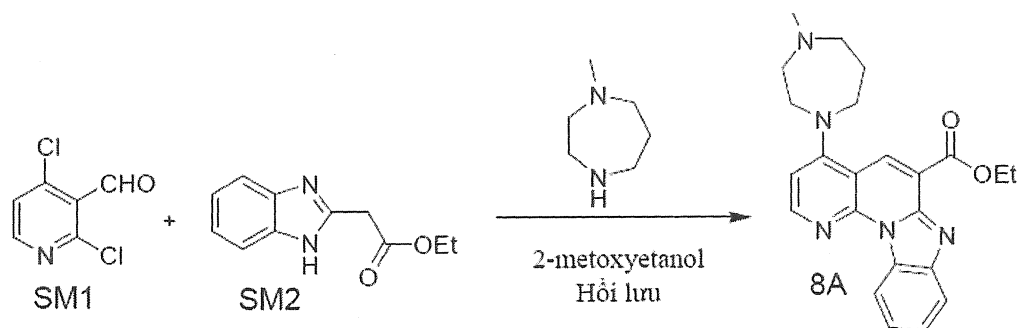
Hợp chất 7G được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (24mg) theo quy trình của hợp chất 7F. LCMS: m/z 394 (M+H)+.

Ví dụ 44: Tổng hợp (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amit của axit 3-flo-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 7I)



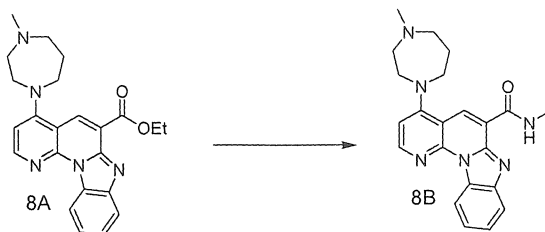
Hợp chất 7I được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (21mg) theo quy trình của hợp chất 7F. LCMS: m/z 378 (M+H)+.

Ví dụ 45: Tổng hợp etyl este của axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 8A)



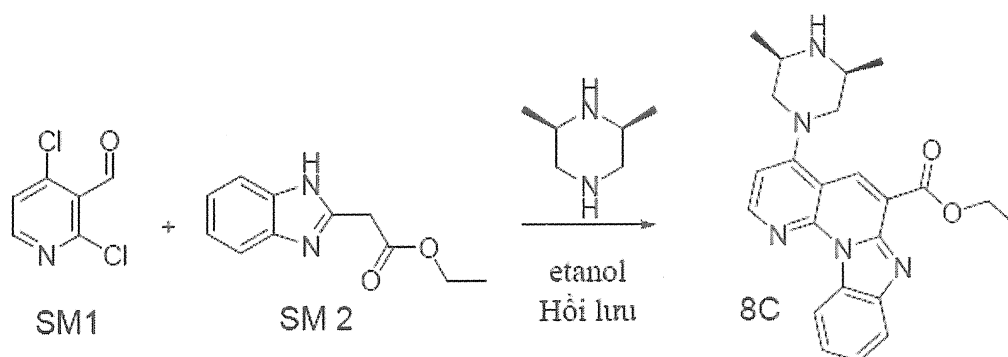
Dung dịch chứa SM1 (176mg, 1mmol) và SM2 (204mg, 1mmol) trong 2-Metoxyetanol (10mL) được bổ sung N-metylhomopiperazin (342mg, 3mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silicagel (DCM/MeOH=50:1) để thu được hợp chất 8A dưới dạng dầu màu nâu (320mg, hiệu suất 79%). LCMS: m/z 404 (M+H)+.

Ví dụ 46: Tổng hợp metylamit của axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 8B)



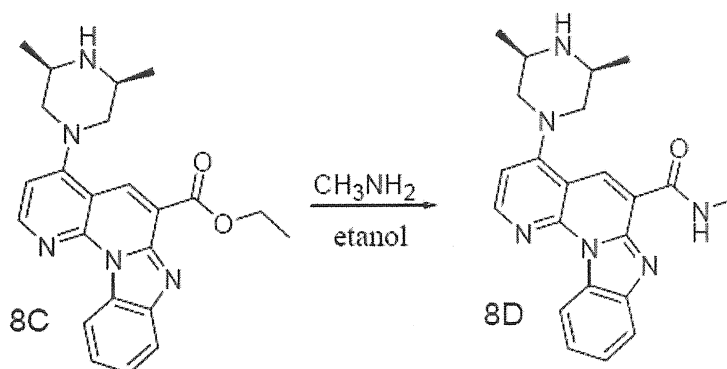
Gia nhiệt hỗn dịch chứa hợp chất 8A (80mg, 0,198mmol) trong $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{EtOH}$ (2M, 4ml, 800mmol) đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và rửa bằng etanol, làm khô để tạo ra hợp chất 8B dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (40mg, hiệu suất 52%). LCMS: m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 8C



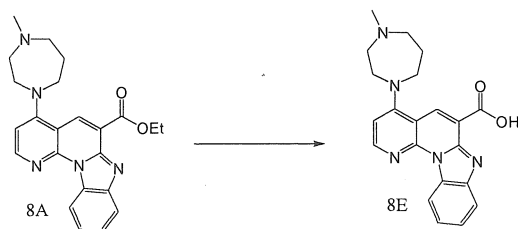
Hợp chất 8C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (360mg) theo quy trình của hợp chất 8A. LCMS: m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất 8D



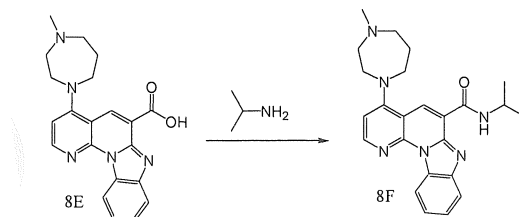
Hợp chất 8C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (40mg) theo quy trình của hợp chất 8B. LCMS: m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 49: Tổng hợp axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 8E)



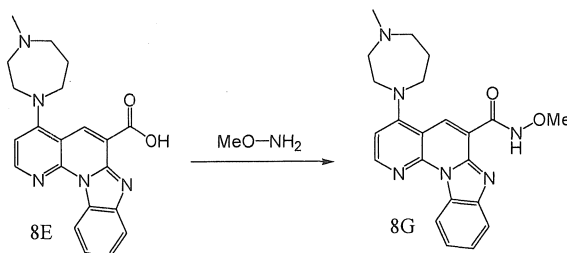
Hợp chất 8E được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (140mg) theo quy trình của hợp chất 1A. LCMS: m/z 376 (M+H)+.

Ví dụ 50: Tổng hợp isopropylamit của axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 8F)



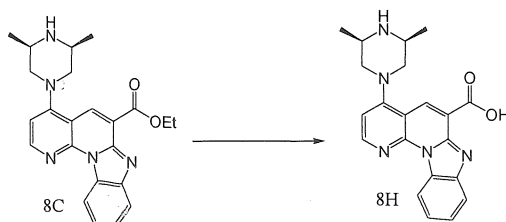
Hợp chất 8F được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (10mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 417 (M+H)+.

