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

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

(11) **1-0039506**

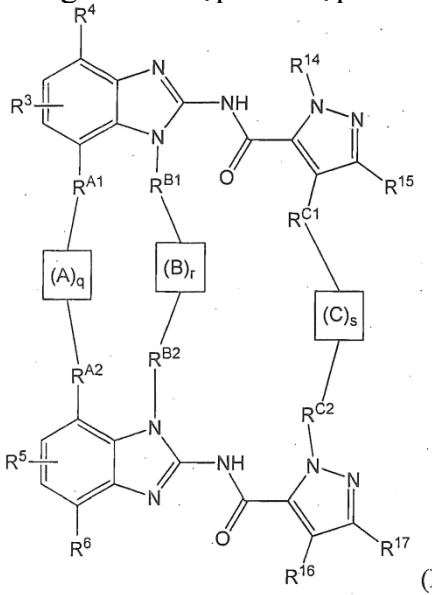
(51)[7] **A61K 31/5355**; C07D 405/14; C07F 9/6558; C07D 487/22; C07D 493/10; C07D 498/18; C07D 403/14; C07D 413/14

(13) **B**

(21) 1-2018-04988 (22) 05/04/2017
(86) PCT/IB2017/051945 05/04/2017 (87) WO 2017/175147 A1 12/10/2017
(30) 62/319,358 07/04/2016 US; 62/461,301 21/02/2017 US; 62/461,975 22/02/2017 US
(45) 25/04/2024 433 (43) 27/05/2019 374A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) CHARNLEY, Adam Kenneth (US); DARCY, Michael G. (US); DODSON, Jason W. (US); DONG, Xiaoyang (US); HUGHES, Terry V. (US); KANG, Jianxing (US); LEISTER, Lara Kathryn (US); LIAN, Yiqian (CN); LI, Yue (CN); MEHLMANN, John F. (US); NEVINS, Neysa (US); RAMANJULU, Joshi M. (US); ROMANO, Joseph J. (US); WANG, Gren Z. (US); YE, Guosen (US); ZHANG, Daohua (US).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT AMIT DỊ VÒNG HỮU ÍCH LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN PROTEIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



(I-N)

trong đó q, r, s, A, B, C, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1}, R^{C2}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17}, là như được định nghĩa trong bản mô tả, hoặc chất hỗn biến của chúng, hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Đơn sáng chế liên quan

Đơn này yêu cầu quyền ưu tiên từ đơn tạm thời Mỹ số 62/319358 nộp ngày 7 tháng 4 năm 2016, đơn tạm thời Mỹ số 62/461301 nộp ngày 21 tháng 2 năm 2017 và đơn tạm thời Mỹ số 62/461975 nộp ngày 22 tháng 2 năm 2017, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến amit dị vòng mà là hữu ích làm chất điều biến protein xuyên màng 173 (TMEM173), mà còn được gọi là STING (Stimulator of Interferon Genes - Chất kích thích gen interferon) và phương pháp sản xuất và sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Động vật có xương sống thường xuyên bị đe dọa bởi sự xâm nhập của vi sinh vật và đã tiến hóa phát triển cơ chế bảo vệ miễn dịch để ngăn ngừa tác nhân gây bệnh lây nhiễm. Đối với động vật có vú, hệ thống miễn dịch này bao gồm hai loại: miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng. Hệ thống miễn dịch bẩm sinh là tuyến phòng thủ đầu tiên mà được khởi phát bằng thụ thể nhận diện kiểu mẫu (Pattern Recognition Receptors - PRRs) mà phát hiện phối tử từ tác nhân gây bệnh cũng như sự phá hủy liên quan đến các dạng phân tử (*Takeuchi O. et al, Cell, 2010: 140, 805-820).* Một lượng lớn các thụ thể này đã được xác định bao gồm thụ thể giống Toll (Toll-like receptors - TLRs), thụ thể lectin loại C, thụ thể giống gen cảm ứng được axit retinoic I (Retinoic axit inducible gene I - RIG-I) và thụ thể giống NOD (NOD-like receptors - NLRs) cũng như cảm biến ADN chuỗi kép. Sự kích hoạt PRRs tạo ra sự điều hòa tăng cường gen tham gia vào đáp ứng viêm bao gồm interferon loại 1, xytokin và chemokin gây tiền viêm mà ức chế sự sao chép của tác nhân gây bệnh và tạo thuận lợi cho miễn dịch đáp ứng.

Protein thích ứng STING (chất kích thích gen interferon), còn được gọi là TMEM 173, MPYS, MITA và ERIS, được xác định là phân tử tín hiệu trung tâm trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh đối với axit nucleic trong bào tương *(Ishikawa H và Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; WO2013/1666000).* Sự kích hoạt STING tạo ra sự điều hòa tăng cường đối với con đường IRF3 và NFκB dẫn đến sự cảm ứng của interferon-β và xytokin khác. STING là quan trọng cho đáp ứng đối với ADN trong bào

tương của tác nhân gây bệnh hoặc có nguồn gốc từ vật chủ, và của các axit nucleic đặc biệt được gọi là các dinucleotit vòng (Cyclic Dinucleotit - CDNs)

Đầu tiên, CDNs được xác định là chất truyền tin thứ cấp của vi khuẩn chịu trách nhiệm cho việc kiểm soát các đáp ứng trong tế bào nhân rải rác. CDNs của vi khuẩn, như c-di-GMP phân tử đối xứng được đặc trưng bằng hai liên kết 3',5' phophodieste.

Gần đây, sự kích hoạt trực tiếp STING bằng CDNs của vi khuẩn đã được xác định bằng tinh thể học tia X *(Burdette D L và Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26)*. Do đó, CDNs của vi khuẩn và các hợp chất tương tự của chúng đang thu hút được sự chú ý như là chất bổ trợ có tiềm năng cho vacxin (*Libanova R. et al, Microbial Biotechnology 2012:5, 168-176; WO2007/054279, WO2005/087238)*.

Mới gần đây, đáp ứng đối với ADN trong bào tương đã được làm sáng tỏ và được xác định là tham gia vào sự tạo ra, bằng enzym được gọi là GMP-AMP synthaza vòng (cGAS, còn được gọi là C6orf150 hoặc MB21D1), của phân tử tín hiệu CDN mới ở động vật được xác định là cGAMP, mà sau đó hoạt hóa STING. Không giống như CDNs của vi khuẩn, cGAMP là phân tử không đối xứng được đặc trưng bằng hỗn hợp các liên kết 2',5' và 3',5' phosphodieste. *(Gao P et al, Cell, 2013: 153, 1094-1107)*. Sự tương tác của cGAMP (II) với STING cũng đã được xác định bằng tinh thể học tia X *(Cai X et al, Molecular Cell, 2014: 54, 289-296)*.

Đầu tiên, interferon được mô tả là chất mà có thể bảo vệ tế bào không bị nhiễm khuẩn (*Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267)*. Ở người, các interferon loại I (interferon typ I) là họ của các protein có liên quan với nhau được mã hóa bằng gen trên nhiễm sắc thể 9 và mã hóa ít nhất 13 chất đồng phân của interferon alpha (IFNα) và một chất đồng phân của interferon beta (IFNβ). IFNα tái tổ hợp đầu tiên được phê chuẩn có tác dụng trị liệu sinh lý và đã trở thành chất trị liệu quan trọng trong điều trị sự nhiễm virut và bệnh ung thư. Ngoài hoạt tính kháng virut trực tiếp đối với tế bào, interferon còn được xác định là chất điều biến hiệu lực của đáp ứng miễn dịch, tác động trên tế bào của hệ miễn dịch.

Việc sử dụng hợp chất có phân tử nhỏ mà có thể điều biến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, bao gồm sự kích hoạt hoặc ức chế việc sản xuất interferon loại I và xytokin khác, có thể trở thành phương pháp quan trọng đối với việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở người bao gồm sự nhiễm virut và bệnh tự miễn. Phương pháp điều chỉnh miễn dịch này có thể xác định được hợp chất mà có thể hữu dụng không chỉ đối với miễn

dịch bẩm sinh các bệnh lây nhiễm mà còn đối với bệnh ung thư *(Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414)*, bệnh dị ứng *(Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995)*, bệnh thoái hóa thần kinh như xơ cứng cột bên teo cơ và đa xơ cứng (*Lemos, H. et al., J. Immunol., 2014: 192(12), 5571-8; Cirulli, E. et al., Science, 2015: 347(6229), 1436-41; Freischmidt, A., et al., Nat. Neurosci., 18(5), 631-6)*, tình trạng bệnh lý viêm khác như bệnh viêm ruột *(Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2):* 229-41), và dùng làm chất bổ trợ cho vacxin (*Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7 và Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, published on line Sept. 5, 2013)*.

STING cần thiết cho việc bảo vệ vật chủ chống lại vi trùng, bao gồm việc bảo vệ chống lại một loại virút DNA và RNA và vi khuẩn (được thể hiện trong *Barber et al. Nat. Rev. Immunol. 2015: 15(2): 87-103, Ma và Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158*). Herpesviridae, Flaviviridae, Coronaviridae, Papillomaviridae, Adenoviridae, Hepadnaviridae, ortho- và paramyxoviridae và rhabdoviridae đã tiến hóa phát triển cơ chế để ức chế việc sản xuất interferon loại I qua trung gian STING và tránh sự kiểm soát miễn dịch vật chủ (*Holm et al., Nat Comm. 2016: 7:10680; Ma et al, PNAS 2015: 112(31) E4306-E4315; Wu et al, Cell Host Microbe 2015: 18(3) 333-44; Liu et al, J Virol 2016: 90(20) 9406-19; Chen et al., Protein Cell 2014: 5(5) 369-81; Lau et al, Science 2013: 350(6260) 568-71; Ding et al, J Hepatol 2013: 59(1) 52-8; Nitta et al, Hepatology 2013 57(1) 46-58; Sun et al, PloS One 2012: 7(2) e30802; Aguirre et al, PloS Pathog 2012: 8(10) e1002934; Ishikawa et al, Nature 2009: 461(7265) 788-92*). Do đó, sự hoạt hóa phân tử nhỏ của STING có thể có lợi trong điều trị các bệnh lây nhiễm này.

Ngược lại, việc sản xuất IFN loại I tăng lên và kéo dài có liên quan đến các nhiễm trùng mãn tính khác nhau, bao gồm cả vi khuẩn lao Mycobacteria *(Collins et al, Cell Host Microbe 2015: 17(6) 820-8); Wassermann et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 799-810; Watson et al., Cell Host Microbe 2015: 17(6) 811-9*), Franciscella (*Storek et al., J Immunol. 2015: 194(7) 3236-45; Jin et al., J Immunol. 2011: 187(5) 2595-601*), Chlamydia (*Prantner et al., J Immunol 2010: 184(5) 2551-60;* , Plasmodium (*Sharma et al., Immunity 2011: 35(2) 194-207.* và HIV (*Herzner et al., Nat Immunol 2015 16(10) 1025-33; Gao et al., Science 2013: 341(6148) 903-6*. Tương tự, việc sản xuất interferon loại I dư được tìm thấy ở các bệnh nhân với các dạng phức

hợp của bệnh tự miễn. Bằng chứng di truyền học ở người và hỗ trợ từ các nghiên cứu trên các mô hình động vật hỗ trợ giả thuyết rằng việc ức chế STING dẫn đến giảm interferon loại I mà tác động đến bệnh tự miễn (*Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38(8) 38917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134 587-598*). Do đó, các chất ức chế STING đề xuất việc điều trị cho các bệnh nhân mà sự sản xuất xytokin tiền viêm và interferon loại I mãn tính liên quan đến các bệnh tự miễn phức hợp hoặc truyền nhiễm. Bệnh dị ứng liên quan đến đáp ứng miễn dịch sai lệch liên quan đến Th2 đối với chất gây dị ứng. Đáp ứng Th2 liên quan đến mức tăng của IgE, mà, nhờ tác dụng của nó trên dưỡng bào, làm tăng sự quá nhạy đối với chất gây dị ứng, mà tạo ra các triệu chứng dễ thấy, ví dụ, trong bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh hen suyễn. Trong người khỏe mạnh đáp ứng miễn dịch đối với chất gây dị ứng được làm cân bằng hơn với đáp ứng hỗn hợp Th2/Th1 và đáp ứng điều hòa tế bào T. Sự cảm ứng của interferon loại 1 được xác định là làm giảm xytokin loại Th2 trong môi trường nội tại và làm tăng đáp ứng Th1/Treg. Trong trường hợp này, sự cảm ứng của interferon loại 1 bằng, ví dụ, sự kích hoạt STING, có thể tạo ra lợi ích để điều trị bệnh dị ứng như bệnh hen suyễn và bệnh viêm mũi dị ứng (*Huber J.P. et al J Immunol* 2010: 185, 813-817).

Các hợp chất mà gắn kết với STING và có tác dụng như là chất chủ vận được xác định là cảm ứng interferon loại 1 trong thời gian ủ bệnh với PBMCs ở người. Hợp chất mà cảm ứng interferon ở người có thể hữu dụng để điều trị các rối loạn, ví dụ, điều trị bệnh dị ứng và tình trạng bệnh lý viêm khác, ví dụ, bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh hen suyễn, việc điều trị bệnh lây nhiễm, bệnh thoái hóa thần kinh, các hội chứng tiền ung thư và bệnh ung thư, và có thể còn hữu dụng dùng làm dược phẩm gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin. Các hợp chất mà gắn kết với STING có thể tác dụng như là chất đối kháng và có thể hữu dụng trong việc điều trị, ví dụ, bệnh tự miễn dịch. Do đó, có thể cho rằng, việc hướng đích STING bằng sự hoạt hóa hoặc chất ức chế có thể là phương pháp đầy hứa hẹn để điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý trong đó sự điều biến đối với con đường IFN typ 1 tạo ra lợi ích trị liệu, bao gồm bệnh viêm, bệnh dị ứng và tự miễn dịch, bệnh lây nhiễm, bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư và dùng làm dược phẩm gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin.

Bệnh ung thư da và các nhiễm trùng da khác nhau tham gia vào môi trường đặc quyền miễn dịch và sự kích hoạt phản ứng miễn dịch tại chỗ với các tổn thương có thể là phương pháp điều trị cục bộ. Chất chủ vận STING có thể được sử dụng để điều trị bệnh

mụn cóc do vi rút, bệnh ung thư da mặt ngoài và dày sừng quang hóa tiền ác tính. Nhờ cơ chế tác động kép, sự kích hoạt STING (ví dụ, bằng phân phối miếng dán vi kim hoặc chế phẩm cục bộ) có thể được sử dụng để kiểm soát HPV một cách trực tiếp thông qua việc sản xuất interferon loại I kháng vi rút và gián tiếp bằng cách tăng cường phản ứng miễn dịch đáp ứng tiếp theo việc kích hoạt miễn dịch bẩm sinh. Chất chủ vận STING có thể hoạt hóa phản ứng miễn dịch bẩm sinh ở tổn thương và tác động đến phản ứng tế bào T kháng HPV.

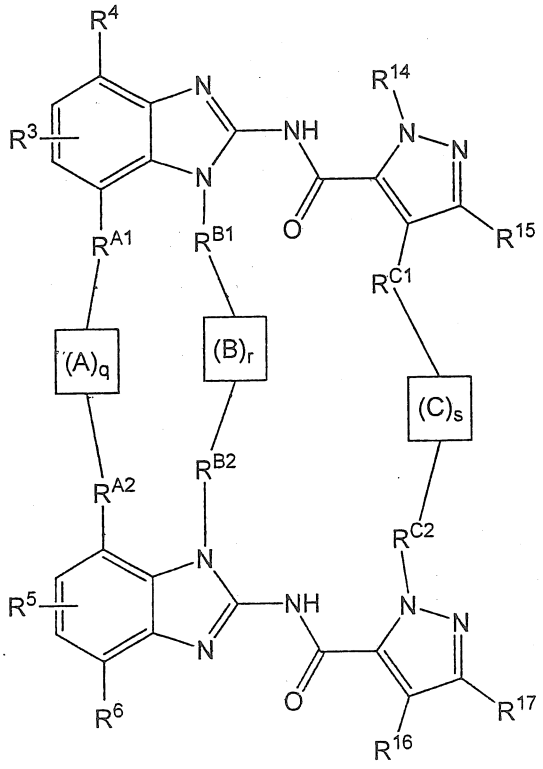
Bằng chứng gần đây chỉ ra rằng sự kích hoạt tự phát con đường STING trong tế bào hình sao cư trú ở khối u dẫn đến sự sản xuất IFN loại I và phản ứng miễn dịch đáp ứng chống lại khối u. Ngoài ra, sự kích hoạt con đường này trong tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) trong vi môi trường khối u làm cho đầu tế bào T tiếp đó chống lại kháng nguyên liên quan đến khối u. Corrales và Gajewski, *Clin Cancer Res*; 21(21); 4774–9, 2015.

Công bố đơn quốc tế WO2014/093936, WO2014/189805, WO2013/185052, U.S.2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 và GB 1501462.4 bộc lộ một số di-nucleotit vòng và việc sử dụng chúng trong cảm ứng phản ứng miễn dịch thông qua sự kích hoạt STING.

Hợp chất theo sáng chế điều biến hoạt tính của STING, và do đó, có thể tạo ra tác động trị liệu có lợi trong điều trị bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh lý trong đó sự điều biến STING (Chất kích thích gen interferon) tạo ra lợi ích trị liệu, ví dụ bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng, bệnh nhiễm trùng, bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư và dùng làm chất bổ trợ vacxin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N):



(I-N)

trong đó:

q là 0 hoặc 1;

r là 0 hoặc 1;

s là 0 hoặc 1;

trong đó q + r + s = 1 hoặc 2;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -N$(R^f)COR^b$, -N$(R^g)SO_2$(C_1-C_4alkyl)-N$(R^e)(R^f)$, -N$(R^g)CO$(C_1-C_4alkyl)-N$(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-, -N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -CON$(R^e)(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen,

hydroxy, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -C_1-C_4alkyl-(C_1-C_4alkoxy) hoặc C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 0, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là H, C_1-C_6alkyl, halo(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, -R^c, -OH, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -OCONH$_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$;

nếu s là 0, thì R^{C1} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl và R^{C2} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó nhóm C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$;

nếu q là 1, thì mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là -CH_2-, -NR^e-, hoặc -O-, và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó A là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

-C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O- P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_1-C_4alkoxy)-,

-(C_1-C_4alkoxyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkoxyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$

và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 1, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó B là liên kết hoặc B là -halo(C_1-C_{10}alkyl)-, -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4

đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C_1-C_4alkyl)- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-,

-(C_2-C_4alkoxy) O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu s là 1, thì mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó C là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được

thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-

P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -SO_2R^c, -$CONH^2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NRdCORc, -NRdSORc, -NRdCO2Rc, và -NRdSO2Rc,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -CON$(R^d)(R^f)$, hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -CON$(R^d)(R^f)$, và nhóm khác trong số R^3 và R^5 là H, COOH hoặc -$CO_2(R^c)$;

mỗi R^4 và R^6 độc lập được chọn từ H, halogen, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_6alkoxy)-, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)CO$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -SO_2R^c, -$CONH^2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR_cR_d$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

R^{14} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$;

R^{16} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl;

Mỗi R^{15} và R^{17} là H, xyclopropyl, hoặc C_1-C_4alkyl;

R^a là H, - R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, hoặc -$SO_2NR^cR^d$;

mỗi R^b độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-N$(R^e)(R^f)$, -(C_1-C_4alkyl)-O-CO(C_1-C_4alkyl), hoặc -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl);

mỗi R^c độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-N$(R^e)(R^f)$, -(C_1-C_4alkyl)-O-CO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl), C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl -C_1-C_4alkyl- có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl -C_1-C_4alkyl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl -C_1-C_4alkyl- có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl -C_1-C_4alkyl- có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, -(C_1-C_4alkyl)NH_2, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^e độc lập là H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -CO_2(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, -CO-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế),

trong đó heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế là 1-4 phần tử thế tùy ý được thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy) O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^g và R^h độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl) hoặc R^g và R^h, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 5 đến 6 cạnh;

và mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Cần phải hiểu rằng các tham chiếu trong bản mô tả này đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), và muối của chúng bao gồm hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), ở dạng bazơ tự do, hoặc ở dạng muối của chúng, ví dụ ở dạng muối dược dụng của chúng. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), ở dạng bazơ tự do. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), và muối của chúng. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), và muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng, của chúng, là các chất điều biến STING. Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc điều trị bệnh. Sáng chế đề cập cụ thể đến việc sử dụng hợp chất có

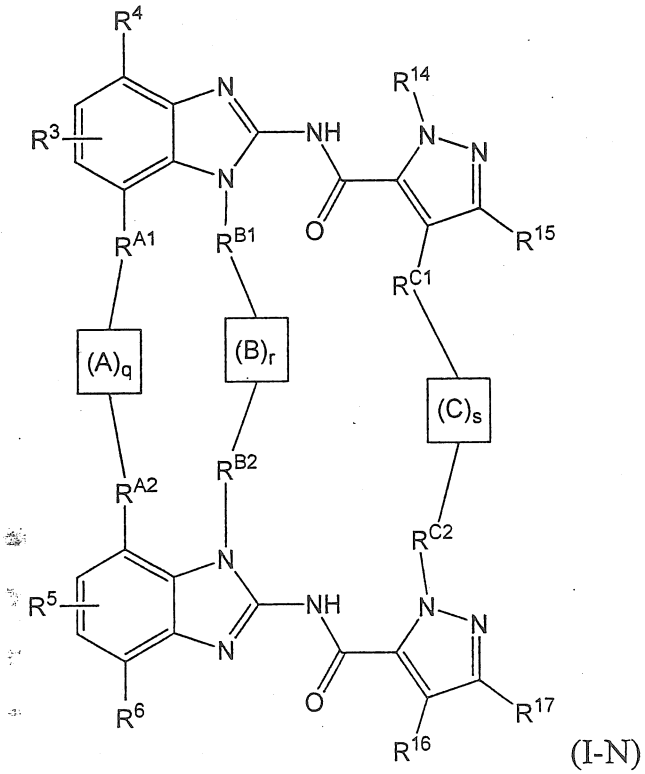
công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của nó, làm hoạt chất trị liệu để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian STING, cụ thể là để sử dụng trong điều trị bệnh qua trung gian là chủ vận hoặc đối kháng của STING. Sáng chế cũng đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian STING, ví dụ bệnh và rối loạn được đề cập trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều biến STING, phương pháp mà bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối, particularly đặc biệt là muối dược dụng chủa chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING bao gồm sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu hợp chất có công thức (I-N), (I) hoặc (I-P) hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của chúng cho người cần điều trị. Bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING bao gồm bệnh viêm, bệnh dị ứng và tự miễn dịch, bệnh lây nhiễm và hội chứng tiền ung thư. Ngoài ra, các chất điều biến STING có thể hữu dụng làm dược phẩm gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng, của chúng và tá dược dược dụng. Sáng chế ngoài ra đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING, trong đó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng, của nó và tá dược dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

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



(I-N)

trong đó:

q là 0 hoặc 1;

r là 0 hoặc 1;

s là 0 hoặc 1;

trong đó q + r + s = 1 hoặc 2;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -N$(R^f)COR^b$, -N$(R^g)SO_2$(C_1-C_4alkyl)-N$(R^e)(R^f)$, -N$(R^g)CO$(C_1-C_4alkyl)-N$(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-, -N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -CON$(R^e)(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế

bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -C_1-C_4alkyl-(C_1-C_4alkoxy) và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 0, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là H, C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, halo(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, -R^c, -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$;

nếu s là 0, thì R^{C1} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl và R^{C2} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó nhóm C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$;

nếu q là 1, thì mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là -CH_2-, -NR^e-, hoặc -O-, và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó A là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$, và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_1-C_4alkoxy)-,

-(C_1-C_4alkoxyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkoxyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$ và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 1, thì R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó B là liên kết hoặc B là -halo(C_1-C_{10}alkyl)-, -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4

đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C_1-C_4alkyl)- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy) O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu s là 1, thì mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó C là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được

thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -CON(R^d)(R^f), hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -CON(R^d)(R^f), và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H, COOH hoặc -CO_2(R^e);

mỗi R^4 và R^6 độc lập được chọn từ H, halogen, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_6alkoxy)-, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)CO$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c,

-SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-,

-(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

R^{14} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c,

-$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$;

R^{16} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^{15} và R^{17} độc lập là H, xyclopropyl, hoặc C_1-C_4alkyl;

R^a là H, -R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, hoặc -$SO_2NR^cR^d$;

mỗi R^b độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-N(R^e)(R^f), -(C_1-C_4alkyl)-O-CO(C_1-C_4alkyl), hoặc -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl);

mỗi R^c độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$,-(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-N(R^e)(R^f), -(C_1-C_4alkyl)-O-CO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl), C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, -(C_1-C_4alkyl)NH_2, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^e độc lập là H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -CO_2(C_1-C_4alkyl),

-(C_1-C_4alkyl)NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, -CO-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế),

trong đó heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế là 1-4 phần tử thế tùy ý được thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy) O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

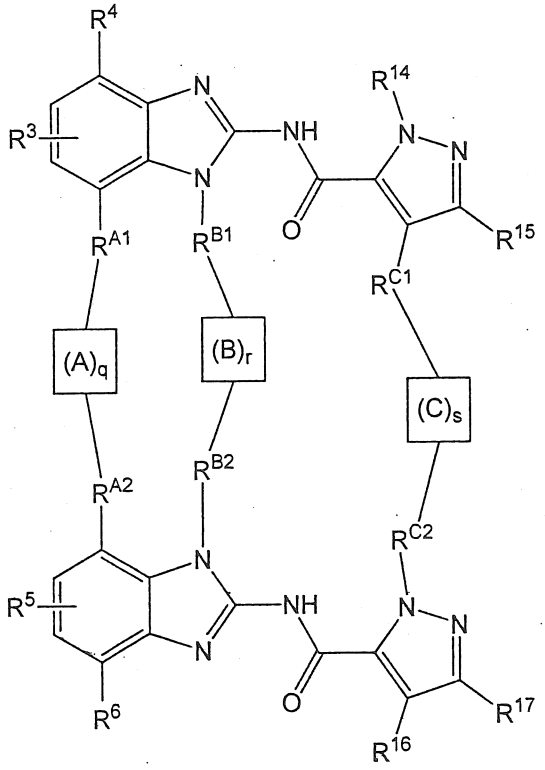
mỗi R^g và R^h độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl) hoặc R^g và R^h, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 5 đến 6 cạnh;

và mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-P):



(I-P)

trong đó:

q là 0 hoặc 1;

r là 0 hoặc 1;

s là 0 hoặc 1;

trong đó q + r + s = 1 hoặc 2;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, -CO_2R^f, -N$(R^f)COR^b$, -N$(R^g)SO_2$(C_1-C_4alkyl)-N$(R^e)(R^f)$, -N$(R^g)CO$(C_1-C_4alkyl)-N$(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-, -N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -CON$(R^e)(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, hoặc C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 0, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là H, C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, halo(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, $-R^c$, -OH, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, và $-NR^dSO_2R^c$;

nếu s là 0, thì R^{C1} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl và R^{C2} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó nhóm C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, và $-OCONR^cR^d$;

nếu q là 1, thì mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2-$, $-NR^e-$, hoặc -O-, và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó A là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, và $-NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_1-C_4alkoxy)-,
-(C_1-C_4alkoxyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkoxyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$ và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 1, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó B là liên kết hoặc B là -halo(C_1-C_{10}alkyl)-, -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C_1-C_4alkyl)- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,
–O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c,

-SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -OCO NR^cR^d,

-NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-,

-(C_2-C_4alkoxy) O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu s là 1, thì mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó C là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần

tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -CON(R^d)(R^f), hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -CON(R^d)(R^f), và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H, COOH hoặc -CO_2(R^c);

mỗi R^4 và R^6 độc lập được chọn từ H, halogen, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_6alkoxy)-, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO_2R^c, -N(R^g)SO_2(C_1-C_2alkyl)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(C_1-C_2alkyl)-N(R^h)(R^f), (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$,

phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, và $-CO_2R^d$;

R^{14} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, và $-OCONR^cR^d$;

R^{16} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^{15} và R^{17} độc lập là H, xyclopropyl, hoặc C_1-C_4alkyl;

R^a là H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^cR^d$;

mỗi R^b độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-$N(R^e)(R^f)$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$CO(C_1$-C_4alkyl), hoặc -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl);

mỗi R^c độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$,-(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-$N(R^e)(R^f)$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$CO(C_1$-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl), C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl -C_1-C_4alkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl -C_1-C_4alkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, -(C_1-C_4alkyl)NH_2, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^e độc lập là H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -CO_2(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, -CO-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế),

trong đó heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế là 1-4 phần tử thế tùy ý được thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy) O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

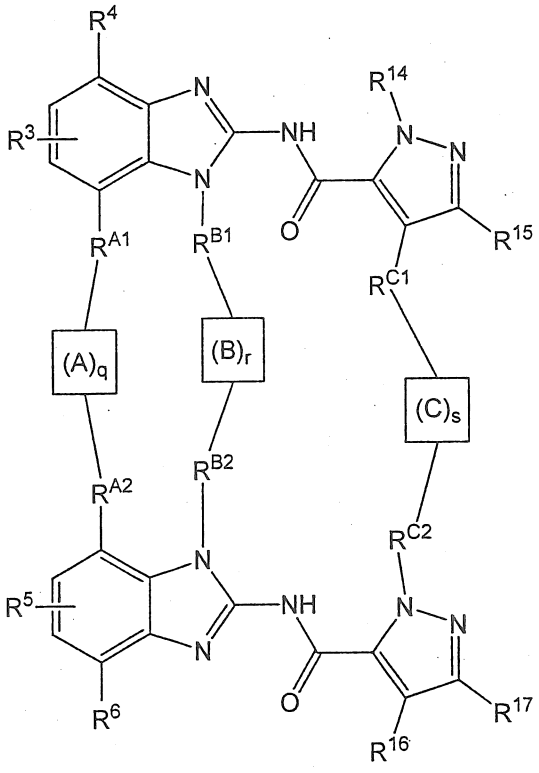
mỗi R^g và R^h độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl) hoặc R^g và R^h, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 5 đến 6 cạnh;

và mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

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



(I)

trong đó:

q là 0 hoặc 1;

r là 0 hoặc 1;

s là 0 hoặc 1;

trong đó q + r + s = 1 hoặc 2;

nếu q là 0, thì mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, halogen, hydroxy, -N(R^e)(R^f), -CO_2R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO_2(C_1-C_4alkyl)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(C_1-C_4alkyl)-N(R^h)(R^f),

(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến

4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_1-C_4alkoxy-, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), -CON(R^e)(R^f), phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 0, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là H, C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, halo(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$;

nếu s là 0, thì R^{C1} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl và R^{C2} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó nhóm C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$;

nếu q là 1, thì mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là -CH_2-, -NR^e-, hoặc -O-, và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó A là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4

đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu r là 1, thì mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó B là liên kết hoặc B là -halo(C_1-C_{10}alkyl)-, -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

-C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C_1-C_4alkyl)- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c,

-$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c,

-NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

nếu s là 1, thì mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó C là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế,

-C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d,

-$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$,

-$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -$CON(R^d)(R^f)$, hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -$CON(R^d)(R^f)$, và nhò còn lại trong số R^3 và R^5 là H hoặc -$CO_2(R^c)$;

mỗi R^4 và R^6 độc lập được chọn từ H, halogen, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_6alkoxy)-, hydroxy, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$,

$-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_2alkyl)-N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_2alkyl)-N(R^h)(R^f)$, ($C_1-C_6$alkyl) tùy ý được thế, ($C_1-C_6$alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, và $-CO_2R^d$;

R^{14} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, và $-OCONR^cR^d$;

R^{16} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^{15} và R^{17} độc lập là H, xyclopropyl, hoặc C_1-C_4alkyl;

R^a là H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, hoặc $-SO_2NR^cR^d$;

mỗi R^b độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), $-(C_1-C_4alkyl)-OH$, $-(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl)$, $-(C_1-C_4alkyl)-N(R^e)(R^f)$, $-(C_1-C_4alkyl)-O-CO(C_1-C_4alkyl)$, hoặc $-(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl)$;

mỗi R^c độc lập là C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-OH, -(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-N(R^e)(R^f), -(C_1-C_4alkyl)-O-CO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-CO-O-(C_1-C_4alkyl), C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế -C_1-C_4alkyl-C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

mỗi R^e độc lập là H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -CO_2(C_1-C_4alkyl), -CO-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế), -CO(C_1-C_4alkyl)-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế),

trong đó heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế là 1-4 phần tử thế tùy ý được thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-,

(C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$, và $-CO_2R^d$;

mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

mỗi R^g và R^h độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl) hoặc R^g và R^h, cùng với nguyên tử hoặc các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng có 5 đến 6 cạnh;

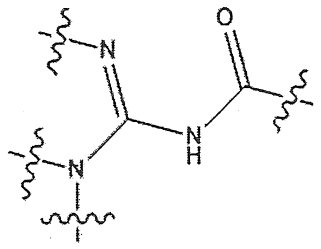
hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

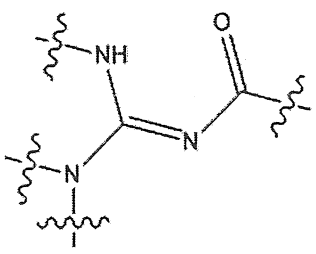
Định nghĩa khác đối với nhóm thế và nhóm khác có công thức (I-N), (I) hoặc công thức (I-P) được đề cập trong toàn bộ bản mô tả mô tả cụ thể từng loại hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này một cách riêng rẽ cũng như nhóm chứa một hoặc nhiều loại hợp chất. Phạm vi của sáng chế bao gồm sự kết hợp bất kỳ của định nghĩa nhóm thế và nhóm này. Hợp chất theo sáng chế là chỉ những hợp chất mà được dự tính là "bền vững hóa học" như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến khác bao gồm dạng iôn lưỡng tính hoặc dạng đồng phân. Tất cả dạng chất hỗn biến (bao gồm dạng iôn lưỡng tính) và đồng phân của công thức và hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

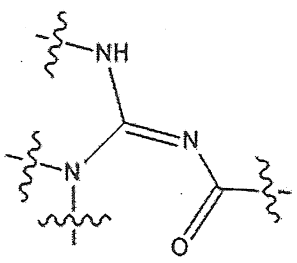
Như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất hỗn biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, công thức (A), công thức (B) và/hoặc công thức (C) hoặc dạng iôn lưỡng tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, công thức (D) hoặc công thức (E).



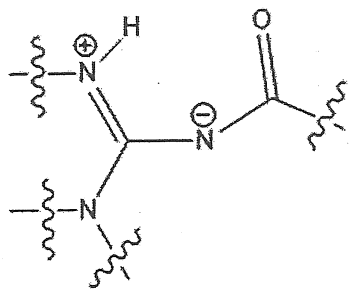
Formula (A)



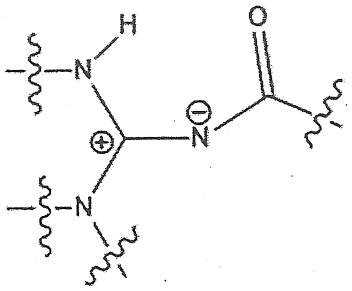
Công thức



Công thức (C)



Công thức (D)



Công thức (E)

Tên hóa học được đề xuất cho hợp chất trung gian và/hoặc hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể chỉ sự trình bày bất kỳ của các trình bày chất hỗn biến của hợp chất đó (trong một số trường hợp, tên khác này được đề cập cùng với thí nghiệm). Cần phải hiểu rằng phần mô tả bất kỳ liên quan đến hợp chất được đặt tên (hợp chất trung gian hoặc hợp chất theo sáng chế) hoặc hợp chất được mô tả cấu trúc (hợp chất trung gian hoặc hợp chất theo sáng chế) là bao gồm tất cả dạng chất hỗn biến bao gồm dạng iôn lưỡng tính của hợp chất đó và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" chỉ nhóm hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon quy định. Thuật ngữ "C_1-C_4alkyl" chỉ gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl, pentyl và hexyl.