Ví dụ 51: Tổng hợp metoxy-amit của axit 4-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 8G)



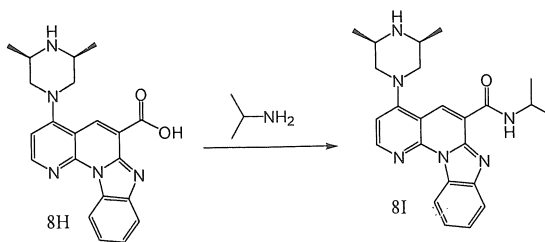
Hợp chất 8G được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (16mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất 8H



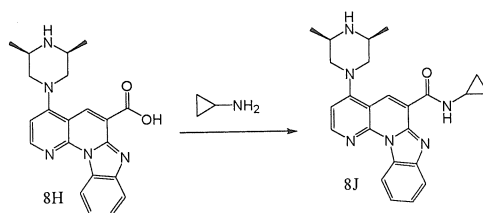
Hợp chất 8H được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (180mg) theo quy trình của hợp chất 1A. LCMS: m/z 376 (M+H)+.

Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất 8I



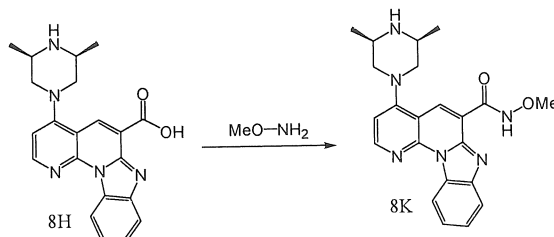
Hợp chất 8I được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (10mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 417 (M+H)+.

Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất 8J



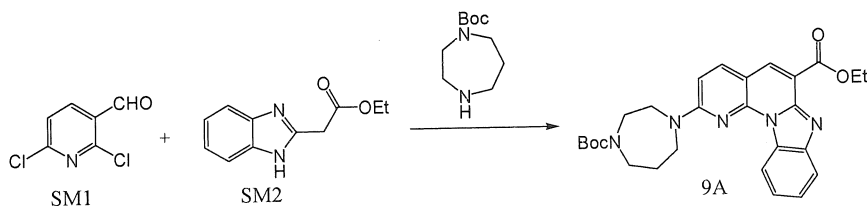
Hợp chất 8J được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (8mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 415 (M+H)+.

Ví dụ 55: Tổng hợp hợp chất 8K



Hợp chất 8K được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (11mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

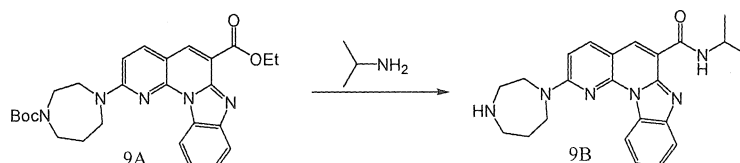
Ví dụ 56: Tổng hợp etyl este của axit 2-(4-tert-Butoxycarbonyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 9A)



Dung dịch chứa SM1 (176mg, 1mmol) và SM2 (204mg, 1mmol) trong 2-Metoxyetanol (10mL) được bổ sung N-Bochomopiperazin (600mg, 3mmol) và khuấy

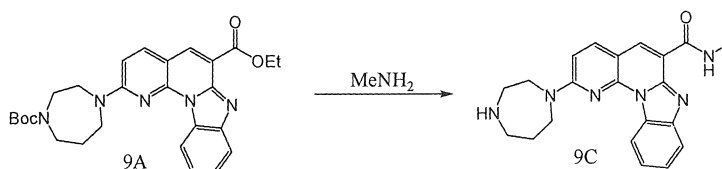
hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silicagel (DCM/MeOH=50:1) để thu được hợp chất 9A dưới dạng dầu màu nâu (490mg, hiệu suất 50%). LCMS: m/z 490 (M+H)+.

Ví dụ 57: Tổng hợp isopropylamit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 9B)



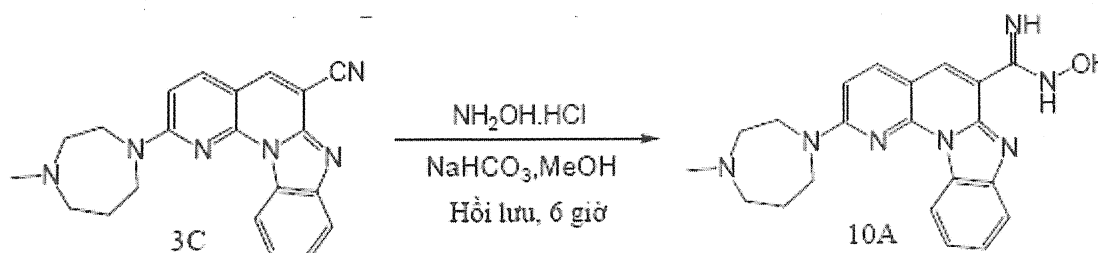
Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất 9A (100mg, 0,20mmol) và propan-2-amin (295mg, 5,0mmol) trong EtOH (10mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C và cô. Phần cặn được bổ sung HCl 2N (1ml, 2,0mmol) trong MeOH (5mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng, qua đêm. Cô hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 9B (12mg, hiệu suất=12%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 403 (M+H)+.

Ví dụ 58: Tổng hợp metylamit của axit 2-[1,4]Diazepan-1-yl-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 9C)



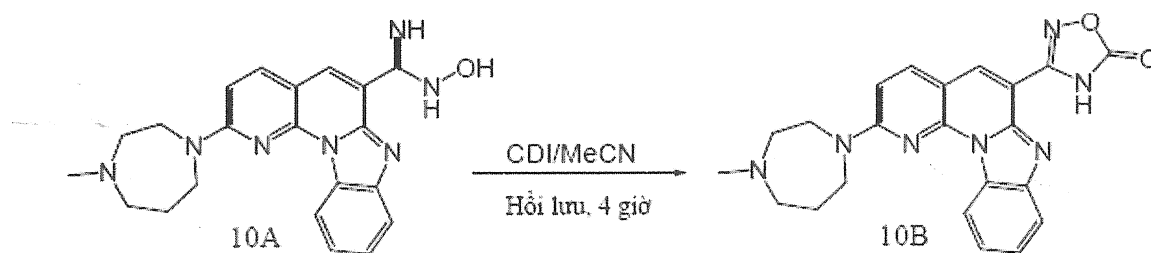
Hợp chất 9C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (20mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 375 (M+H)+.