Nếu thuật ngữ thế như "alkyl" được sử dụng kết hợp với thuật ngữ thế khác, ví dụ như trong "hydroxy(C_1-C_4alkyl)", thì thuật ngữ thế liên kết (ví dụ, alkyl) là bao gồm gốc hai hóa trị, trong đó điểm gắn kết là thông qua phần tử thế liên kết. Ví dụ về nhóm "hydroxy(C_1-C_4alkyl)" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymetyl, hydroxyetyl, và hydroxyisopropyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "halo(alkyl)" chỉ nhóm hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon quy định và một hoặc nhiều (lên đến 2n+1) nguyên tử halogen. Ví dụ, thuật ngữ "halo(C_1-C_4alkyl)" chỉ nhóm có một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của gốc alkyl có chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm "halo(C_1-C_4alkyl)" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-CF_3$ (triflometyl), $-CCl_3$ (triclometyl), 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và hexafloisopropyl.

"Alkenyl" chỉ nhóm hydrocarbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng có số lượng nguyên tử cacbon quy định và ít nhất 1 và lên đến 3 liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ gồm có ethynyl và propynyl.

"Alkenyl" chỉ nhóm hydrocarbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng có số lượng nguyên tử cacbon quy định và ít nhất 1 và lên đến 3 liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ gồm có ethynyl và propynyl.

"Alkoxy-" hoặc "(alkyl)oxy-" chỉ nhóm "alkyl-oxy-", có chứa gốc alkyl, có số lượng nguyên tử cacbon quy định, được gắn vào thông qua nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ, thuật ngữ "C_1-C_4alkoxy-" chỉ gốc hydrocarbon no, mạch nhánh hoặc thẳng có ít nhất 1 và lên đến 4 nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ về nhóm "C_1-C_4alkoxy-" hoặc "(C_1-C_4alkyl)oxy-" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, và *t*-butoxy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "halo(alkyl)" chỉ nhóm hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon quy định và một hoặc nhiều (lên đến 2n+1) nguyên tử halogen. Ví dụ, thuật ngữ "halo(C_1-C_4alkoxy)-" chỉ nhóm "haloalkyl-oxy-", chứa gốc "halo(C_1-C_4alkyl)" được gắn vào thông qua nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ về nhóm "halo(C_1-C_4alkoxy)-" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -$OCHF_2$ (diflometoxy), -OCF_3 (triflometoxy), -OCH_2CF_3 (trifloetoxy), và -$OCH(CF_3)_2$ (hexafloisopropoxy).

Nhóm hoặc gốc carboxyclic là nhóm hoặc gốc vòng trong đó cạnh vòng là nguyên tử cacbon, mà có thể là no, không no từng phần (không thơm) hoặc không no hoàn toàn (thơm).

"Xycloalkyl" chỉ nhóm vòng hydrocarbon no, không thơm chứa số nguyên tử cacbon xác định trong vòng. Ví dụ, thuật ngữ "C_3-C_6xycloalkyl" chỉ nhóm vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon vòng. Ví dụ về nhóm "C_3-C_6xycloalkyl" bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Nhóm hoặc gốc dị vòng là nhóm hoặc gốc vòng có nguyên tử của ít nhất 2 nguyên tố làm cạnh vòng, mà nhóm hoặc gốc vòng có thể là no, không no từng phần (không thơm) hoặc không no hoàn toàn (thơm).

"Nguyên tử khác loại" chỉ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy, ví dụ nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy.

"Heteroxycloalkyl" chỉ nhóm đơn vòng hoặc 2 vòng không thơm chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng và chứa 1 hoặc nhiều (thường là 1 hoặc 2) cạnh vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Điểm gắn kết của nhóm heteroxycloalkyl có thể là bằng nguyên tử nitơ hoặc cacbon thích hợp bất kỳ.

Ví dụ về nhóm "heteroxycloalkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aziridinyl, thiiranyl, oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 1,3-dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,4-oxathiolanyl, 1,4-oxathianyl, 1,4-dithianyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và hexahydro-1*H*-1,4-diazepinyl.

Ví dụ về nhóm "heteroxycloalkyl có 4 cạnh" gồm có oxetanyl, thietanyl và azetidinyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh" chỉ nhóm đơn vòng, no, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, mà bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Ví dụ minh họa về heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, và thiomorpholinyl.

"Heteroaryl" chỉ nhóm đơn vòng hoặc 2 vòng thơm chứa 5 đến 10 nguyên tử vòng, gồm có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó ít nhất một phần của nhóm là thơm. Ví dụ, thuật ngữ này bao gồm nhóm heteroxyclic-aryl 2 vòng chứa vòng phenyl dung hợp với gốc dị vòng hoặc gốc vòng heteroaryl dung hợp với gốc carboxyclic. Điểm gắn kết của nhóm heteroaryl có thể bằng nguyên tử nitơ hoặc cacbon thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh" chỉ nhóm đơn vòng thơm chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh được lựa chọn chứa 1 nguyên tử khác loại vòng nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và tùy ý chứa thêm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nitơ. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh được lựa chọn chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nitơ ring. Ví dụ về nhóm heteroaryl có 5 cạnh gồm có furyl (furanyl), thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,

thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, và oxadiazolyl. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh được lựa chọn gồm có pyridinyl (pyridyl), pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl và triazinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl có 9 đến 10 cạnh" chỉ nhóm 2 vòng thơm chứa 9 hoặc 10 nguyên tử vòng, bao gồm 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl có 9 cạnh (6,5- heteroaryl được dung hợp) gồm có benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, indolinyl (dihydroindolyl), isoindolyl, isoindolinyl, indazolyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, purinyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, triazolopyridinyl và 1,3-benzodioxolyl.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có 10 cạnh (6,6-heteroaryl được dung hợp) gồm có quinolinyl (quinolyl), isoquinolyl, phthalazinyl, naphthridinyl (1,5-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl), quinazolinyl, quinoxalinyl, 4H-quinolizinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl (tetrahydroquinolinyl), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl (tetrahydroisoquinolinyl), xinnolinyl, pteridinyl, và 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxinyl.

Thuật ngữ "halogen" và "halo" chỉ gốc halogen, ví dụ, phần tử thế flo, clo, brom, hoặc iot.

"Oxo" chỉ gốc oxy liên kết đôi; ví dụ, nếu được gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon tạo thành gốc carbonyl (C=O).

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" có nghĩa là gốc -OH.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "xyano" chỉ nhóm nitril, -C≡N.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là nhóm (như nhóm alkyl, xycloalkyl, alkoxy, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl) hoặc vòng hoặc gốc có thể không được thế hoặc nhóm, vòng hoặc gốc có thể được thế bằng 1 hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa trong các định nghĩa về nhóm thế (A, R^3, v.v) được đề xuất trong bản mô tả này. Trong trường hợp nhóm có thể được lựa chọn từ các nhóm khác, nhóm được lựa chọn có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là khi nhiều hơn 1 phần tử thế được chọn từ các phần tử thế có thể có, thì các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "dược dụng" chỉ các hợp chất, vật liệu, thành phần, và dạng bào chế mà, trong phạm vi phán định thích hợp về mặt y tế, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với

mô của người và động vật mà không tạo ra độc tính quá mức, sự kích ứng hoặc các vấn đề khác hoặc biến chứng, tương ứng với tỷ lệ giữa lợi ích/nguy cơ hợp lý.

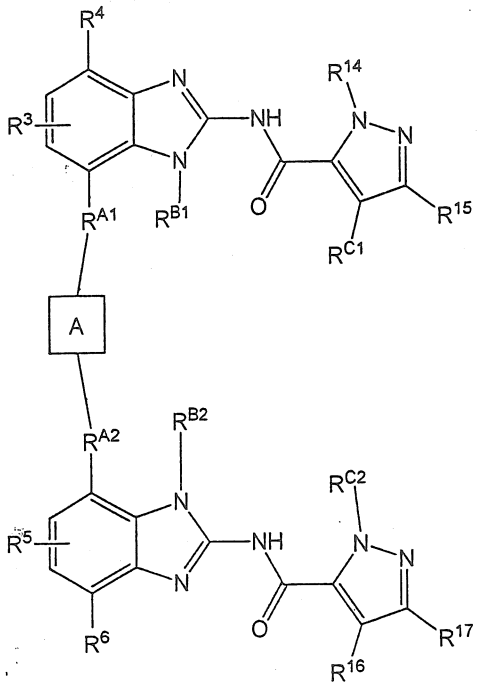
Trong bản mô tả này, thuật ngữ "hợp chất (các) theo sáng chế" hoặc "hợp chất (các) theo sáng chế này" có nghĩa là hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P), như được định nghĩa trong bản mô tả này, ở dạng bất kỳ, cụ thể là, dạng chất hỗn biến bất kỳ, dạng đồng phân bất kỳ, dạng muối hoặc không phải muối bất kỳ (ví dụ, dưới dạng bazơ hoặc axit tự do, hoặc dưới dạng muối, đặc biệt là muối dược dụng của chúng), và dạng vật lý bất kỳ của chúng (ví dụ, bao gồm dạng không rắn (ví dụ, dạng lỏng hoặc bán rắn), và dạng rắn (ví dụ dạng tinh thể hoặc vô định hình, dạng đa hình, dạng solvat, bao gồm dạng hydrat (ví dụ mono-, di- và hemi- hydrat)), và hỗn hợp của các dạng khác nhau.

Do đó, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), như được định nghĩa trong bản mô tả này, ở dạng muối hoặc không muối bất kỳ và dạng vật lý bất kỳ của chúng, và hỗn hợp của các dạng khác nhau. Mặc dù các dạng này được bao gồm trong sáng chế, cần hiểu rằng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), như được định nghĩa trong bản mô tả này, ở dạng muối hoặc không muối bất kỳ, và dạng vật lý bất kỳ của chúng, có thể có các mức độ khác nhau về hoạt tính, độ sinh khả dụng khác nhau nhau và đặc tính xử lý đối với mục đích bào chế khác nhau.

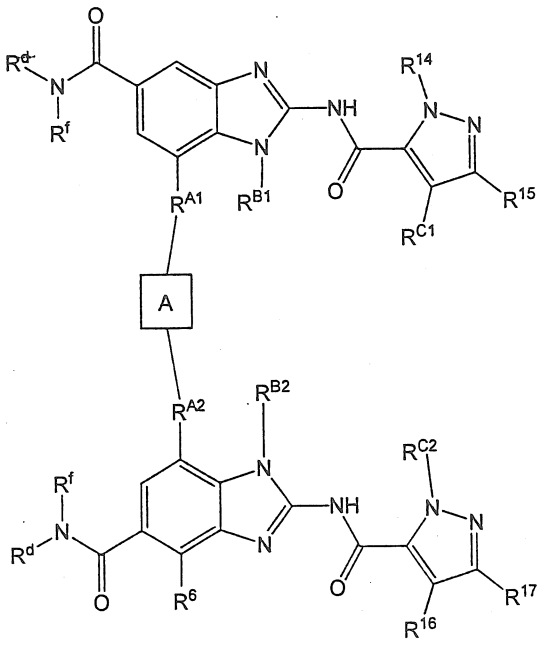
Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, mỗi R^3 và R^5 độc lập là $-CON(R^d)(R^f)$, hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là $-CON(R^d)(R^f)$, và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H hoặc $-CO_2(R^c)$. Theo một phương án, mỗi R^3 và R^5 độc lập là $-CON(R^d)(R^f)$. Theo một phương án khác, 1 trong số R^3 và R^5 là $-CON(R^d)(R^f)$ và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H. Theo một phương án cụ thể, mỗi R^3 và R^5 là $-CONH_2$.

Cần hiểu rằng nếu q là 0, thì A không có mặt và R^{A1} và R^{A2} không liên kết. Tương tự, cần hiểu rằng nếu r là 0 thì B không có mặt và R^{B1} và R^{B2} không liên kết. Tương tự, cần hiểu rằng nếu s là 0, thì C không có mặt và R^{C1} và R^{C2} không liên kết.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 1, r là 0 và s là 0 (q+r+s=1) và hợp chất có công thức (I-A) hoặc (I-a):

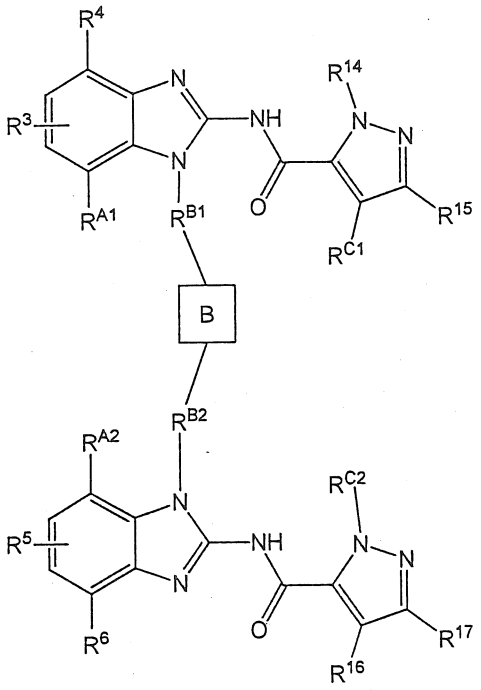


(I-A)

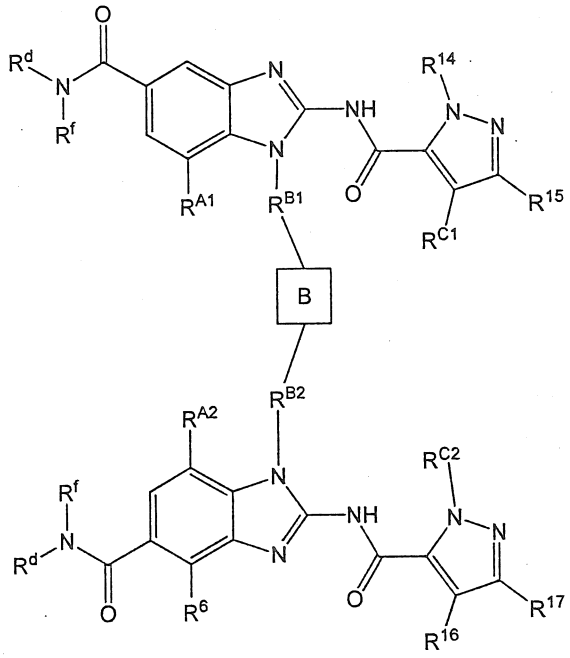


(I-a)

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0, r là 1 và s là 0 (q+r+s=1) và hợp chất có công thức (I-B) hoặc (I-b):

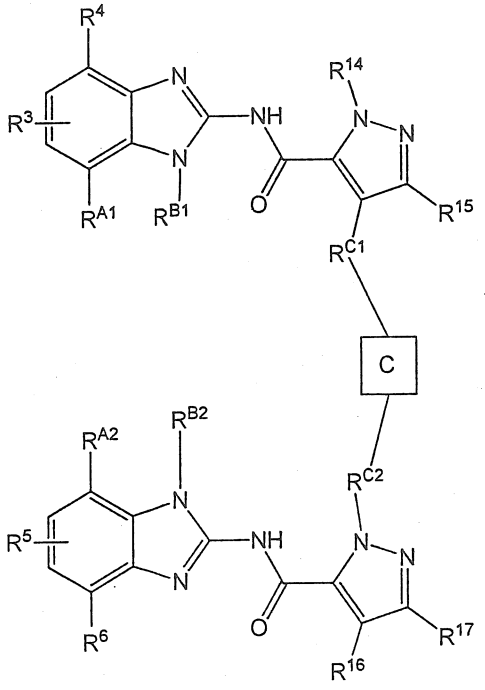


(I-B)

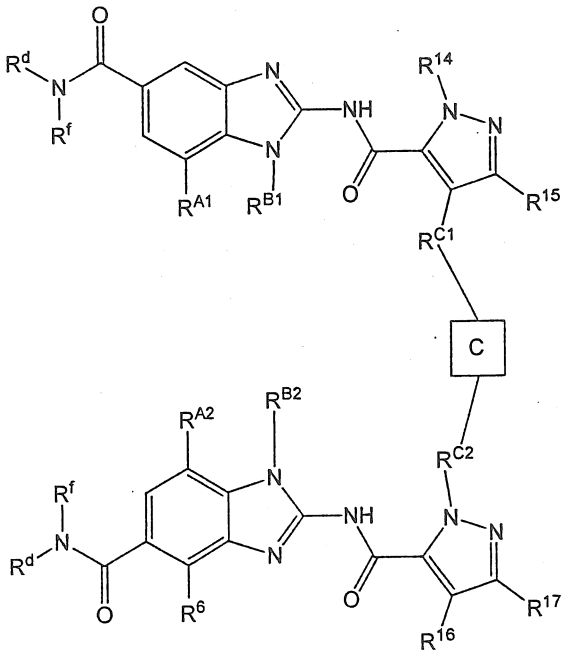


(I-b)

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0, r là 0 và s là 1 (q+r+s=1) và hợp chất có công thức (I-C) hoặc (I-c):

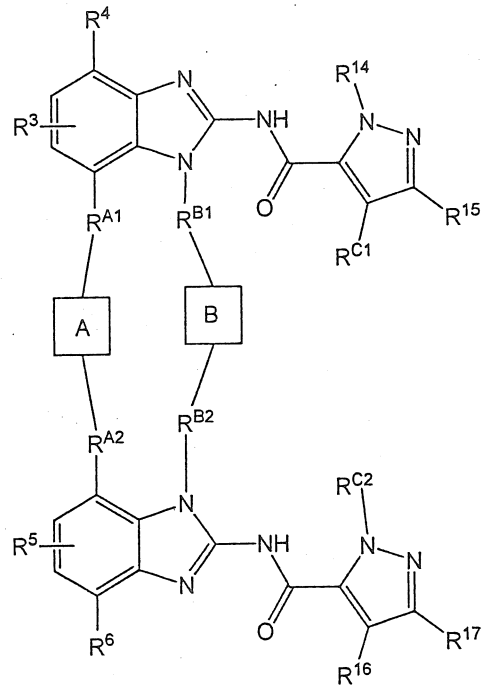


(I-C)

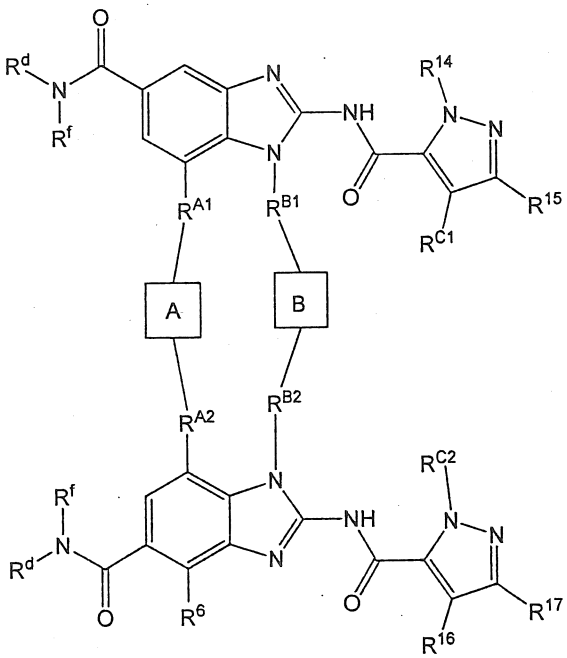


(I-c)

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 1, r là 1 và s là 0 (q+r+s=2) và hợp chất có công thức (I-AB) hoặc (I-ab):

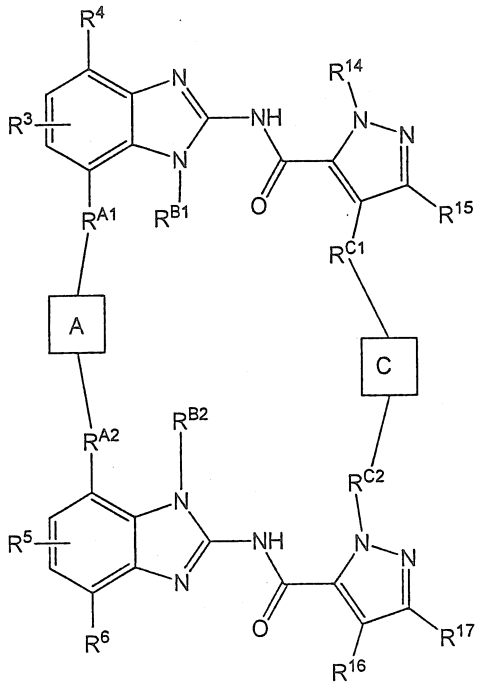


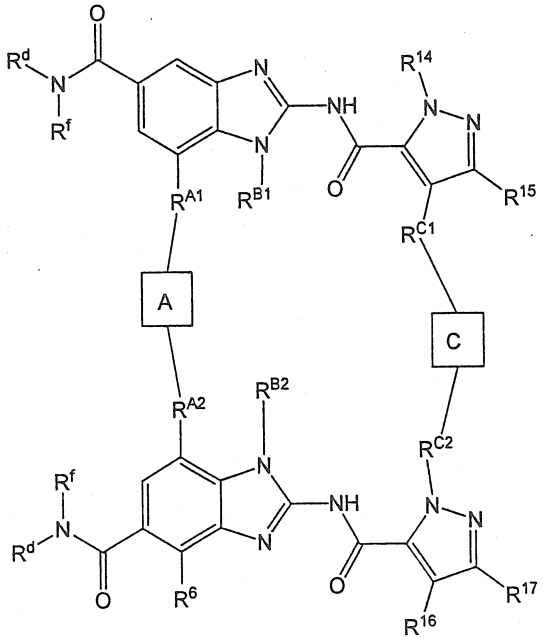
(I-AB)



(I-ab)

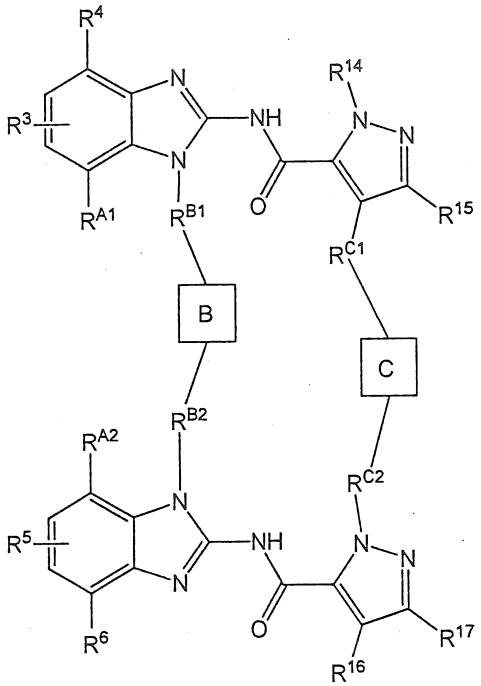
Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 1, r là 0 và s là 1 (q+r+s=2) và hợp chất có công thức (I-AC) hoặc (I-ac):

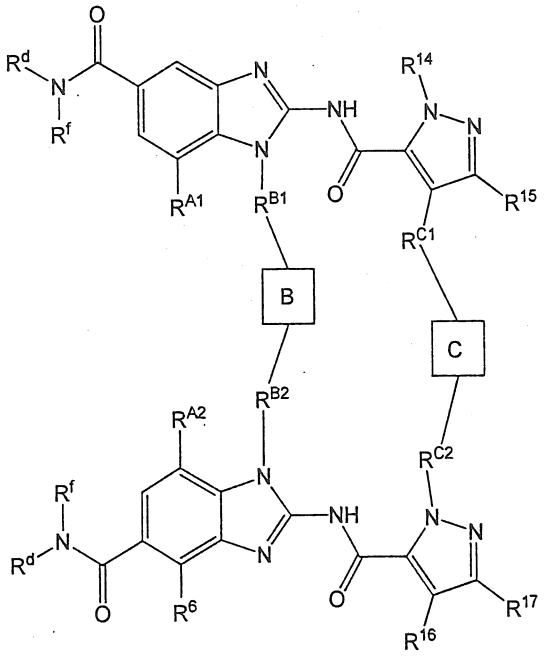




(I-AC) (I-ac)

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0, r là 1 và s là 1 (q+r+s=2) và hợp chất có công thức (I-BC) hoặc (I-bc):





(I-BC) (I-bc)

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, halogen, hydroxy, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$,

-$N(R^g)SO_2(C_1$-C_4alkyl)-$N(R^e)(R^f)$, -$N(R^g)CO(C_1$-C_4alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, C_1-C_4alkoxy-, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -$CON(R^e)(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-,
và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -$N(R^e)(R^f)$,
-CO_2R^f, -$N(R^f)COR^b$, -$N(R^g)SO_2(C_1$-C_4alkyl)-$N(R^e)(R^f)$, -$N(R^g)CO(C_1$-C_4alkyl)-$N(R^h)(R^f)$,
(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, -$CON(R^e)(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen,

hydroxy, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-,-(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-,-(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl), hydroxy(C_1-C_4alkyl)-, amino(C_1-C_4alkyl)-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy(C_2-C_4alkoxy)-, amino(C_2-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_2-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_2-C_4alkoxy)-, heteroxycloalkyl có 6 cạnh-(C_1-C_4alkyl)-, phenyl(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)OCONH(C_1-C_4alkyl)-, hydroxy(C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkyl), amino(C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CONH-, amino(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, hydroxy(C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, hydroxy(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, HO_2C(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)OCO(C_1-C_4alkoxy)-, H_2NCO(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)HNCO(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)NCO(C_1-C_4alkoxy)-, và -$NHSO_2$(C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, hydroxy, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl), hydroxy(C_1-C_4alkyl)-, amino(C_1-C_4alkyl)-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(OH)$_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino(C_2-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_2-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_2-C_4alkoxy)-,

heteroxycloalkyl có 6 cạnh-(C_1-C_4alkyl)-, phenyl(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)OCONH(C_1-C_4alkyl)-, hydroxy(C_1-C_4alkyl)amino-, -amino(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -amino(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4alkyl), amino(C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CONH-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CONH-, amino(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, (C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, hydroxy(C_1-C_4alkyl)CONH-, -NHCO(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -NHCO(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, hydroxy(C_1-C_4alkyl)CON(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)NCO(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)NCO(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, HO_2C(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)OCO(C_1-C_4alkoxy)-, H_2NCO(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)HNCO(C_1-C_4alkoxy)-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)NCO(C_1-C_4alkoxy)-, và -$NHSO_2$(C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl)oxy- hoặc hydroxy(C_2-C_6alkyl)oxy-. Theo một phương án, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl)oxy-, hydroxy(C_2-C_6alkyl)oxy-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$. Theo một phương án, q là 0 và mỗi R^{A1} và R^{A2} là H. Theo phương án được lựa chọn, q là 0 và R^{A1} và R^{A2} độc lập được lựa chọn từ H, -$OCH_2CH_2CH_2OH$ và -OCH_3.

Theo một phương án, q là 0 và mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxyl, -N(R^e)(R^f), -COOH, phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, và mỗi R^e độc lập được chọn từ H, C_1-C_4alkyl, -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, q là 0 và mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi

phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, –O-P(O)(OH)$_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, -N(R^e)(R^f), C_1-C_4alkoxyl, phenyl, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nitơ hoặc oxy làm cạnh vòng, và mỗi R^e được chọn từ H, C_1-C_4alkyl, -(C_1-C_4alkyl)NH_2, hoặc -(C_1-C_4alkyl)C_1-C_4alkoxy.

Theo một phương án, q là 0 và ít nhất một trong số R^{A2} hoặc R^{A1} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -N(R^e)(R^f), tetrahydropyran, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidyl và morpholinyl và mỗi R^e độc lập được chọn từ H, C_1-C_4alkyl, -(C_1-C_4alkyl)NH_2, hoặc -(C_1-C_4alkyl)C_1-C_4alkoxy.

Theo một phương án, q là 0 và ít nhất một trong số R^{A2} hoặc R^{A1} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ tetrahydropyran, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidyl và morpholinyl, và mỗi R^e độc lập được chọn từ H hoặc C_1-C_4alkyl.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, r là 0 và mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là H, C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, halo(C_1-C_6alkyl), C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, hoặc heteroaryl có 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, -R^c, -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$.

Theo một phương án, r là 0 và mỗi R^{B1} và R^{B2} là H.

Theo một phương án khác, r là 0 và mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là H, C_1-C_6alkyl tùy ý được thế, halo(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, C_2-C_6alkenyl tùy ý được thế, C_2-C_6alkynyl tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 9 cạnh tùy ý được thế.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, s là 0 và R^{C1} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl và R^{C2} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó nhóm C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, nếu s là 0, thì mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl. Theo một phương án khác, nếu s là 0, thì R^{C1} là C_1-C_3alkyl, cụ thể là metyl. Theo một phương án khác, nếu s là 0, thì R^{C2} là C_1-C_3alkyl, cụ thể là metyl hoặc etyl. Theo phương án được lựa chọn, nếu s là 0, thì R^{C2} là etyl.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 1 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là -CH_2-, -NR^e-, hoặc -O-, và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó A là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -CO

NR^cR^d, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, và $-NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, q là 1 và mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2$-, $-NR^e$-, hoặc -O-, và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó A là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-

$P(O)(R_IR_{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, và $-NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của $-C_1$-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, $-C_1$-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, $-C_1$-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc $-C_1$-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy,–O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^IR^{II})_2$,

amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án, q là 1 và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết có 4 đến 8 cạnh. Theo một phương án khác, q là 1 và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết có 4 đến 6 cạnh. Vẫn theo một phương án khác, q là 1 và A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm liên kết có 5 cạnh.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2$-, $-NR^e$-, hoặc -O-, và A là nhóm $-C_2$-C_{10}alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2$-C_{10}alkyl-, $-C_2$-C_{10}alkenyl-, $-C_2$-C_{10}alkynyl-, $-C_1$-C_4alkyl-O-C_1-C_4alkyl-, hoặc $-C_1$-C_4alkyl-NR^a-C_1-C_4alkyl- không được thế, nhóm $-C_2$-C_{10}alkyl- được thế này được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2$-, $-NR^e$-, hoặc -O-, và A là nhóm $-C_2$-C_{10}alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2$-C_{10}alkyl-, $-C_2$-C_{10}alkenyl-, $-C_2$-C_{10}alkynyl-, $-C_1$-C_4alkyl-O-C_1-C_4alkyl-, hoặc $-C_1$-C_4alkyl-NR^a-C_1-C_4alkyl- không được thế, nhóm $-C_2$-C_{10}alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-

$P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2-$, $-NR^e-$, hoặc -O-, và A là nhóm -C_2-C_8alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_8alkyl-, -C_2-C_8alkenyl-, -C_2-C_8alkynyl-, -C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl-, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, nhóm -C_2-C_8alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2-$, $-NR^e-$, hoặc -O-, và A là nhóm -C_2-C_8alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_8alkyl-, -C_2-C_8alkenyl-, -C_2-C_8alkynyl-, -C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl-, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, nhóm -C_2-C_8alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2-$, $-NR^e-$, hoặc -O-, và A là nhóm -C_2-C_6alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_6alkyl-, -C_2-C_6alkenyl-, -C_2-C_6alkynyl-, -C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl -, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, nhóm -C_2-C_6alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là $-CH_2-$, $-NR^e-$, hoặc -O-, và A là nhóm -C_2-C_6alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_6alkyl-, -C_2-C_6alkenyl-, -C_2-C_6alkynyl-, -C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl -, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, nhóm -C_2-C_6alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy,$-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-,

(C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} độc lập là -CH_2- hoặc -O-, và A là nhóm -C_2-C_4alkyl-, -C_2-C_4alkenyl-, hoặc -C_2-C_4alkynyl-.

Theo phương án được lựa chọn, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} là -O-, và A là -$CH_2CH_2CH_2$-, trong đó A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm -$OCH_2CH_2CH_2O$-.

Theo một phương án khác, q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} là -O-, và A là -CH_2-phenyl-CH_2-, trong đó A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm -OCH_2-phenyl-CH_2O-. Theo phương án cụ thể, q là 1, A, cùng với R^{A1} và R^{A2}, tạo thành nhóm -OCH_2-phenyl-CH_2O-, trong đó nhóm -OCH_2- được đặt ở vị trí 1, 4 trên gốc vòng phenyl.

Chiều dài của nhóm liên kết được định nghĩa trong bản mô tả này là số nguyên tử thấp nhất trong chuỗi thẳng bao gồm -R^{A1}-A-R^{A2}-và/hoặc-R^{B1}-B-R^{B2}-và/hoặc -R^{C1}-C-R^{C2}-. Ví dụ, nếu B là phenyl tùy ý được thế, thì nhóm liên kết -R^{B1}-B-R^{B2}- có thể là -(CH_2)-phenyl-(CH_2)-. Nhóm liên kết này được được đặc trưng bởi nhóm liên kết có 4 cạnh khi gốc 2 -(CH_2)- được đặt trên nguyên tử cacbon liên kề của vòng phenyl (phenyl được thế 1,2). Theo một phương án khác, nhóm liên kết này được đặc trưng bởi nhóm liên kết có 6 cạnh khi gốc 2 -(CH_2)- được thế ở vị trí para trên vòng phenyl (phenyl được thế 1,4). Cần hiểu rằng nhóm hoặc gốc alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl bất kỳ của A, B hoặc C là nhóm hoặc gốc alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng. Ví dụ nhóm liên kết -R^{B1}-B-R^{B2}-, trong đó B là -C_1-C_{10}alkyl- có thể chứa nhóm liên kết có 8 cạnh có nhóm nhánh (C_1-C_4alkyl) hoặc nhóm nhánh 2-4 (C_1-C_3alkyl), ví dụ nhóm metyl nhánh 4 (nhóm 2 gem-dimetyl) hoặc nhóm metyl nhánh 2.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, r là 1 và mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó B là liên kết hoặc B là -halo(C_1-C_{10}alkyl)-, -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C_1-C_4alkyl)- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh moiety của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, r là 1 và mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó B là liên kết hoặc B là -halo(C_1-C_{10}alkyl)- tùy ý được thế, -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, C_3-C_6xycloalkyl, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

-C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{10}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{10}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C_1-C_4alkyl)- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của C_3-C_6xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-phenyl-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_4alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_4alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_4alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết có 2 đến 6 cạnh. Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo

thành nhóm liên kết có 3 đến 6 cạnh. Vẫn theo phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là $-CH_2-$, và B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm liên kết có 4 đến 5 cạnh.