Ví dụ 59: Tổng hợp N-Hydroxy-2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxamidin (hợp chất 10A)



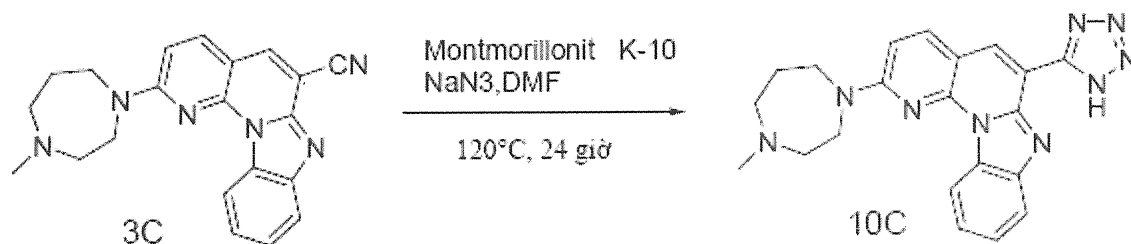
Dung dịch chứa hợp chất 3C (356mg, 1mmol) và $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (83mg, 1,2mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung NaHCO_3 1N (1,2ml, 1,2mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và rửa bằng metanol để tạo ra hợp chất 10A (210mg, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 60: Tổng hợp 3-[2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-yl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on (hợp chất 10B)



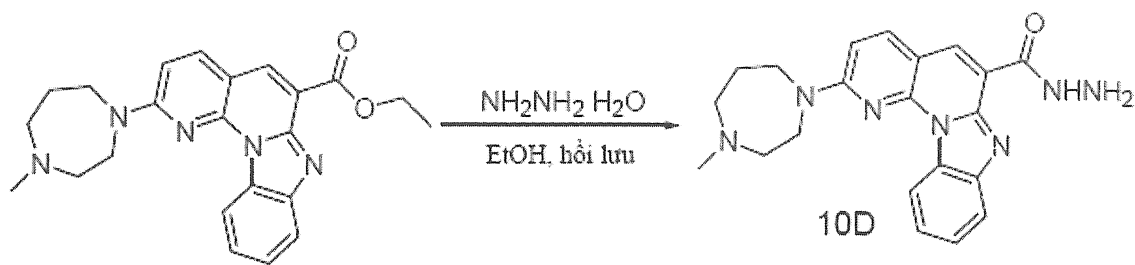
Khuấy hỗn hợp của hợp chất 10A (78mg, 0,2mmol) và CDI (83mg, 0,3mmol) trong CH_3CN (5mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 10B (16mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 61: Tổng hợp 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo (hợp chất 10C)



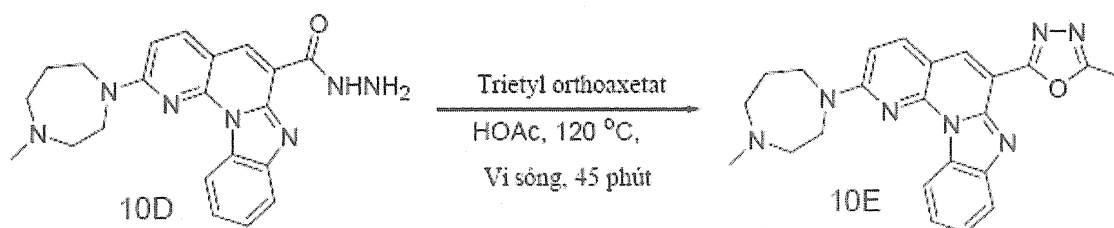
Khuấy hỗn hợp của hợp chất 3C (105mg, 0,29mmol) và NaN_3 (57mg, 0,88mmol) trong DMF (5mL) với Montmorillonit K-10 (50mg) ở nhiệt độ 120°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 10C (12mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 400 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 62: Tổng hợp hydrazit của axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 10D)



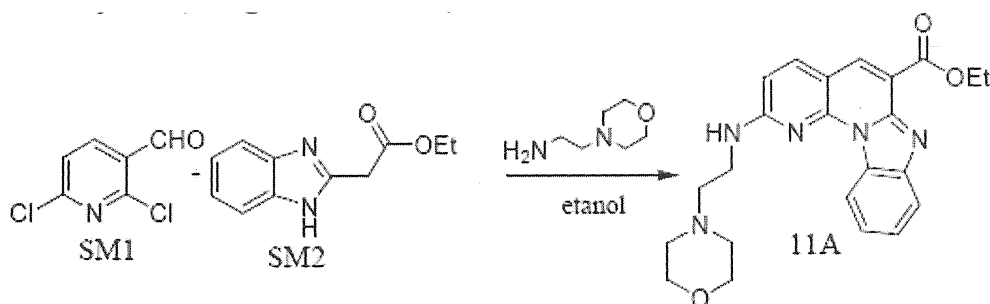
Hợp chất 10D được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (460mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 389,9 (M+H)+.

Ví dụ 63: Tổng hợp 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-6-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flo (hợp chất 10E)



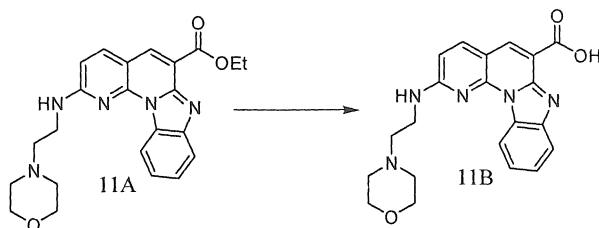
Khuấy hỗn hợp của hợp chất 10D (45mg, 0,11mmol) và triethyl orthoacetat (53mg, 0,33mmol) trong HOAc (3mL) ở nhiệt độ 120°C bằng vi sóng trong 45 phút. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 10E (20mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 414,6 (M+H)+.

Ví dụ 64: Tổng hợp etyl este của axit 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 11A)



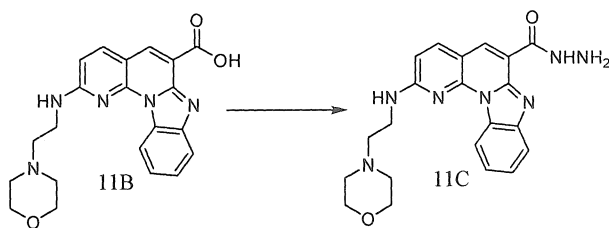
Dung dịch chứa hợp chất SM1 (147mg) và hợp chất SM2 (204mg) trong etanol (10mL) được bổ sung 2-Morpholin-4-yl-etylamin (1mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và rửa bằng etanol, làm khô để thu được hợp chất 11A dưới dạng chất rắn màu vàng (340mg).

Ví dụ 65: Tổng hợp axit 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 11B)



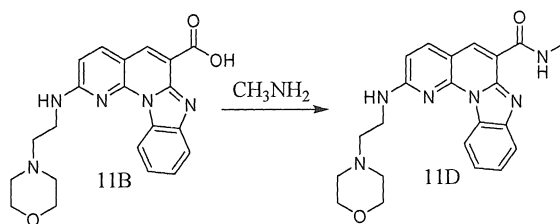
Hợp chất 11B được tổng hợp theo quy trình của hợp chất 1A.