Theo một phương án, B là liên kết.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là $-CH_2-$, và B là nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl-, $-C_2-C_{10}$alkenyl-, $-C_2-C_{10}$alkynyl-, $-C_1-C_6$alkyl-O-C_1-C_6alkyl-, hoặc $-C_1-C_6$alkyl-$NR^a-C_1-C_6$alkyl- không được thế, nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -NHCO(C_1-C_4alkyl), phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là $-CH_2-$, và B là nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl- được thế hoặc nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl-, $-C_2-C_{10}$alkenyl-, $-C_2-C_{10}$alkynyl-, $-C_1-C_6$alkyl-O-C_1-C_6alkyl-, hoặc $-C_1-C_6$alkyl-$NR^a-C_1-C_6$alkyl- không được thế, nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -NHCO(C_1-C_4alkyl), phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là $-CH_2-$, và B là nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_1-C_{10}$alkyl-, $-C_2-C_{10}$alkenyl-, $-C_2-C_{10}$alkynyl-,

-C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl-, hoặc -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- không được thế, nhóm -C_1-C_{10}alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm -C_1-C_{10}alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_1-C_{10}alkyl-, -C_2-C_{10}alkenyl-, -C_2-C_{10}alkynyl-, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl-, hoặc -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- không được thế, nhóm -C_1-C_{10}alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm - C_1-C_8alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_1-C_8alkyl-, -C_2-C_8alkenyl-, -C_2-C_8alkynyl-, -C_1-C_4alkyl-O-C_1-C_4alkyl-, hoặc -C_1-C_4alkyl-NR^a-C_1-C_4alkyl- không được thế, nhóm -C_1-C_8alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm -C_1-C_8alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_1-C_8alkyl-, -C_2-C_8alkenyl-, -C_2-C_8alkynyl-, -C_1-C_4alkyl-O-C_1-C_4alkyl-, hoặc -C_1-C_4alkyl-NR^a-C_1-C_4alkyl- không được thế, nhóm -C_1-C_8alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm -C_1-C_6alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_1-C_6alkyl-, -C_2-C_6alkenyl-, -C_2-C_6alkynyl-, -C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl-, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, nhóm -C_1-C_6alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm -C_1-C_6alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_1-C_6alkyl-, -C_2-C_6alkenyl-, -C_2-C_6alkynyl-,

-C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl-, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, - nhóm C_1-C_6alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm -C_2-C_4alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_4alkyl-, -C_2-C_4alkenyl-, -C_2-C_4alkynyl-, -C_1alkyl-O-C_1alkyl-, hoặc -C_1alkyl-NR^a-C_1alkyl- group không được thế, nhóm -C_2-C_4alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là nhóm -C_2-C_4alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_4alkyl-, -C_2-C_4alkenyl-, -C_2-C_4alkynyl-, -C_1alkyl-O-C_1alkyl-, hoặc -C_1alkyl-NR^a-C_1alkyl- không được thế, nhóm -C_2-C_4alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo phương án được lựa chọn, r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là -CH=CH-, -CH_2CH_2-, -CH(OH)CH(OH)-, hoặc -$CH_2N(CH_3)CH_2$-. Theo các phương án này, r là 1, B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành nhóm -CH_2CH=$CHCH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-, hoặc -$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2$-. Theo các phương án này, r là 1, B, cùng với R^{B1} và R^{B2}, tạo thành -CH_2CH=$CHCH_2$-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, s là 1 và mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó C là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến

6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c,

-NRdCORc, -NRdSORc, -NRdCO2Rc, và -NRdSO2Rc,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, s là 1 và mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết, trong đó C là -halo(C_1-C_{12}alkyl)-, -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến

6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế,

trong đó gốc alkyl của -C_1-C_{12}alkyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkenyl- tùy ý được thế, -C_2-C_{12}alkynyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-O-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-NR^a-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, halo(C_1-C_4alkyl), -OH, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,-OR^c, -NH_2, -NR^cR^d, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, và -$NR^dSO_2R^c$,

và

gốc C_3-C_6xycloalkyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của -C_1-C_6alkyl-(C_3-C_6xycloalkyl)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-phenyl-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, -C_1-C_6alkyl-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế, hoặc -C_1-C_6alkyl-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-C_1-C_6alkyl- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy,–O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,

amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết có 4-8 cạnh. Theo một phương án khác, s là 1 và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết có 4-6 cạnh. Vẫn theo phương án khác, s là 1 và C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm liên kết có 5 cạnh.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là $-CH_2-$, và C là nhóm $-C_2-C_{10}$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2-C_{10}$alkyl-, $-C_2-C_{10}$alkenyl-, $-C_2-C_{10}$alkynyl-, $-C_1-C_4$alkyl-O-C_1-C_4alkyl-, hoặc $-C_1-C_4$alkyl-$NR^a-C_1-C_4$alkyl- không được thế, nhóm $-C_2-C_{10}$alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là $-CH_2-$, và C là nhóm $-C_2-C_{10}$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2-C_{10}$alkyl-, $-C_2-C_{10}$alkenyl-, $-C_2-C_{10}$alkynyl-, $-C_1-C_4$alkyl-O-C_1-C_4alkyl-, hoặc $-C_1-C_4$alkyl-$NR^a-C_1-C_4$alkyl- không được thế, nhóm $-C_2-C_{10}$alkyl- được thế này được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là $-CH_2-$, và C là nhóm $-C_2-C_8$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2-C_8$alkyl-, $-C_2-C_8$alkenyl-, $-C_2-C_8$alkynyl-, $-C_1-C_2$alkyl-O-C_1-C_2alkyl-, hoặc $-C_1-C_2$alkyl-$NR^a-C_1-C_2$alkyl- không được thế, nhóm $-C_2-C_8$alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là $-CH_2-$, và C là nhóm $-C_2-C_8$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2-C_8$alkyl-, $-C_2-C_8$alkenyl-, $-C_2-C_8$alkynyl-, $-C_1-C_2$alkyl-O-C_1-C_2alkyl-, hoặc $-C_1-C_2$alkyl-$NR^a-C_1-C_2$alkyl- không được thế, nhóm $-C_2-C_8$alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là $-CH_2-$, và C là nhóm $-C_2-C_6$alkyl- được thế hoặc là nhóm $-C_2-C_6$alkyl-, $-C_2-C_6$alkenyl-, $-C_2-C_6$alkynyl-, $-C_1-C_2$alkyl-O-C_1-C_2alkyl -, hoặc $-C_1-C_2$alkyl-$NR^a-C_1-C_2$alkyl- không được thế, nhóm $-C_2-C_6$alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C là nhóm -C_2-C_6alkyl- được thế hoặc là nhóm -C_2-C_6alkyl-, -C_2-C_6alkenyl-, -C_2-C_6alkynyl-, -C_1-C_2alkyl-O-C_1-C_2alkyl -, hoặc -C_1-C_2alkyl-NR^a-C_1-C_2alkyl- không được thế, nhóm -C_2-C_6alkyl- được thế này được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, halo(C_1-C_4alkyl), halo(C_1-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-.

Theo một phương án khác, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C là nhóm -C_2-C_4alkyl-, -C_2-C_4alkenyl-, hoặc -C_2-C_4alkynyl-.

Theo phương án được lựa chọn, s là 1, mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C là -$CH_2CH_2CH_2$-, trong đó C, cùng với R^{C1} và R^{C2}, tạo thành nhóm -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, mỗi R^4 và R^6 độc lập được chọn từ H, halogen, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_6alkoxy)-, hydroxy, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)CO$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -OH, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d,

-CO_2H, -CO_2R^c, -$OCOR^c$, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-,

hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, mỗi R^4 và R^6 độc lập được chọn từ H, halogen, halo(C_1-C_6alkyl), halo(C_1-C_6alkoxy)-, hydroxy, –O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO_2R^c, -$N(R^d)COR^c$, -$N(R^d)SO_2R^c$, -$N(R^g)SO_2$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, -$N(R^g)CO$(C_1-C_2alkyl)-$N(R^h)(R^f)$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế, và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế,

trong đó (C_1-C_6alkyl) của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)amino- tùy ý được thế và (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -OH, –O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, -OR^c, -NH_2, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO_2H, -CO_2R^c, $OCOR^c$, -CO_2H,

-SO_2R^c, -$CONH^2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, -$SO_2NR^cR^d$, -$OCONH_2$, -$OCONR_cR_d$, -$OCONR^cR^d$, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -$NR^dCO_2R^c$, -$NR^dSO_2R^c$, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế và nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, trong đó phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_4alkyl)amino-, (C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl)amino-, C_1-C_4alkyl, halo(C_1-C_4alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-, -COR^d, -$CON(R^d)(R^f)$, và -CO_2R^d.

Theo một phương án, mỗi R^4 và R^6 là H.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, R^{14} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế, trong đó C_1-C_4alkyl tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ -OR^c, -NR^cR^d, -CO_2R^c, -$CONR^cR^d$, -$SO_2NR^cR^d$, và -$OCONR^cR^d$.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, R^{16} là H, halogen, hoặc C_1-C_4alkyl.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, mỗi R^{15} và R^{17} độc lập là H, xyclopropyl, hoặc C_1-C_4alkyl.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, mỗi R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl.

Theo một phương án theo sáng chế, R^{16} là H.

Theo một phương án khác, mỗi R^{14}, R^{15}, và R^{17} độc lập là C_1-C_4alkyl.

Theo một phương án khác, mỗi R^{14}, R^{15}, và R^{17} độc lập là C_1-C_3alkyl, cụ thể là, metyl hoặc etyl. Theo phương án được lựa chọn, R^{14} là etyl.

Theo một phương án khác, mỗi R^{15} và R^{17} là metyl.

Theo một phương án hợp chất theo sáng chế, R^a là H, -R^c, -COR^c, -CO_2H, -CO_2R^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$CONH_2$, -$CONR^cR^d$, -SO_2NH_2, hoặc -$SO_2NR^cR^d$.

Theo một phương án khác, R^a là H, C_1-C_4alkyl, -CO(C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl)-OH, -CO(C_1-C_4alkyl)-O-(C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl)-NH_2, -CO(C_1-C_4alkyl)-NH(C_1-C_4alkyl), hoặc -CO(C_1-C_4alkyl)-N(C_1-C_4alkyl)(C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) trong đó:

trong đó q + r + s = 1 hoặc 2;

q là 0 và R^{A1} và R^{A2} độc lập được chọn từ H, -$OCH_2CH_2CH_2OH$ và -OCH_3; hoặc

q là 1, mỗi R^{A1} và R^{A2} là -O-, và A là -$CH_2CH_2CH_2$-;

r là 0 và mỗi R^{B1} và R^{B2} là H; hoặc

r là 1, mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là -CH_2-, và B là -CH=CH-, -CH_2CH_2-, -CH(OH)CH(OH)-, hoặc -$CH_2N(CH_3)CH_2$-;

s là 0, R^{C1} là metyl và R^{C2} là etyl; hoặc

mỗi s là 1, R^{C1} và R^{C2} độc lập là -CH_2-, và C là -$CH_2CH_2CH_2$-;

mỗi R^3 và R^5 là -$CONH_2$;

mỗi R^4 và R^6 là H;

R^{14} là etyl;

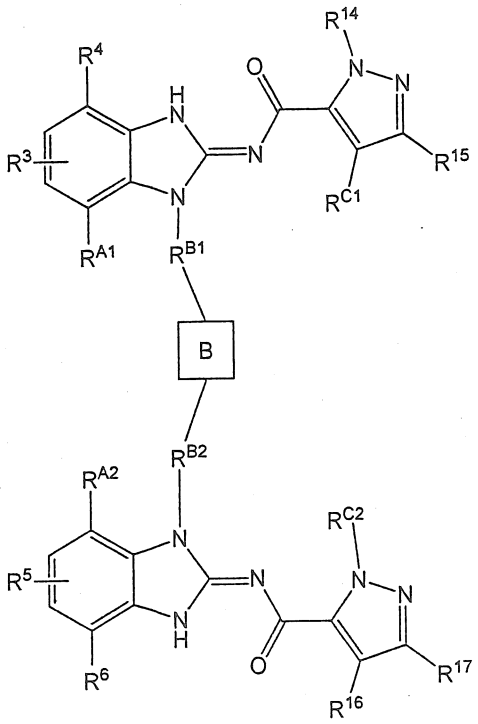
R^{15} là metyl;

R^{16} là H;

R^{17} là metyl;

hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có công thức (I-N-B')



trong đó:

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -CON(R^d)(R^f), hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -CON(R^d)(R^f), và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H, COOH hoặc -CO_2(R^c);

R^c là C_1-C_4alkyl;

mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là –CH_2-;

B là -halo(C_1-C_5alkyl), –C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A2} và R^{A1} độc lập với nhau là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, C_1-C_4alkoxyl, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế; trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-,

(C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, -C_1-C_4alkyl-(C_1-C_4alkoxy) và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^4 và R^6 là H;

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C1} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{16} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

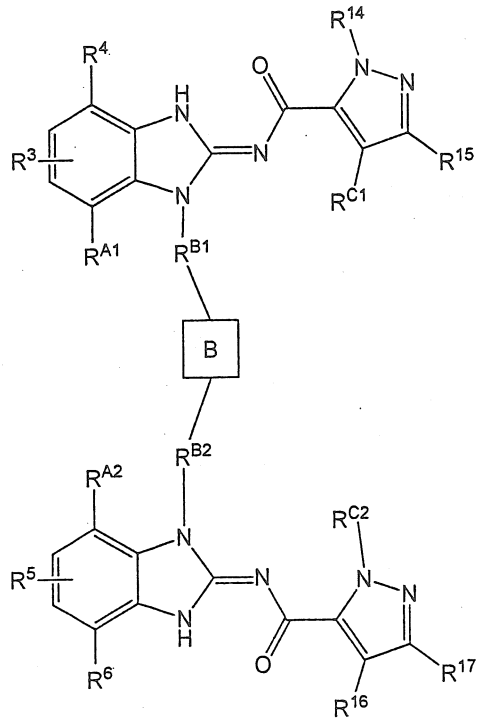
R^{17} là H hoặc C_1-C_4alkyl; và

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có công thức (I-P-B')



trong đó:

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -CON(R^d)(R^f), hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -CON(R^d)(R^f), và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H, COOH hoặc -CO_2(R^c);

R^c là C_1-C_4alkyl;

mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là –CH_2-;

B là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, hydroxyl, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxyl, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế; trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$,

halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^4 và R^6 là H;

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C1} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{16} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

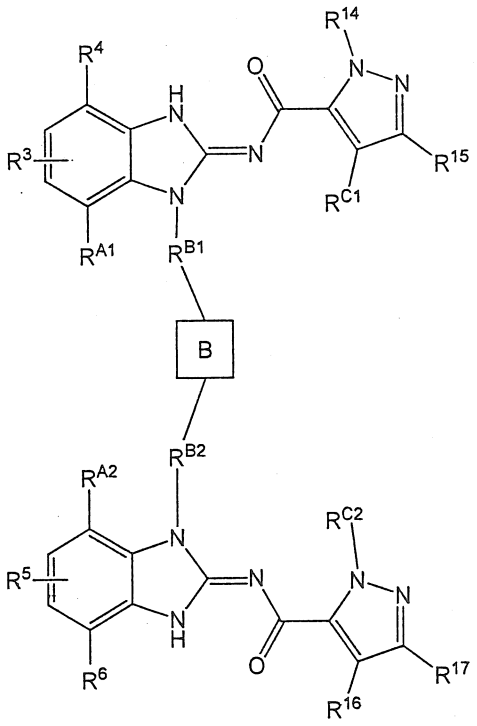
R^{17} là H hoặc C_1-C_4alkyl; và

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế là công thức (I-B')



trong đó:

mỗi R^3 và R^5 độc lập là -CON(R^d)(R^f), hoặc một nhóm trong số R^3 và R^5 là -CON(R^d)(R^f), và nhóm còn lại trong số R^3 và R^5 là H hoặc -CO_2(R^c);

R^c là C_1-C_4alkyl;

mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là –CH_2-;

B là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, hydroxyl, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế; trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)($OH)_2$, –O-P(O)(R^IR^{II})$_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl);

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^4 và R^6 là H;

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C1} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

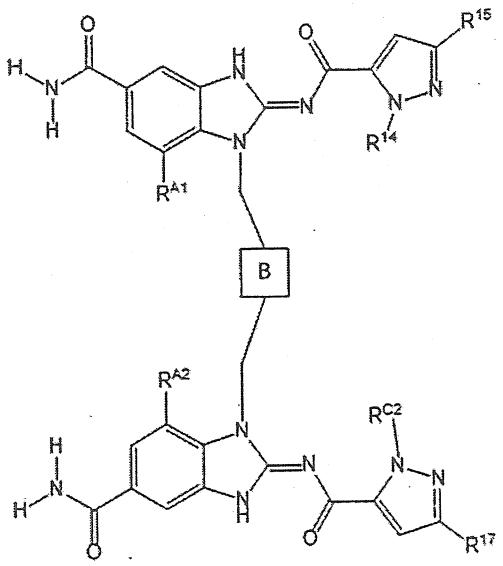
R^{16} là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^{17} là H hoặc C_1-C_4alkyl; và

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

chất hỗn biến, muối, hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế là công thức (I-N-b'),



Công thức (I-N-b')

trong đó:

B là -halo(C_1-C_5alkyl), –C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A2} và R^{A1} độc lập với nhau là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl, -N$(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, và trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, -C_1-C_4alkyl-(C_1-C_4alkoxy) và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

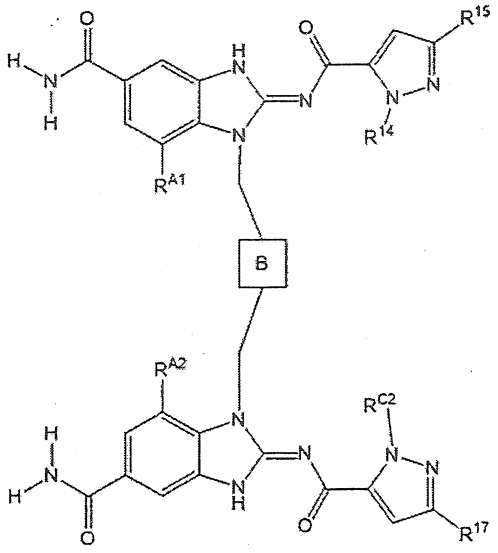
R^{15} là C_1.C_4alkyl; và

R^{17} là C_1.C_4alkyl;

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

chất hỗn biến, muối, hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có công thức (I-P-b'),



Công thức (I-P-b')

trong đó:

B là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A2} và R^{A1} độc lập với nhau là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$,

–O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl,

-$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, và trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-P(O)$(R_IR_{II})_2$, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