Ví dụ 66: Tổng hợp hydrazit của axit 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 11C)



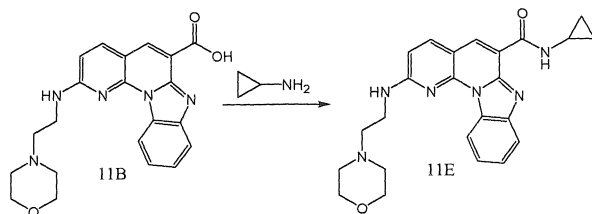
Hợp chất 11C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (40mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 406 (M+H)+.

Ví dụ 67: Tổng hợp metylamit của axit 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 11D)



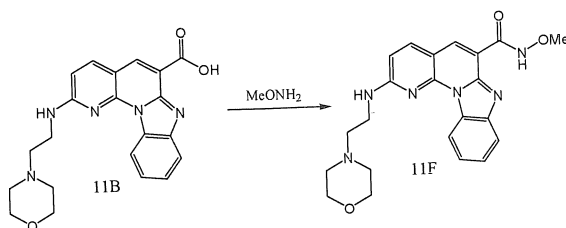
Hợp chất 11D được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (40mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 405 (M+H)+.

Ví dụ 68: Tổng hợp xyclopropylamit của axit 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 11E)



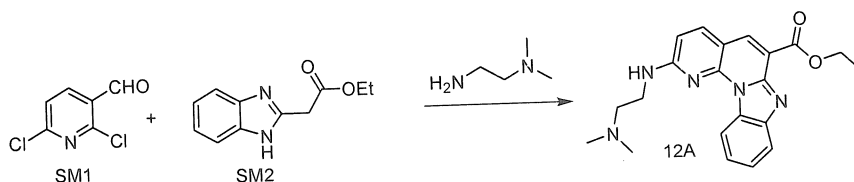
Hợp chất 11E được tổng hợp theo quy trình của hợp chất 4A.

Ví dụ 69: Tổng hợp metoxy-amit của axit 2-(2-Morpholin-4-yl-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 11F)



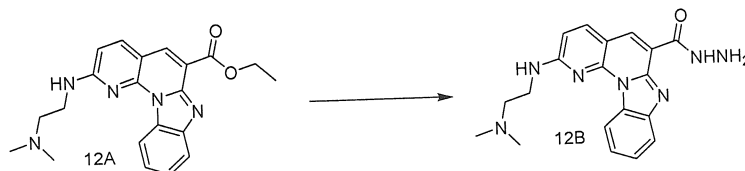
Hợp chất 11F được tổng hợp theo quy trình của hợp chất 4A.

Ví dụ 70: Tổng hợp etyl este của axit 2-(2-Dimetylamino-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 12A)



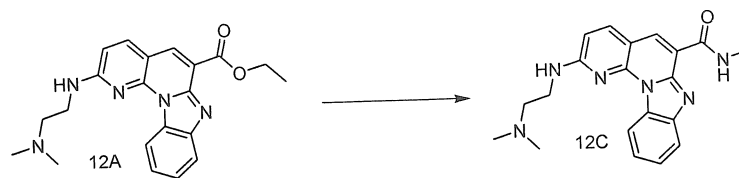
Dung dịch chứa SM1 (1,76g, 10mmol) và SM2 (2,04g, 10mmol) trong 2-Metoxietanol (100mL) được bổ sung N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (2,64g, 30mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silicagel (DCM/MeOH=50:1) để thu được 1,4g sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất 12A dưới dạng chất rắn màu vàng (760mg, hiệu suất 20%). LCMS: m/z 378 (M+H)+.

Ví dụ 71: Tổng hợp hydrazit của axit 2-(2-Dimetylamino-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 12B)



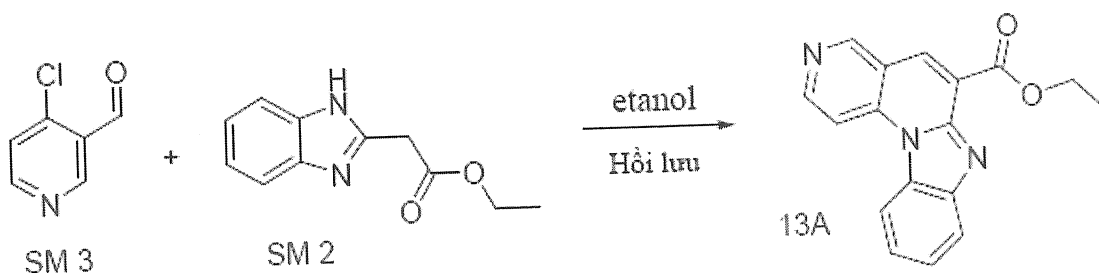
Hợp chất 12B được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (11mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 364,5 (M+H)+.

Ví dụ 72: Tổng hợp metylamit của axit 2-(2-Dimetylamino-etyl-amino)-1,7,11b-triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 12C)



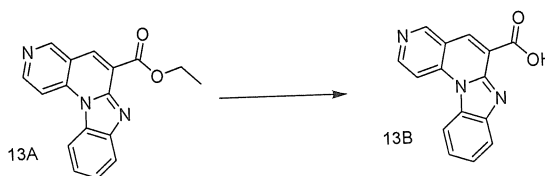
Hợp chất 12C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (20mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 363 (M+H)⁺.

Ví dụ 73: Tổng hợp etyl este của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13A)



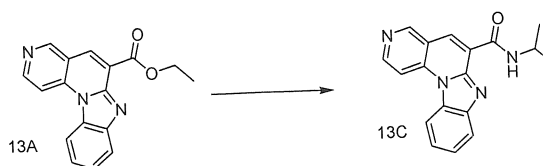
Dung dịch chứa hợp chất SM3 (0,7g) và hợp chất SM2 (1,02g) trong ethanol (50mL) được bổ sung piperidin (15mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp và rửa bằng ethanol, làm khô để thu được hợp chất 13A dưới dạng chất rắn màu vàng (1,2g).

Ví dụ 74: Tổng hợp axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13B)



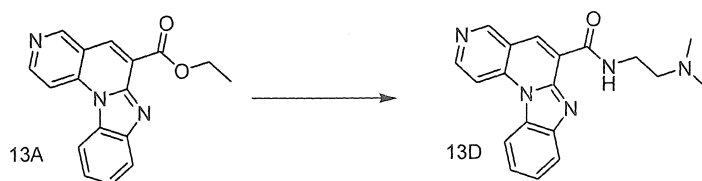
Hợp chất 13B được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (420mg) theo quy trình của hợp chất 1A. LCMS: m/z 264,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 75: Tổng hợp isopropylamit của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13C)



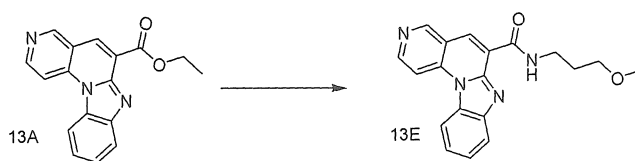
Hợp chất 13C được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 305,5 (M+H)+.

Ví dụ 76: Tổng hợp (2-dimethylamino-etyl)-amit của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13D)



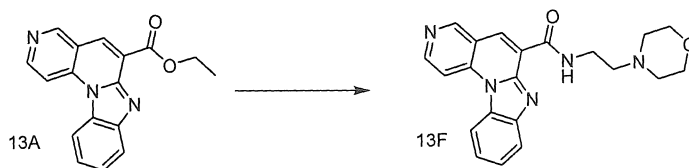
Hợp chất 13D được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (38mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 334,5 (M+H)+.

Ví dụ 77: Tổng hợp (3-methoxy-propyl)-amit của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13E)



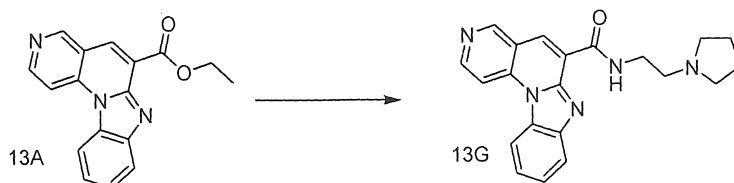
Hợp chất 13E được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (22mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 336,5 (M+H)+.

Ví dụ 78: Tổng hợp (2-morpholin-4-yl-etyl)-amit của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13F)



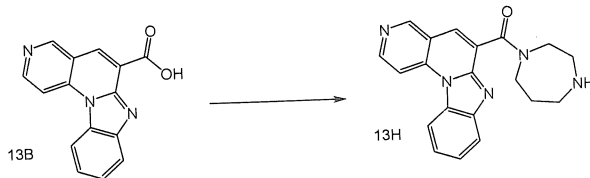
Hợp chất 13F được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (41mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 376,5 (M+H)+.

Ví dụ 79: Tổng hợp (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amit của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]florene-6-carboxylic (hợp chất 13G)



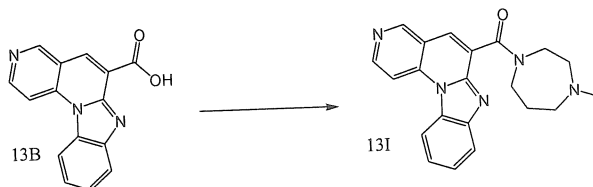
Hợp chất 13G được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (31mg) theo quy trình của hợp chất 4D. LCMS: m/z 360,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 80: Tổng hợp [1,4]Diazepan-1-yl-(3,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-yl)-metanon (hợp chất 13H)



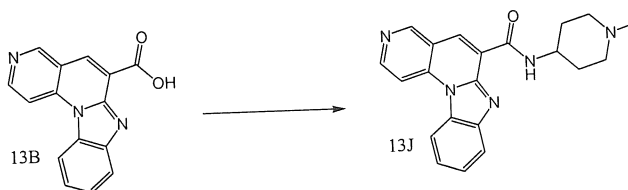
Hợp chất 13H được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (10mg) theo quy trình của hợp chất 7D. LCMS: m/z 346 (M+H)⁺.

Ví dụ 81: Tổng hợp (4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-yl)-metanon (hợp chất 13I)



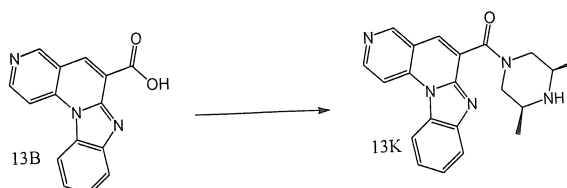
Hợp chất 13I được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (10mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 360 (M+H)⁺.

Ví dụ 82: Tổng hợp (1-metyl-piperidin-4-yl)-amit của axit 3,7,11b-Triaza-benzo[c]flore-6-carboxylic (hợp chất 13J)



Hợp chất 13J được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (16mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 360 (M+H)⁺.

Ví dụ 83: Tổng hợp (3,5-Dimetyl-piperazin-1-yl)-(3,7,11b-triaza-benzo[c]flore-6-yl)-metanon (hợp chất 13K)



Hợp chất 13K được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng (16mg) theo quy trình của hợp chất 4A. LCMS: m/z 360 (M+H)+.

Ví dụ 84: Dữ liệu IC_{50} dựa trên tế bào đại diện

Hoạt tính ức chế sự tăng sinh của tế bào của hợp chất đại diện theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm đánh giá khả năng sống của tế bào Alamar Blue như được mô tả dưới đây.

3000 tế bào ung thư trong 100uL môi trường nuôi cấy tế bào được dàn trên đĩa trong mỗi lỗ của đĩa xử lý trước nuôi cấy tế bào đáy trong, thành màu đen có 96 lỗ.

Ngày tiếp theo hợp chất được pha loãng theo chuỗi (3 lần trong môi trường nuôi cấy tế bào) từ đĩa ban đầu 96 lỗ làm bằng polypropylen từ hàng A đến hàng F, để thu được 6 nồng độ (10uM, 3,3uM, 1,1uM, 370nM, 124nM và 41nM) cho mỗi hợp chất thử nghiệm. Các hàng G và H chỉ chứa DMSO.

Khi thực hiện chuẩn độ, môi trường trong đĩa chứa tế bào đã sẵn sàng và 100uL chất pha loãng được chất được chuyển vào đĩa chứa tế bào. Sau khi ủ 96 giờ ở nhiệt độ 37°C, 10uL dung dịch resazurin từ bộ kit đánh giá khả năng sống của tế bào Alamar Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA) được bổ sung vào môi trường và tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong ba giờ nữa. Khi kết thúc thời gian ủ, mức độ sản sinh resofurin được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc vi đĩa Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)

Ví dụ 85: Thử nghiệm qRT-PCR về ức chế chọn lọc quá trình phiên mã của ARN polymeraza I

3000 tế bào ung thư trong 100uL môi trường nuôi cấy tế bào được dàn trên đĩa trong mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy tế bào được xử lý trước gồm 96 lỗ đáy trong, thành màu đen.

Ngày tiếp theo hợp chất được pha loãng theo chuỗi (3 lần trong môi trường nuôi cấy tế bào) từ đĩa ban đầu 96 lỗ làm bằng polypropylen từ hàng A đến hàng F, để thu được 6 nồng độ (10uM, 3,3uM, 1,1uM, 370nM, 124nM và 41nM) cho mỗi hợp chất thử nghiệm. Các hàng G và H chỉ chứa DMSO.