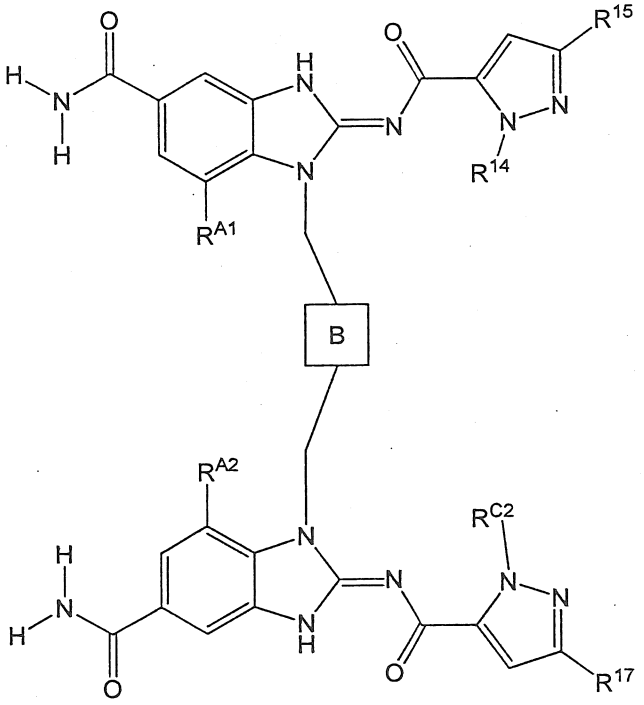
R^{15} là C_1-C_4alkyl; và

R^{17} là C_1-C_4alkyl;

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

chất hỗn biến, muối, hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có công thức (I-b'),



trong đó:

B là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc –C_2-C_5alkenyl - không được thế;

mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, và trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

R^e là H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là C_1.C_4alkyl; và

R^{17} là C_1.C_4alkyl;

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

chất hỗn biến, muối, hoặc tiền dược chất của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N-B'), (I-P-B'), (I-N-b'), hoặc (I-P-b'), trong đó mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl,–O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -$N(R^e)(R^f)$, C_1-C_4alkoxyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nitơ hoặc oxy làm cạnh vòng, mỗi R^e độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, hoặc

-(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy và mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') hoặc (I-b'), trong đó mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, -N(R^e)(R^f), C_1-C_4alkoxyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nitơ hoặc oxy làm cạnh vòng, và mỗi R^e và R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N-B'), (I-P-B'), (I-N-b'), hoặc (I-P-b'), trong đó ít nhất một nhóm R^{A2} hoặc R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -N(R^e)(R^f), tetrahydropyran, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidyl và morpholinyl, mỗi R^e độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, hoặc -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy và mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') hoặc (I-b'), trong đó ít nhất một nhóm R^{A2} hoặc R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -N(R^e)(R^f), tetrahydropyran, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidyl hoặc morpholinyl, và mỗi R^e và R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N-B'), (I-P-B'), (I-B'), (I-N-b'), (I-P-b') hoặc (I-b'), trong đó

B là–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc –C_2-C_5alkenyl- không được thế;

mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R^f), phenyl không được thế và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh không được thế,

R^e là H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là C_1-C_4alkyl; và

R^{17} là C_1-C_4alkyl;

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-b'), trong đó

B là–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh không được thế,

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{C2} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là C_1-C_4alkyl; và

R^{17} là C_1-C_4alkyl;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-b'), trong đó

B là ethenyl không được thế;

mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ hydroxyl hoặc morpholinyl không được thế;

R^{14} là metyl hoặc etyl;

R^{C2} là metyl hoặc etyl;

R^{15} là metyl hoặc etyl; và

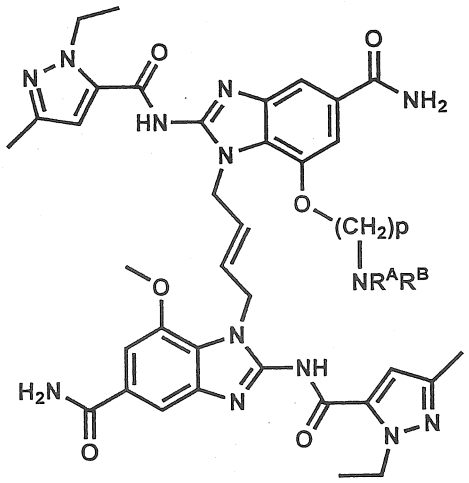
R^{17} là metyl hoặc etyl;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

Theo một phương án, hợp chất có công thức A,



trong đó:

P là số nguyên trong khoảng từ 1 đến 6,

R^A và R^B độc lập là H, (C_1-C_4alkyl)

Hoặc N, R^A và R^B tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế,

trong đó vòng dị vòng được chọn từ nhóm gồm có morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl và pyrrolidinyl, và

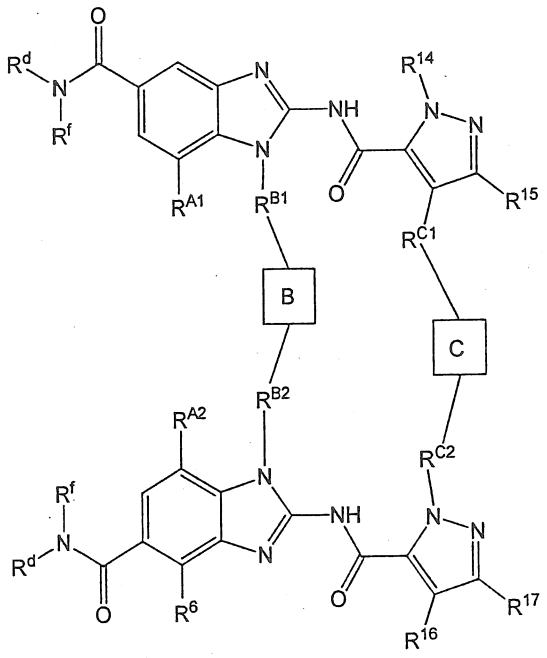
vòng dị vòng tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl và C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế gồm hydroxyl hoặc C_1-C_3 alkoxyl,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc chất hỗn biến của nó;

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (I-P-bc)



trong đó:

mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là $–CH_2-$,

C là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc –C_2-C_5alkenyl- không được thế;

mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là $–CH_2-$;

B là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A2} và R^{A1} độc lập với nhau là H, halogen, hydroxy, –O-$P(O)(OH)_2$,

–O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, –O-$P(O)(OH)_2$,

–O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4alkoxyl, -$N(R^e)(R^f)$, -$CO_2(R^f)$, phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế; trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, –O-$P(O)(OH)_2$, –O-$P(O)(R^IR^{II})_2$, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(OH)_2$, -(C_1-C_4alkyl)-O-$P(O)(R^IR^{II})_2$,

halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy)-, -(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(OH)_2$,

-(C_2-C_4alkoxy)-O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -(C_1-C_6alkyl)-NH_2, và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy, hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^6 là H;

R^{14} là C_1-C_4alkyl;

R^{15} là C_1-C_4alkyl;

R^{16} là C_1-C_4alkyl;

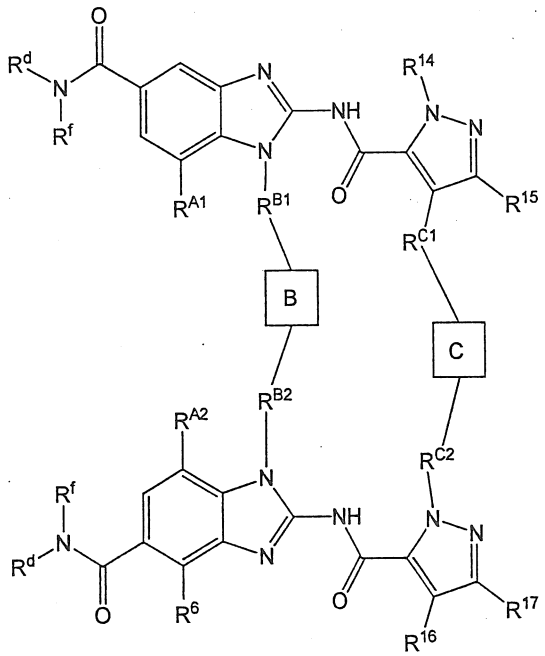
R^{17} là C_1-C_4alkyl; và

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức (I-bc)



trong đó:

mỗi R^{C1} và R^{C2} độc lập là –CH_2-,

C là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

mỗi R^{B1} và R^{B2} độc lập là $–CH_2–$;

B là -halo(C_1-C_5alkyl),–C_1-C_5allkyl không được thế, hoặc–C_2-C_5alkenyl- không được thế;

Nếu q là 0, thì mỗi nhóm R^{A2} và R^{A1} độc lập với nhau là H, halogen, hydroxy, –O-P(O)(OH)2,

(C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế,

trong đó C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, C_1-C_4alkoxyl, -N(R^e)(R^f), -CO_2(R_f), phenyl tùy ý được thế, và heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế; trong đó phenyl, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, amino, (C_1-C_6alkyl)amino-, (C_1-C_6alkyl)(C_1-C_6alkyl)amino-, halo(C_1-C_6alkyl), hydroxy-(C_1-C_4alkyl)-, halo(C_1-C_4alkoxy)-, C_1-C_4alkoxy-, hydroxy-(C_2-C_4alkoxy) và C_1-C_4alkoxy-(C_1-C_4alkoxy)-;

mỗi R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4alkyl;

R^e được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -CO(C_1-C_4alkyl), -OCO(C_1-C_4alkyl), hoặc -CO_2(C_1-C_4alkyl),

mỗi R^f là H hoặc (C_1-C_4alkyl);

R^6 là H;

R^{14} là C_1-C_4alkyl tùy ý được thế;

R^{15} là C_1.C_4alkyl;

R^{16} là C_1.C_4alkyl;

R^{17} là C_1.C_4alkyl; và

mỗi R^I và R^{II} độc lập là (C_1-C_6alkyl)oxy-,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-P-bc), trong đó mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này

tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, –O-P(O)$(OH)_2$, –O-P(O)$(R^IR^{II})_2$, -N$(R^e)(R^f)$, C_1-C_4alkoxyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nitơ hoặc oxy làm cạnh vòng, mỗi R^e độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, hoặc -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy và mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-P-bc) hoặc (I-bc), trong đó mỗi R^{A2} và R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydroxyl, -N$(R^e)(R^f)$, C_1-C_4alkoxyl, phenyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa ít nhất một nitơ hoặc oxy làm cạnh vòng, và mỗi R^e và R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-P-bc), trong đó ít nhất mỗi R^{A2} hoặc R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -N$(R^e)(R^f)$, tetrahydropyran, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidyl và morpholinyl, mỗi R^e độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4alkyl), -(C_1-C_4alkyl)-NH_2, hoặc -(C_1-C_4alkyl) C_1-C_4alkoxy và mỗi R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-P-bc) hoặc (I-bc), trong đó ít nhất một trong số R^{A2} hoặc R^{A1} độc lập là H, halogen, (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, hoặc (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế, và C_1-C_6alkyl của (C_1-C_6alkyl) tùy ý được thế, (C_1-C_6alkyl)oxy- tùy ý được thế này tùy ý được thế bằng 1-4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ -N$(R^e)(R^f)$, tetrahydropyran, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidyl hoặc morpholinyl, và mỗi R^e và R^f độc lập là H hoặc (C_1-C_4alkyl).

Hợp chất đại diện theo sáng chế gồm có hợp chất của các ví dụ. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) và công thức (I-P) dưới dạng bazơ tự do và muối của chúng, ví dụ dưới dạng muối dược dụng của chúng. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đế hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) và công thức (I-P) ở dạng muối, cụ thể là muối dược dụng.

Cần hiểu thêm rằng, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất của ví dụ ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất của ví dụ ở dạng muối, đặc biệt là muối dược dụng.

Phương án cụ thể của hợp chất theo sáng chế bao gồm:

1,1'-((2R,3R)-2,3-dihydroxybutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

(E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

1,1'-((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit);

metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat;

1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosine-3,24-dicarboxamit;

8-etyl-10,18,30-trimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipyrazolo[5,1-m:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3,24-dicarboxamit; và

1,15-bis(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaxyclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diinden-4,12-dicarboxamit;

dưới dạng bazơ tự do,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Phương án khác của hợp chất theo sáng chế bao gồm:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxybenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

1,1'-(2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

di-*tert*-butyl(3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl) phosphat;

3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

(*E*)-7-bromo-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

etyl(*E*)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)propanoat;

axit etyl(*E*)-3-(5-Carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)propanoic;

methy1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat;

metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat;

axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylic;

(*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

(*E*)-8-etyl-4,26-bis(3-hydroxypropoxy)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosine-2,24-dicarboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

(*E*)-7-(benzyloxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metyl-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(7-butoxy-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-isopropoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit);

(*E*)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

dưới dạng bazơ tự do,

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Một phương án của hợp chất theo sáng chế bao gồm:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-

etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyldihydrogen phosphat;

(E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) không phải hợp chất sau đây:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-

3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyldihydrogen phosphat;

(E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) không phải hợp chất sau đây:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) không phải hợp chất sau đây:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) không phải hợp chất sau đây:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) không phải hợp chất sau đây:

(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) không phải hợp chất sau đây:

3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyldihydrogen phosphat;

(E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

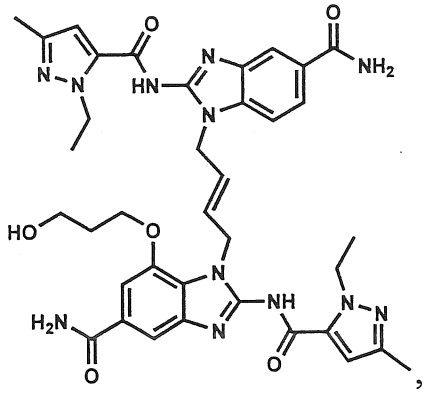
3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat;

hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

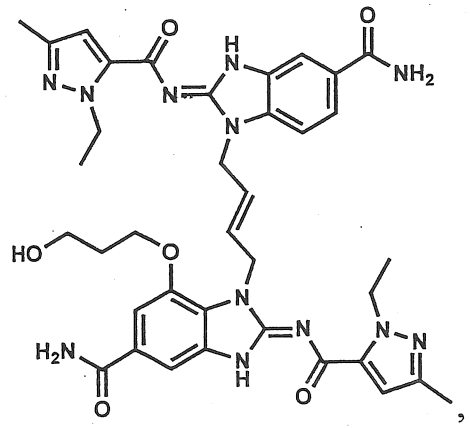


hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là

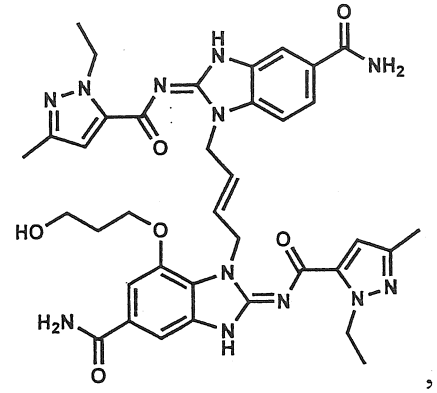
(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

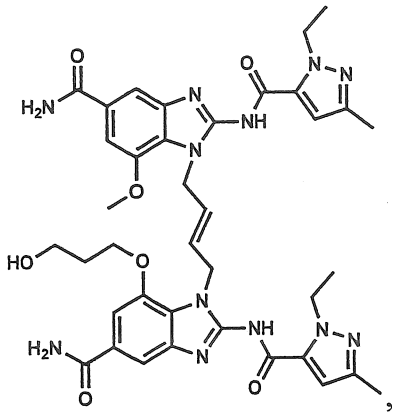
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

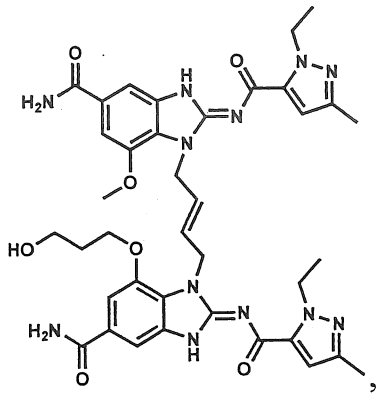
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

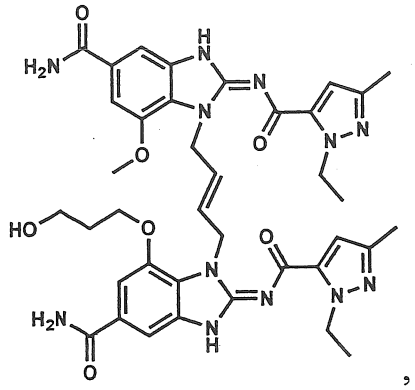
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

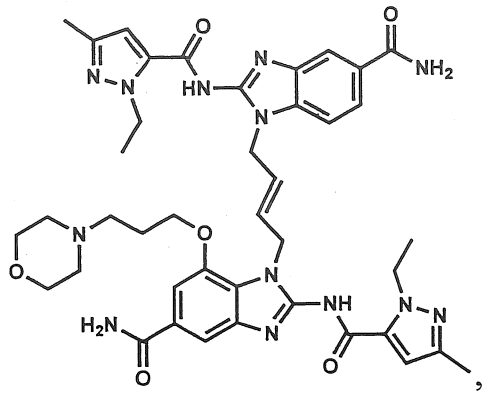
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

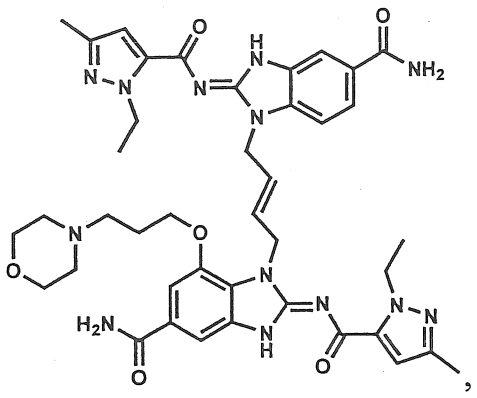
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