Khi thực hiện chuẩn độ, môi trường trong đĩa chứa tế bào đã sẵn sàng và 100uL chất pha loãng được chất được chuyển vào đĩa chứa tế bào. Sau khi ủ 96 giờ ở nhiệt độ

37°C, 10uL dung dịch resazurin từ bộ kit đánh giá khả năng sống của tế bào Alamar Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA) được bổ sung vào môi trường và tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong ba giờ nữa.

Khi kết thúc thời gian ủ mức độ sản xuất resofurin được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc vi đĩa Spectrmax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)

Thử nghiệm phiên mã Pol I được sử dụng để xác định mức độ ức chế phụ thuộc vào hợp chất của việc tổng hợp rARN đối với mARN. Vắn tắt, quy trình này sử dụng thử nghiệm phản ứng chuỗi polymeraza thời gian thực định lượng (qRT-PCR) để định lượng số lượng rARN và mARN được tổng hợp mới trong tế bào ung thư được điều trị bằng dược chất. Dạng thử nghiệm này là giống nhau cho tất cả các dòng tế bào được thử nghiệm. Tiến trình thử nghiệm được mô tả dưới đây.

2*10⁵ tế bào ung thư trong 2mL môi trường nuôi cấy tế bào được dàn trên đĩa trong mỗi lỗ của đĩa xử lý trước nuôi cấy tế bào gồm 6 lỗ có đáy trong, thành màu đen. Ngày tiếp theo hợp chất được pha loãng theo chuỗi (5 lần trong môi trường nuôi cấy tế bào) trong ống hình nón 15mL để thu được 6 nồng độ (25uM, 5uM, 1uM, 200nM, 40nM và 8nM) cho mỗi hợp chất thử nghiệm.

Khi thực hiện chuẩn độ, môi trường trong đĩa với tế bào đã sẵn sàng và 2 mL chất phã loãng được chất được chuyển vào đĩa chứa tế bào. Sau khi ủ 2 giờ ở 37°C, môi trường chứa chất phã loãng được chất đã sẵn sàng, tế bào trong đĩa được rửa một lần bằng 2mL nước đá PBS lạnh và tổng ARN từ tế bào được phân lập bằng cách sử dụng bộ kit phân lập tổng ARN RNAqueous®-Micro (Lechnologies, Carlsbad, CA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất) và nồng độ của nó được xác định bằng cách sử dụng chất thử Ribogreen (Life Lechnologies, Carlsbad, CA).

Lượng tương đối của 45S tiền-rARN và c-myc mARN được xác định bằng cách sử dụng Applied Biosystems' (Foster City, CA) đoạn môi- mẫu dò độc quyền được thiết lập cho c-myc mARN và bộ đoạn môi mẫu dò đặt hàng (đoạn môi xuôi: CCGCGCTCTACCTTACCTACCT, đoạn môi ngược: GCATGGCTTAATCTTTGAGACAAG, mẫu dò: TTGATCCTGCCAGTAGC) cho tiền rARN. Phân tích được thực hiện trên hệ thống PCR thời gian thực 7500HT (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Ví dụ 86: Thử nghiệm phiên mã Pol I ngoài tế bào

Để đánh giá hiệu quả trực tiếp của hợp chất đại diện lên sự phiên mã ARN Polymeraza I, thử nghiệm trên cơ sở phần chiết nhân được sử dụng. Tiến trình thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Hợp chất được pha loãng theo chuỗi (5 lần trong môi trường nuôi cấy tế bào) từ đĩa ban đầu có 96 lỗ làm bằng polypropylen từ hàng A đến hàng E, để thu được 5 nồng độ (50uM, 10uM, 2uM, 400nM và 80nM) cho mỗi hợp chất thử nghiệm. Hàng G chỉ chứa DMSO.

Khi tiến hành chuẩn độ, hỗn hợp phản ứng chứa 30ng/uL khuôn ADN tương ứng với vùng (-160/+379) trên rADN và 3mg/mL phần chiết nhân được phân lập từ tế bào HeLa S3 trong chất đệm chứa Tris HCl 10mM có độ pH = 8,0, KCl 80mM, rượu polyvinyllic 0,8%, 10mg/mL a-amanitin được kết hợp với hợp chất thử nghiệm và được ủ ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút.

Quá trình phiên mã được bắt đầu bằng việc bổ sung hỗn hợp rNTP (New England Biolabs, Ipswich, MA) đến nồng độ cuối cùng là 1mM và được ủ trong một giờ ở nhiệt độ 30°C. Sau đó ADNaza I được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được ủ thêm trong 2 giờ ở nhiệt độ 37°C.

Quá trình phân giải ADNaza được kết thúc bằng việc bổ sung EDTA đến nồng độ cuối cùng là 10mM, ngay sau đó ủ 10 phút ở nhiệt độ 75°C, và sau đó các mẫu được chuyển sang điều kiện nhiệt độ 4°C. Lượng sản phẩm phiên mã thu được được phân tích bằng qRT-PCR trên hệ thống PCR thời gian thực 7500HT (Applied Biosystems, Foster City, CA) bằng cách sử dụng bộ đoạn mồi-mẫu dò: mẫu dò Pol I ctctggcctaccggtgacccggcta, đoạn mồi xuôi Pol I gctgacacgctgtcctctggcg và đoạn mồi ngược Pol I ggctcaagcaggagcgcggc.

Ví dụ 87: Thử nghiệm sự ức chế quá trình phiên mã được điều khiển bởi ARN polymeraza I và II

Các tế bào A375 và U87-MG được trải lên đĩa 6 lỗ ở nồng độ 2×10^5 tế bào/lỗ qua đêm. Ngày tiếp theo tế bào được xử lý bằng chuỗi pha loãng (tổng 6 liều: 25uM, 5uM, 1uM, 200nM, 40nM, 8nM) hợp chất thử nghiệm. Hai giờ sau khi bắt đầu xử lý tế bào

được rửa và được ly giải để phân lập ARN được thực hiện bằng cách sử dụng bộ kit phân lập tổng ARN RNAqueous-Mini (Ambion).

Nồng độ ARN thu được được xác định bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm ARN Quant-iT RiboGreen (Molecular Probes). Tác động lên sự phiên mã được điều khiển bằng ARN Polymeraza I và ARN Polymeraza II được đánh giá bằng cách kiểm soát lượng 45S pre-rARN và cMYC mARN tương ứng thu được. Để thực hiện quy trình này, các tác giả sáng chế thực hiện thử nghiệm Taqman qRT-PCR bằng cách sử dụng bộ kit 1 bước TaqMan® RNA-to-Ct™ (Life Technologies) với đoạn mồi-mẫu dò đặt hàng được thiết lập cho 45S pre-rARN (Drygin et.al 2009 Cancer Res 69:7653) và Hs00153408_m1 hỗn hợp mẫu dò-đoạn mồi (Life Technologies) cho cMYC mARN. Thử nghiệm được thực hiện trên hệ thống PCR thời gian thực nhanh Applied Biosystems 7500 (ABI) bằng cách sử dụng phương pháp định lượng tuyệt đối. Số liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (GraphPad).

Ví dụ 88: Hoạt tính được lý của hợp chất đại diện

Sự ức chế sự tăng sinh của tế bào điển hình từ thử nghiệm Alamar Blue (ví dụ, Ví dụ 84 trong bản mô tả này) và sự ức chế sự phiên mã được điều khiển bởi Pol I và II, trong dòng tế bào U-87 MG, từ số liệu PCR định lượng (QPCR) (ví dụ 86 & ví dụ 87) được nêu trong bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	Hoạt tính được lý IC50									
	A375	A2058	Malme-3M	SK-MEL28	2008	A2780	ES.2	U-87 MG	PolI	PolII
1A	+++									
2A	+									
2B	+									
2C	++									
2D	++									
2E	+++	+							++	-
2F	++									
2G	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+
3A	+++									
3B	+++									

+++ thể hiện hoạt tính nhỏ hơn 1 μ M; ++ thể hiện hoạt tính lớn hơn 1 μ M và nhỏ hơn 5 μ M; + thể hiện hoạt tính lớn hơn 5 μ M và nhỏ hơn 10 μ M; và - thể hiện hoạt tính lớn hơn 10 μ M.

Ví dụ 89: Hoạt tính dược lý của hợp chất đại diện

Sự ức chế sự tăng sinh của tế bào điển hình từ thử nghiệm Alamar Blue (ví dụ, ví dụ 84 trong bản mô tả này) được nêu trong bảng 2.

Bảng 2

Hợp chất	ES.2	Hs.294T	WM-115	Hep G2	SKM-1
2G	+++	+++	++	+++	+++
1A	+++	+++	+++	+++	+++
3A				+++	+++
3B				+++	+++

+++ thể hiện hoạt tính nhỏ hơn 1 μ M; và ++ thể hiện hoạt tính lớn hơn 1 μ M và nhỏ hơn 5 μ M.

Ví dụ 90: Hoạt tính dược lý của hợp chất đại diện

Sự ức chế sự tăng sinh của tế bào điển hình từ thử nghiệm Alamar Blue (ví dụ, ví dụ 84 trong bản mô tả này) được nêu trong bảng 3.

Bảng 3

Dòng tế bào	Hợp chất			Dòng tế bào	Hợp chất		
	2G	1A	3A		2G	1A	3A
KG-1	+++	+++	+++	DLD-1	+++	++	+++
ML-2	+++	+++	+++	CT26	++	+	+
NB4-Av	+++	+++	+++	LnCAP	++	+	+
NOMO-1	+++	+++	+++	4T1	+	+	+
SKM_1_AV	+++	+++	+++	NCI-H1299	++	++	+
B16-F10	++	+	++	HCT-116	+++	+++	+++
AGS	+++	++	+++	A549	++	+	+
MCF7	++	++	+	PC-3	+++	++	++
MDA-MB-231	+++	++	+++	HT-1080	++	++	+

+++ thể hiện hoạt tính nhỏ hơn 1 μ M; ++ thể hiện hoạt tính lớn hơn 1 μ M và nhỏ hơn 5 μ M; + thể hiện hoạt tính lớn hơn 5 μ M và nhỏ hơn 10 μ M.

Ví dụ 91: Hoạt tính dược lý của hợp chất đại diện

Sự ức chế sự tăng sinh của tế bào điển hình từ thử nghiệm Alamar Blue (ví dụ, ví dụ 84 trong bản mô tả này) được nêu trong bảng 4.

Bảng 4

Hoạt tính dược lý trong dòng tế bào A375											
Hợp chất	IC ₅₀	Hợp chất	IC ₅₀	Hợp chất	IC ₅₀	Hợp chất	IC ₅₀	Hợp chất	IC ₅₀	Hợp chất	IC ₅₀
4F	***	11D	**	13D	***	3F	***	12C	***	7C	—
4C	***	4E	**	13F	*	3G	**	5B	*	7F	**
10E	***	7D	—	13G	***	3H	***	5C	**	7G	—
9B	**	8B	***	3C	***	3I	**	5E	**	7I	**
12B	**	8D	***	3D	***	4A	*	5D	*	13E	*
11C	*	13C	*	3E	**	4D	***	6A	*	7B	—

*** thể hiện IC₅₀ nhỏ hơn 1μM; ** thể hiện IC₅₀ lớn hơn 1μM và nhỏ hơn 5μM; * thể hiện IC₅₀ lớn hơn 5μM và nhỏ hơn 10μM; — thể hiện IC₅₀ lớn hơn 10μM.

Ví dụ 92: Hoạt tính dược lý của hợp chất đại diện

Sự ức chế sự tăng sinh của tế bào điển hình từ thử nghiệm Alamar Blue (ví dụ, ví dụ 84 trong bản mô tả này) được nêu trong bảng 5.

Bảng 5

IC ₅₀ của hợp chất 2G trong dòng tế bào buồng trứng					
kuramochi	JHOC7	JHOC9	JHOM1	EF-21	TOV112D
***	***	***	***	***	***

*** thể hiện IC₅₀ nhỏ hơn 1μM

Ví dụ 93: Hoạt tính dược lý của hợp chất đại diện

Sự ức chế sự phiên mã được điều khiển bởi Pol I và II điển hình, trong dòng tế bào u melanin ác tính A375, từ số liệu PCR định lượng (QPCR) (ví dụ 85 và ví dụ 87) được nêu trong bảng 6.

Bảng 6

IC ₅₀ của Pol I và Pol II		
Hợp chất	Pol I	Pol II
3A	****	ND
3D	****	**
12C	***	**
13D	****	****
8B	**	*
10E	**	****

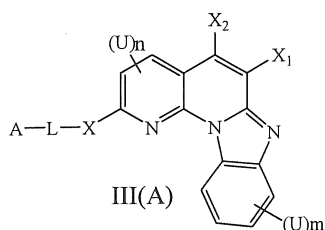
**** thể hiện IC₅₀ nhỏ hơn 0,5 μM; *** thể hiện IC₅₀ trong khoảng từ 0,5 μM đến 1

μM ; ** thể hiện IC_{50} lớn hơn $1 \mu\text{M}$; ND có nghĩa là không xác định được

Phần mô tả nêu trên của các phương án được bộc lộ được nêu để cho phép bất kỳ người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thực hiện hoặc sử dụng sáng chế. Các cải biến khác nhau với các phương án này sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các nguyên tắc chung được mô tả trong bản mô tả này có thể được áp dụng cho các phương án khác mà không nằm ngoài ý tưởng hoặc phạm vi theo sáng chế. Vì thế, nên hiểu rằng phần mô tả và hình vẽ được nêu trong bản mô tả này là phương án được ưu tiên theo sáng chế và vì thế đại diện cho đối tượng được bao hàm bởi sáng chế. Cũng nên hiểu thêm rằng phạm vi của sáng chế bao gồm đầy đủ các phương án khác mà có thể trở nên hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo III(A):