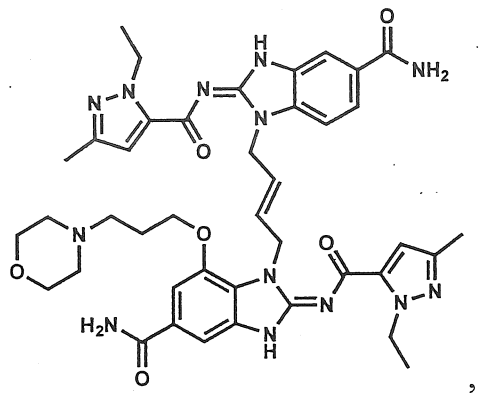
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

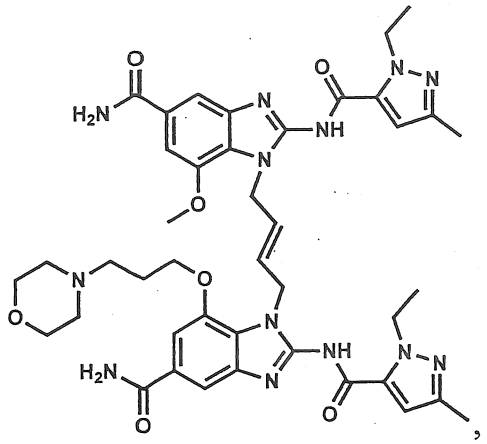
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

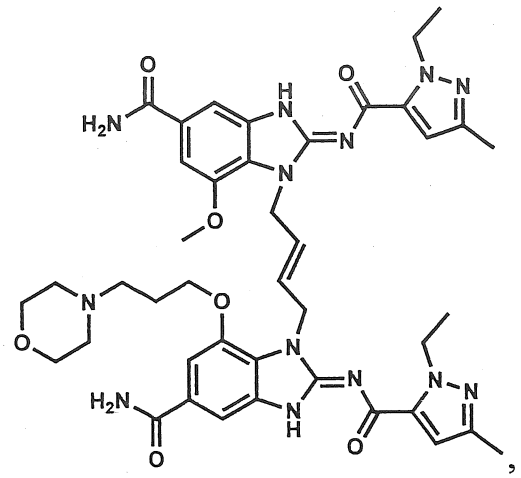
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

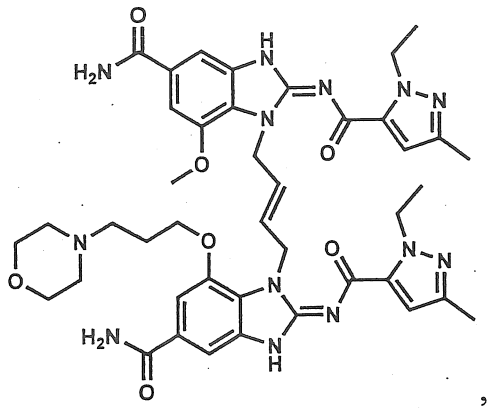
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

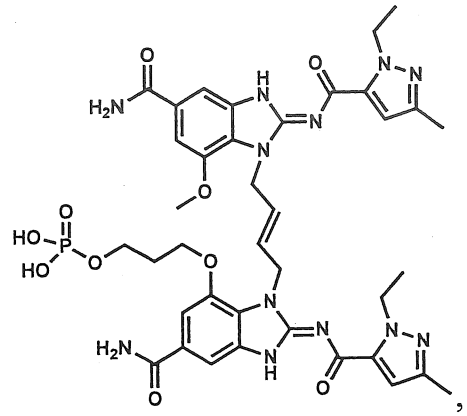
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

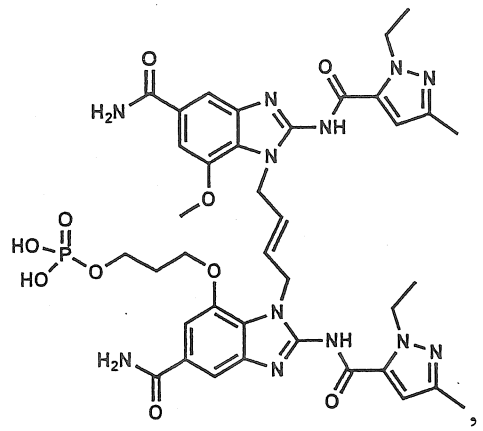
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là 3-(((*Z*)-6-Carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

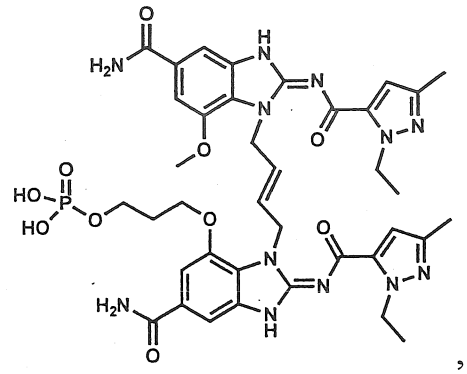
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là (E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I-N), công thức (I) hoặc công thức (I-P) là hoặc 3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat



hoặc chất hỗn biến của nó;

hoặc muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối (còn được gọi là tâm không đối xứng), như carbon không đối xứng, hoặc gốc -SO- không đối xứng. Hợp chất theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp raxemic, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp giàu chất đồng phân đối ảnh, hỗn hợp giàu chất đồng phân không đối quang, hoặc ở dạng chất đồng phân lập thể riêng lẻ tinh khiết đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang.

Hóa học lập thể của tâm không đối xứng có trong hợp chất theo sáng chế thường được thể hiện trong tên và/hoặc cấu trúc hóa học của hợp chất được minh họa trong bản mô tả này. Nếu hóa học lập thể của tâm không đối xứng có trong hợp chất

theo sáng chế, hoặc trong cấu trúc hóa học bất kỳ được minh họa trong bản mô tả này, là không xác định, thì cấu trúc này bao gồm chất đồng phân lập thể bất kỳ và tất cả hỗn hợp của chúng. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả chất đồng phân của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), và muối của chúng, dù dưới dạng chất đồng phân riêng lẻ được phân lập để về cơ bản không chứa chất đồng phân khác (cụ thể là tinh khiết) hoặc dưới dạng hỗn hợp (cụ thể là hỗn hợp raxemic và raxemat). Chất đồng phân riêng lẻ được phân lập để về cơ bản không chứa chất đồng phân khác (cụ thể là tinh khiết) có thể được phân lập sao cho ít hơn 10%, đặc biệt là ít hơn 1%, ví dụ ít hơn khoảng 0,1% chất đồng phân khác được đề cập.

Chất đồng phân lập thể riêng lẻ của hợp chất theo sáng chế có thể được phân giải (hoặc hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể được làm giàu) sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, việc phân giải này có thể được thực hiện (1) bằng cách tạo muối đồng phân không đối quang, phức chất, hoặc dẫn xuất khác; (2) bằng phản ứng chọn lọc với chất đặc hiệu đồng phân lập thể, ví dụ bằng phản ứng oxy hóa hoặc khử enzym; hoặc (3) bằng phương pháp sắc ký lỏng hoặc lỏng-khí trong môi trường không đối xứng, ví dụ, trên chất hỗ trợ không đối xứng như silca có phối tử không đối xứng liên kết hoặc với sự có mặt của dung môi không đối xứng. Cần phải hiểu rằng nếu chất đồng phân lập thể mong muốn được chuyển hóa thành thực thể hóa học khác bằng một trong quá trình phân tách được mô tả trên đây thì cần bước tiếp theo để giải phóng dạng mong muốn. Ngoài ra, chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng quy trình tổng hợp không đối xứng sử dụng chất hoạt tính quang, chất nền, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển một chất đồng phân đối ảnh thành biến đổi bất đối.

Sáng chế còn bao gồm dạng đơteri hóa khác của hợp chất theo sáng chế. Mỗi nguyên tử hydro có sẵn được gắn vào nguyên tử cacbon có thể độc lập được thay bằng nguyên ử đơteri. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được cách để tổng hợp dạng đơteri của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, axit α-amino đơteri hóa α- có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng kỹ thuật thông dụng (*xem ví dụ: Elemes, Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40*). Việc sử dụng hợp chất đó có thể cho phép điều chế hợp chất trong đó nguyên tử hydro ở tâm không đối xứng được thay bằng nguyên tử đơteri. Nguyên liệu bắt đầu được đơteri có bán sẵn trên thị trường có thể được sử dụng trong điều chế chất tương tự

được đơteri của hợp chất theo sáng chế (xem ví dụ: metyl-d_3-amin có sẵn từ Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), hoặc chúng có thể được tổng hợp sử dụng kỹ thuật thông dụng sử dụng chất được đơteri (ví dụ bằng cách khử sử dụng đơterua nhôm lithi hoặc borođơterua natri hoặc bằng cách trao đổi kim loại-halogen sau đó làm dừng lại bằng D_2O hoặc metanol-d_3).

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) có thể bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ. Đối với muối dược dụng thích hợp, xem, Berge *et al., J. Pharm. Sci.,* 66:1-19, (1977) và P. H. Stahl và C. G. Wermuth, Eds., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2002).

Muối của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) chứa amin bazơ hoặc nhóm chức bazơ khác có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, như xử lý bazơ tự do bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Ví dụ về muối dược dụng được tạo thành gồm có axetat, adipat, ascorbat, aspartat, benzenesulfonat, benzoat, camphorat, camphor-sulfonat (camsylat), caprat (decanoat), caproat (hexanoat), caprylat (octanoat), carbonat, bicarbonat, xinnamat, xitrat, xyclamat, dodexylsulfat (estolat), etan-1,2-disulfonat (edisylat), etansulfonat (esylat), format, fumarat (hemi-fumarat, v.v), galactarat (mucat), gentisat (2,5-dihydroxybenzoat), glucoheptonat (gluceptat), gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycerophosphorat, glycolat, hippurat, hydrobromua, hydroclorua (dihydroclorua, v.v), hydroiodua, isobutyrat, lactat, lactobionat, laurat, maleat, malat, malonat, mandelat, metansulfonat (mesylat), naphthalen-1,5-disulfonat (napadisylat), naphthalene-sulfonat (napsylat), nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat (diphosphat, v.v), proprionat, pyroglutamat, salicylat, sebacat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, *p*-toluensulfonat (tosylat), undexylenat, 1-hydroxy-2-naphthoat, 2,2-dicloaxetat, 2-hydroxyetansulfonat (isethionat), 2-oxoglutarat, 4-axetamidobenzoat, và 4-aminosalixylat.

Muối của hợp chất được bộc lộ chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp. Muối dược dụng như vậy có thể được tạo thành với bazơ mà tạo ra cation dược dụng, mà bao gồm muối kim loại kiềm (đặc biệt là natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (đặc biệt là canxi và magiê), muối nhôm và muối amoni, cũng như muối tạo thành từ bazơ hữu cơ được chấp nhận

về mặt sinh lý như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dixyclohexylamin, *N,N'*-dibenzyletylenediamin, 2-hydroxyetylamin, *bis*-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, *N,N'*-bisdehydroabietylamin, glucamin, *N*-metylglucamin, collidin, cholin, quinin, quinolin, và axit amino bazơ như lysin và arginin.

Sáng chế bao gồm tất cả các dạng hợp thức hoặc không hợp thức có thể có của muối (ví dụ, hydrobromua, dihydrobromua, fumart, hemi-fumarat, v.v) của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I).

Nếu hợp chất hoặc muối của nó được bộc lộ hoặc được mô tả bằng cấu trúc, cần phải hiểu rằng hợp chất hoặc muối, bao gồm các solvat (đặc biệt là các hydrat) của chúng, có thể tồn tại ở dạng tinh thể, dạng không tinh thể hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất hoặc muối, hoặc solvat (đặc biệt là hydrat) của chúng, còn có thể bộc lộ hiện tượng đa hình (cụ thể là khả năng xảy ra ở các dạng tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là "chất đa hình". Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả chất đa hình của hợp chất bất kỳ theo sáng chế, ví dụ, tất cả dạng đa hình của hợp chất bất kỳ được đặt tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc trong bản mô tả này, bao gồm muối và/hoặc solvat bất kỳ (đặc biệt là hydrat) của chúng.

Chất đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau về cách đóng gói, sắp xếp hình học, và các đặc tính mô tả khác của trạng thái tinh thể rắn. Do đó, chất đa hình có thể có các đặc tính vật lý khác nhau như các đặc tính về hình dạng, mật độ, độ cứng, tính biến dạng, độ ổn định và độ hòa tan. Chất đa hình thường bộc lộ điểm nóng chảy, phổ IR, và đồ thị nhiễu xạ bột tia X khác nhau, là những đặc điểm có thể được dùng để nhận dạng. Cần phải hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh điều kiện được sử dụng trong tinh thể hóa/tinh thể hóa lại hợp chất. Các dạng đa hình có thể được đặc trưng và được biệt hóa sử dụng các kỹ thuật phân tích thông dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồ thị nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phổ hồng ngoại (IR), phổ Raman, đồ thị phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (SSNRM).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được rằng solvat dược dụng (đặc biệt là hydrat) của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), bao gồm solvat dược dụng của muối dược dụng của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I),

có thể được tạo thành khi phân tử dung môi được kết hợp vào trong mạng lưới tinh thể trong quá trình kết tinh. Solvat có thể bao gồm dung môi không chứa nước như etanol, hoặc chúng có thể bao gồm nước làm dung môi mà được kết hợp vào trong mạng lưới tinh thể. Solvat trong đó nước là dung môi mà được kết hợp vào trong mạng lưới tinh thể thường được gọi là "hydrat".

Sáng chế bao gồm tất cả các dạng hydrat và/hoặc muối hợp thức và không hợp thức.

Muối và solvat (ví dụ hydrat và hydrat của muối) của hợp chất theo sáng chế mà là thích hợp để sử dụng trong thuốc chữa bệnh là những hợp chất mà trong đó counterion hoặc dung môi kết hợp là dược dụng. Muối có counterion không dược dụng được bao gồm trong phạm vi sáng chế, ví dụ, được sử dụng làm chất trung gian trong điều chế hợp chất khác theo sáng chế.

Thông thường, muối dược dụng có thể được điều chế dễ dàng sử dụng bazơ hoặc axit mong muốn nếu cần. Muối tạo ra có thể kết tinh hoặc kết tủa từ dung dịch, hoặc tạo thành bằng cách nghiền nhỏ, và có thể được thu hồi bằng cách lọc, hoặc bằng cách làm bay hơi dung môi.

Do hợp chất theo sáng chế được nhằm để sử dụng trong dược phẩm, cần phải hiểu rằng mỗi hợp chất tốt hơn là được cung cấp ở dạng cơ bản là tinh khiết, ví dụ tinh khiết ít nhất 60%, tốt hơn là tinh khiết ít nhất 75% và tốt hơn là tinh khiết ít nhất 85%, đặc biệt là tinh khiết ít nhất 98% (% là khối lượng đối với khối lượng chuẩn). Chế phẩm không tinh khiết của hợp chất có thể được sử dụng để điều chế dạng tinh khiết hơn sử dụng trong dược phẩm.

Sáng chế bao gồm các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế, khi dùng cho người sử dụng có khả năng cung cấp (một cách trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất theo sáng chế, hoặc chất cặn hoặc chất chuyển hóa hoạt tính của chúng. Dẫn xuất như vậy được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định được mà không cần thử nghiệm quá nhiều. Tuy nhiên, tham khảo được thực hiện cho việc giảng dạy tài liệu Burger's Medicinal Chemistry và Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles và Practice, mà được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến việc giảng dạy các dẫn xuất đó.

Cần phải hiểu thêm rằng sáng chế bao gồm tất cả dạng đồng phân hoặc chất hỗn biến của dạng bazơ tự do bất kỳ của hợp chất theo sáng chế cũng như dạng muối hợp

thức và không hợp thức có thể có. Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh và rối loạn trong đó việc điều biến STING tạo ra lợi ích trị liệu. Bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING như vậy bao gồm bệnh viêm, bệnh dị ứng và tự miễn dịch, bệnh lây nhiễm, bệnh ung thư và hội chứng tiền ung thư. Hợp chất theo sáng chế còn hữu dụng làm dược phẩm gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin. Do đó, sáng chế đề cập đến phương pháp điều biến STING bao gồm cho tết bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế.

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh và rối loạn trung gian qua STING,trong đó chủ vận STING tạo ra lợi ích trị liệu. Ví dụ về bệnh/rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư, bệnh lây nhiễm (ví dụ, HIV, HBV, HCV, HPV, và cúm), chất bổ trợ cho vacxin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh. Sáng chế đề xuất cụ thể hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian STING.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng làm chất bổ trợ cho vacxin. Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin bao gồm hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất kích thích miễn dịch.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING và/hoặc để sử dụng làm dược phẩm gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng làm cải thiện tổn thương hoặc phá hủy cơ quan kéo dài do bệnh hoặc rối loạn qua trung gian STING.

Sáng chế đề xuất sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING. Sáng chế cũng đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của

chúng, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian STING, ví dụ bệnh và rối loạn được đề cập trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng, trong sản xuất vacxin. Sáng chế còn đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất dược phẩm gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh. Sáng chế còn đề xuất sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sản xuất chế phẩm vacxin bao gồm kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu hợp chất theo sáng chế cho người cần điều trị. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu hợp chất có công thức (I-N), (I) hoặc (I-P) hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của chúng cho người cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bao gồm việc sử dụng cho người mắc bệnh hoặc nhạy với bệnh, dược phẩm gây miễn dịch bao gồm kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bao gồm việc sử dụng cho người mắc bệnh hoặc nhạy với bệnh, chế phẩm vacxin bao gồm kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh viêm bao gồm việc sử dụng cho người cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh dị ứng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh dị ứng bao gồm việc sử dụng cho người cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh dị ứng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh tự miễn dịch. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tự miễn dịch bao gồm việc sử dụng cho người cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh tự miễn dịch.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh lây nhiễm. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh lây nhiễm bao gồm việc sử dụng cho người cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh lây nhiễm.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở người bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HIV ở người bị lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm AIDS ở người bị nhiễm bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HBV ở người bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HBV ở người bị lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HCV ở người bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HCV ở người bị lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh cúm ở người bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh cúm ở người bị lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm virut u nhú ở người (HPV) bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị sự lây nhiễm HPV ở người bị lây nhiễm hoặc có nguy cơ lây nhiễm bằng cách sử dụng cho người lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "ung thư", "bệnh ung thư", và "khối u" được sử dụng thay thế cho nhau và đề cập đến tế bào mà trải qua sự biến đổi ác tính mà khiến chúng gây bệnh cho cơ thể vật chủ. Tế bào ung thư nguyên phát có thể được phân biệt một cách dễ dàng từ tế bào không ung thư bằng kỹ thuật đã biết, cụ thể là xét nghiệm mô bệnh học. Định nghĩa cho tế bào ung thư, trong bản mô tả này, bao gồm không chỉ tế bào ung thư nguyên phát, mà còn bất kỳ tế bào được tạo ra từ tế bào ung thư nguyên thủy.