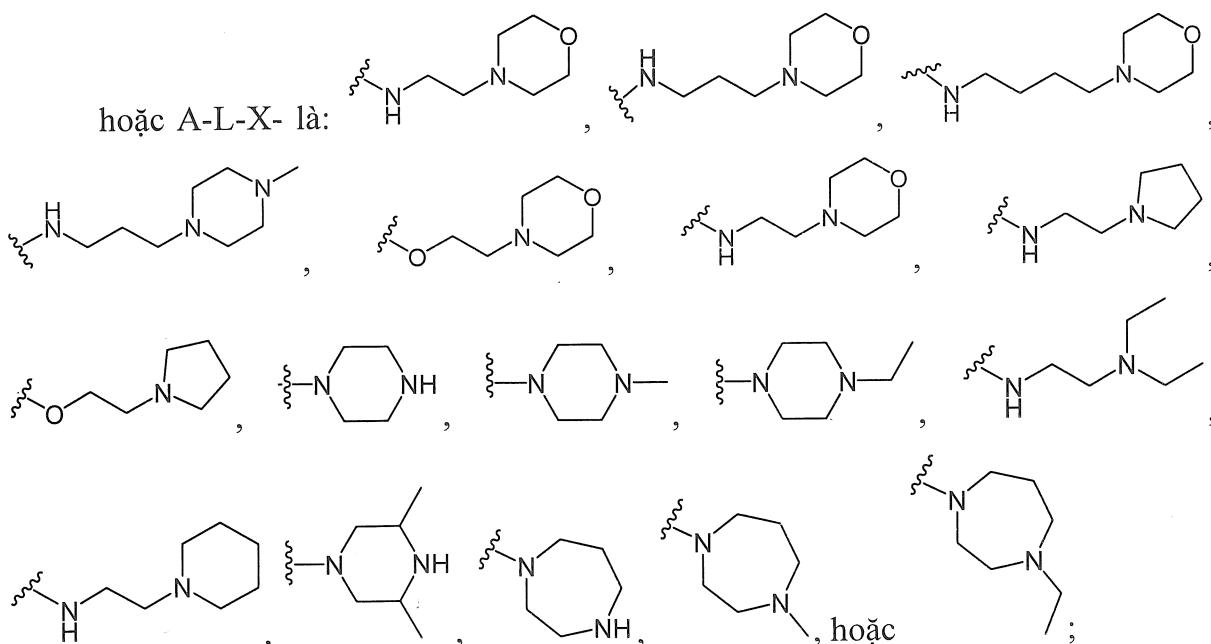
hoặc muối được dụng của nó;

trong đó

L là liên kết hoặc C₁-C₁₀ alkylen;

A là NR₄R₅, trong đó R₄ và R₅ độc lập là H, nhóm C₁-C₈ alkyl được thế hoặc không được thế hoặc nhóm C₂-C₈ heteroalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc trong đó R₄ và R₅ được liên kết với nhau để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh, và tùy ý chứa một hoặc nhiều N hoặc O; và

X là NR₆, trong đó R₆ là H hoặc nhóm C₁-C₈ alkyl, hoặc trong đó R₆ được liên kết với R₄ hoặc R₅ để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh,



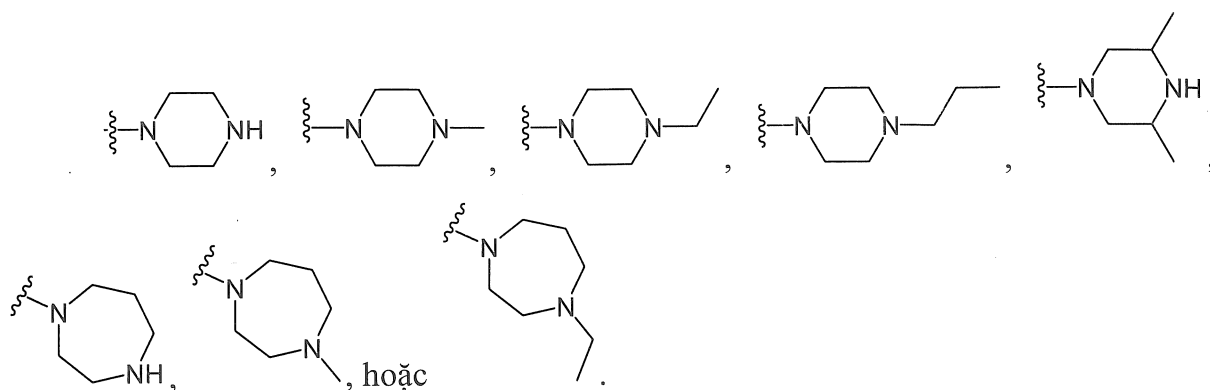
X₁ là CN hoặc CONR₂R₃, trong đó mỗi R₂ và R₃ độc lập được chọn từ H, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ heteroalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, và C₂-C₁₀ heteroalkenyl;

X₂ là H; và

mỗi $(U)_n$ và $(U)_m$ độc lập là H, halogen, CF_3 , CN, hoặc C_1 - C_{10} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó; trong đó R_6 được liên kết với R_4 hoặc R_5 để tạo ra vòng có 3 đến 8 cạnh;

hoặc A-L-X là:



3. Hợp chất được chọn từ:

(i) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic isoprylamit;

(ii) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (1-xyclopropyletyl)-amit;

(iii) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic xyclopropylamit;

(iv) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (tetrahydropyran-4-yl)-amit;

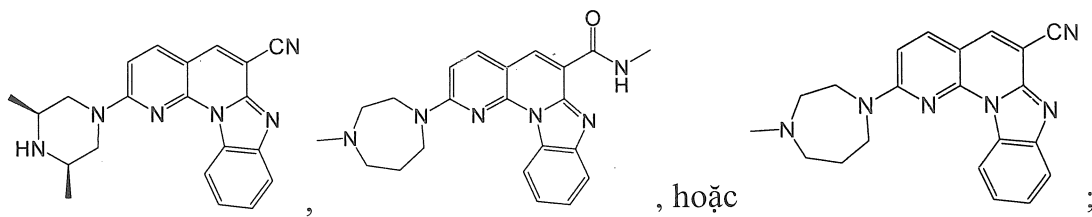
(v) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (5-metylpyrazin-2-ylmetyl)-amit;

(vi) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic (3-metyloxetan-3-ylmetyl)-amit; hoặc

(vii) axit 2-(4-metyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,7,11b-triazabenzoc[floren-6-carboxylic metylamit,

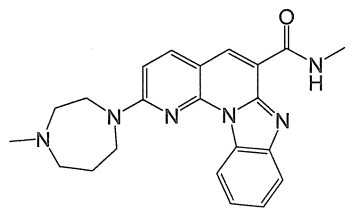
hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó; và ít nhất một tá dược được dụng.