Định nghĩa này bao gồm tế bào ung thư di căn, và môi trường nuôi cấy in vitro và dòng tế bào được tạo ra từ tế bào ung thư. Khi đề cập để loại ung thư mà thường biểu thị dưới dạng khối u rắn, khối u "có thể phát hiện lâm sàng" là khối u mà có thể phát hiện trên cơ sở của khối lượng khối u; ví dụ, bằng quá trình như chụp cắt lớp vi tính (CT), tạo ảnh cộng hưởng từ (MRI), tia X, sóng siêu âm hoặc bắt mạch đối với xét nghiệm vật lý, và/hoặc khối u có thể phát hiện nhờ sử dụng sự biểu hiện của một hoặc nhiều kháng nguyên đặc hiệu ung thư trong mẫu có thể thu được từ người bệnh. Khối u có thể bệnh ung thư sinh huyết (hoặc tạo máu hoặc liên quan đến máu), ví dụ, ung thư được tạo ra từ tế bào máu hoặc tế bào miễn dịch, mà có thể được gọi là "khối u lỏng". Ví dụ cụ thể về tình trạng bệnh lý lâm sàng trên cơ sở khối u tạo máu bao gồm bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính và bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính; bệnh lý ác tính huyết tương bào như u tuỷ, macroglobulin huyết của MGUS và Waldenstrom; u lympho như u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin; và bệnh tương tự.

Bệnh ung thư có thể là ung thư bất kỳ trong đó số lượng bất thường của các tế bào non ác tính hoặc sự tăng sinh tế bào không mong muốn có mặt hoặc mà được chuẩn đoán là ung thư tạo máu, bao gồm cả bệnh lý ác tính dạng lympho và dạng tủy. Bệnh lý dạng tủy ác tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (hoặc từ tủy bào hoặc tủy xương hoặc nguyên tủy bào) (không biệt hóa hoặc biệt hóa), bệnh bạch cầu cấp tính tiền tủy bào (hoặc tiền tủy bào hoặc tiền tủy xương hoặc tiền nguyên tủy bào), bệnh bạch cầu cấp tính dòng bạch cầu đơn nhân (hoặc dòng bạch cầu đơn nhân nguyên tủy bào), bệnh bạch cầu cấp tính bạch cầu đơn nhân to (hoặc nguyên bạch cầu đơn nhân), chứng tăng hồng cầu - bạch cầu và bệnh bạch cầu tế bào nhân khổng lồ (hoặc tiểu cầu mẹ). Chúng bệnh bạch cầu có thể còn được gọi là bệnh bạch cầu cấp tính dạng tủy (hoặc từ tủy bào hoặc tủy xương) (AML). Bệnh lý dạng tủy ác tính còn bao gồm rối loạn tủy xương (MPD) mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu mạn tính từ tủy xương (hoặc dạng tủy) (CML), bệnh bạch cầu mạn tính dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), tăng tiểu cầu tiên phát (hoặc chứng tăng tiểu cầu), và đa hồng cầu nguyên phát (PCV). Bệnh lý dạng tủy ác tính còn bao gồm loạn sản tủy (hoặc hội chứng loạn sản tủy hoặc MDS), mà có thể được gọi là thiếu máu dai dẳng (RA), thiếu máu dai dẳng với sự dư thừa tế bào non (RAEB), và thiếu máu dai dẳng với sự dư thừa tế bào non biến đổi

(RAEBT); cũng như xơ hóa tủy xương (MFS) với hoặc không có dị sản dạng tủy không rõ căn nguyên.

Ung thư sinh huyết còn bao gồm bệnh lý dạng lympho ác tính, mà có thể ảnh hưởng đến hạch bạch huyết, lá lách, tủy xương, máu ngoại vi, và/hoặc vị trí ung thư đã lan rộng ra các hạch. Ung thư dạng lympho bao gồm bệnh lý ác tính tế bào B, mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho không Hodgkin tế bào B (B-NHL). B-NHL có thể không đau (hoặc loại nhỏ), loại trung bình (hoặc xâm thực) hoặc loại lớn (xâm thực rất nhanh). U lympho tế bào B không đau bao gồm u lympho thể nang (FL); u lympho tế bào nhỏ (SLL); u lympho vùng rìa (MZL) bao gồm MZL hạch, MZL đã lan rộng ra các hạch, MZL lách và MZL lách với tế bào bạch huyết có lông; u lympho loại lympho-tương bào (LPL); và u lympho mô dạng lympho liên quan đến niêm mạc (MALT hoặc ung thư đã lan rộng ra các hạch vùng rìa). B-NHL loại trung bình bao gồm u lympho tế bào vỏ (MCL) với hoặc không có sự tham gia bạch cầu, u lympho tế bào lớn khuếch tán (DLBCL), u lympho tế bào lớn thể nang (hoặc loại 3 hoặc loại 3B), và u lympho ở trung thất nguyên phát (PML). B-NHL loại lớn bao gồm u lympho Burkitt (BL), u lympho giống Burkitt, u lympho tế bào nhỏ không bị phân cắt (SNCCL) và u lympho nguyên bào lympho. B-NHL khác bao gồm u lympho nguyên bào miễn dịch (hoặc u tế bào miễn dịch), u lympho nguyên phát tràn dịch, u lympho liên quan đến HIV (hoặc liên quan đến AIDS), và rối loạn tăng sinh lympho sau cấy ghép (PTLD) hoặc u lympho. Bệnh lý ác tính tế bào B còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho (PLL), macroglobulin huyết của Waldenstrom (WM), bệnh bạch cầu tế bào hình tóc (HCL), bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn (LGL), bệnh bạch cầu cấp tính dạng lympho (hoặc tế bào lympho hoặc nguyên bào lympho), và bệnh Castleman. NHL có thể còn bao gồm u lympho không Hodgkin tế bào T (T-NHL), mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u lympho không Hodgkin tế bào T chưa xác định (NOS), u lympho tế bào T ngoại biên (PTCL), u lympho tế bào lớn tự ghép (ALCL), rối loạn dạng lympho phù mạch (AILD), u lympho tế bào tự diệt ở mũi (NK)/tế bào T, u lympho gamma/delta, u lympho tế bào T da, u sùi dạng nấm, và hội chứng Sezary.

Ung thư sinh huyết còn bao gồm u lympho Hodgkin (hoặc bệnh) bao gồm u lympho Hodgkin cổ điển, u lympho Hodgkin xơ cứng mạch máu, u lympho Hodgkin tế bào hỗn hợp, u lympho Hodgkin ưu thế tế bào lympho hạt (LP), u lympho Hodgkin hạch

LP, và u lympho Hodgkin thiếu hụt lympho hạt. Ung thư sinh huyết còn bao gồm bệnh hoặc ung thư huyết tương bào như u tuỷ (MM) bao gồm MM âm ỉ, bệnh lý gamma đơn dòng không được xác định (hoặc chưa biết hoặc không rõ ràng) (MGUS), u tương bào (xương, ngoài tủy sống), u lympho dạng lympho-tương bào (LPL), macroglobulin huyết Waldenström, bệnh bạch cầu huyết tương bào, và chứng thoái hóa dạng tinh bột nguyên phát (AL). Ung thư sinh huyết có thể còn bao gồm bệnh ung thư khác có tế bào sinh huyết bổ sung, bao gồm bạch cầu đa nhân (hoặc bạch cầu trung tính), bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu ưa eosin,, tế bào hình cây, tiểu huyết cầu, hồng cầu và tế bào tự diệt. Mô mà bao gồm tế bào sinh huyết trong bản mô tả này được gọi là "tế bào sinh huyết mô" bao gồm tủy xương; máu ngoại vi; tuyến ức; và mô lympho ngoại biên, như lá lách, hạch bạch huyết, mô lympho liên quan đến niêm mạc (như mô lympho liên quan đến gut), amiđan, các phiến Peyervà ruột thừa, và mô lympho liên quan đến niêm mạc khác, ví dụ, đường cuống phổi.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc hội chứng tiền ung thư. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư và hội chứng tiền ung thư bao gồm việc sử dụng cho người cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư và hội chứng tiền ung thư.

Bệnh tự miễn dịch liên quan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm mạch khởi phát từ sơ sinh liên quan đến STING (SAVI), hội chứng Aicardi Goutieres (ASG), lupus cước da, mất điều hòa giãn mạch (còn được gọi là hội chứng Louis-Bar), bệnh mạch máu võng mạc-bạch cầu não (RCVL), lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh lupus da, viêm thận lupus, bệnh vảy nến, bệnh đái tháo đường bao gồm đái tháo đường phụ thuộc insulin (IDDM), bệnh viêm bì cơ, bệnh nhiễm virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), AIDS, bệnh viêm đa cơ, bệnh xơ cứng bì hệ thống (bệnh xơ cứng bì), và hội chứng Sjögren (SS), bệnh phong thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm đa khớp, bệnh nhược cơ, bệnh đa động mạch nút, bệnh viêm mạch tự miễn, viêm mạch tự miễn da, bệnh viêm mạch liên quan đến kháng kháng thể tế bào chất ưa bạch cầu trung tính (ANCA), bệnh ban xuất huyết Henoch-Schönlein, bệnh gan tự miễn, bệnh viêm

đường mật nguyên phát, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm đa vi động mạch, bệnh Behcet, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm động mạch tế bào lớn, bệnh phong thấp đau nhiều cơ, hiện tượng Raynaud, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm mạch chủ nguyên phát của viêm nhiều mạch vi thể hệ thần kinh trung ương, bệnh viêm thần kinh thị giác và bệnh mô liên kết hỗn hợp.

Bệnh viêm là nhóm các đáp ứng thần kinh, tế bào và mạch máu đối với chấn thương. Bệnh viêm có thể được đặc trưng bởi sự dịch chuyển của tế bào gây viêm như tế bào máu trắng, bạch cầu trung tính và bạch cầu hạt vào trong mô. Điều này thường làm giảm chức năng hàng rào nội mô và phù nề trong mô. Bệnh viêm có thể được phân loại thành cấp tính hoặc mãn tính. Bệnh viêm cấp tính là đáp ứng đầu tiên của cơ thể đối với sự kích thích có hại và được tạo ra bằng sự dịch chuyển tăng của plasma và bạch cầu từ máu vào trong mô bị tổn thương. Dòng tác dụng sinh hóa truyền và hoàn thiện đáp ứng viêm, bao gồm hệ mạch máu cục bộ, hệ miễn dịch, và các tế bào bên trong mô bị tổn thương. Bệnh viêm kéo dài, còn được gọi là bệnh mãn tính viêm, tạo ra sự thay đổi tăng tiến về loại tế bào mà có mặt ở vị trí viêm và được đặc trưng bởi sự phá hủy đồng thời chữa lành mô từ quá trình viêm.

Khi xảy ra dưới dạng một phần đáp ứng miễn dịch đối với sự truyền nhiễm hoặc đáp ứng cấp tính đối với chấn thương, viêm có thể có lợi và thường tự khỏi. Tuy nhiên, bệnh viêm có thể gây bất lợi dưới các điều kiện khác nhau. Điều này bao gồm việc tạo ra sự viêm quá mức trong đáp ứng đối với tác nhân truyền nhiễm, mà có thể gây ra sự phá hủy đáng kể các cơ quan và gây tử vong (ví dụ, trong nhiễm trùng máu). Ngoài ra, bệnh viêm mãn tính thường gây hại và là nguyên nhân của các bệnh mãn tính, mà tạo ra sự phá hủy mô nghiêm trọng và không thể phục hồi. Trong mô hình này, đáp ứng miễn dịch thường hướng đích đến mô (tính tự miễn dịch), mặc dù đáp ứng mãn tính đối với thực thể ngoại lai có thể còn gây ra sự phá hủy mô.

Do đó, mục đích của việc trị liệu chống viêm là để làm thuyển giảm bệnh viêm này, để ức chế tính tự miễn dịch khi có mặt và để tạo ra quá trình sinh lý hoặc chữa khỏi và sự sửa chữa mô tiến triển.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm mô hoặc cơ quan bất kỳ của cơ thể, bao gồm bệnh viêm cơ xương, bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm thần kinh, bệnh viêm hệ thống tiêu hóa, bệnh viêm mắt, bệnh viêm hệ sinh sản, và bệnh viêm khác, như được minh họa dưới đây.

Bệnh viêm cơ xương đề cập đến tình trạng bệnh lý viêm bất kỳ của hệ thống cơ xương, đặc biệt là tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến khớp xương, bao gồm khớp nối của tay, cổ tay, khuỷu tay, vai, quai hàm, xương sống, cổ, hông, đầu gối, mắt cá, và bàn chân, và tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến mô liên kết cơ với xương như dây chằng. Ví dụ về bệnh viêm cơ xương mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh viêm khớp (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm khớp xương mãn tính, bệnh phong thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh viêm khớp nhiễm trùng cấp tính và mãn tính, bệnh viêm khớp liên quan đến bệnh gut và bệnh giả gut, và bệnh viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên), bệnh viêm gân, bệnh viêm màng hoạt dịch, bệnh viêm bao gân, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm xơ (rối loạn gây đau cơ và khớp), bệnh viêm mỏm cầu lồi, bệnh viêm cơ, và bệnh viêm xương (bao gồm, ví dụ, Bệnh Paget, bệnh viêm xương mu, và bệnh viêm xương xơ nang).

Bệnh viêm mắt đề cập đến bệnh viêm cấu trúc bất kỳ của mắt, bao gồm mi mắt. Ví dụ về bệnh viêm mắt mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh viêm mí mắt, bệnh sa da mi, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm tuyến lệ, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm kết-giác mạc khô (khô mắt), bệnh viêm màng cứng, chứng lông quặm, và bệnh viêm màng mạch nho.

Ví dụ về bệnh viêm hệ thống thần kinh mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm não, hội chứng Guillain-Barre, viêm màng não, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, chứng ủ rũ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm mạch thần kinh trung ương và bệnh tâm thần phân liệt.

Ví dụ về bệnh viêm hệ mạch máu hoặc hệ bạch huyết mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm chứng cứng khớp, chứng viêm khớp, viêm tĩnh mạch, viêm mạch, và viêm mạch bạch huyết.

Ví dụ về tình trạng bệnh lý viêm hệ tiêu hóa mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm đường mật, viêm túi mật, viêm ruột, viêm ruột non kết, viêm dạ dày, viêm dạ dày-ruột, bệnh viêm ruột (như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), viêm ruột hồi, và viêm ruột thẳng.

Ví dụ về tình trạng bệnh lý viêm hệ sinh sản mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm cổ tử cung, viêm màng mạch võng mạc, viêm màng trong dạ con, viêm mào tinh hoàn, viêm rốn, viêm buồng trứng, viêm tinh hoàn, viêm

vòi trứng, áp xe buồng trứng, viêm niệu đạo, viêm âm đạo, viêm âm hộ, và đau âm hộ mãn tính.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý tự miễn dịch có thành phần viêm. Tình trạng bệnh lý này bao gồm rụng tóc thành đám khuếch tán rải rác cấp tính, bệnh Behcet, bệnh Chagas, bệnh viêm mạch khởi phát từ sơ sinh liên quan đến STING (SAVI), hội chứng Aicardi Goutieres (ASG), lupus cước da, mất điều hòa giãn mạch (còn được gọi là hội chứng Louis-Bar), bệnh mạch máu võng mạc-bạch cầu não (RCVL), bệnh viêm mạch liên quan đến kháng kháng thể tế bào chất ưa bạch cầu trung tính (ANCA), hội chứng mệt mỏi mãn tính, loạn thần kinh sinh dưỡng, bệnh viêm cột sống mạch máu, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh suy tủy xương, viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, bệnh gan tự miễn, viêm buồng trứng tự miễn, bệnh Celiac, bệnh Crohn, bệnh đái tháo đường typ 1, viêm động mạch tế bào lớn, hội chứng Goodpasture, bệnh Grave, hội chứng Guillain-Barre, bệnh Hashimoto, bệnh xuất huyết Henoch-Schönlein, bệnh Kawasaki, lupus ban đỏ, bệnh viêm đại tràng vi thể, viêm đa vi mạch, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng giật cơ mắt, viêm thần kinh thị giác, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh da phỏng nặng, bệnh đa động mạch nút, đau nhiều cơ, bệnh phong thấp, hội chứng Reiter, hội chứng Sjogren, bệnh viêm động mạch đái tháo đường, bệnh u hạt Wegener, bệnh mất hồng cầu tự miễn, viêm bàng quang kẽ, bệnh Lyme, bệnh cứng bì khu trú, bệnh vảy nến, bệnh sarcoid, bệnh cứng da, bệnh viêm loét đại tràng, và bệnh đốm bạch tạng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh quá nhạy qua trung gian tế bào T có thành phần viêm. Tình trạng bệnh lý này bao gồm sự quá nhạy tiếp xúc, viêm da tiếp xúc (bao gồm bệnh do cây sơn độc), bệnh mày đay, dị ứng da, dị ứng đường hô hấp (sốt cỏ khô, bệnh viêm mũi dị ứng) và bệnh ruột nhạy cảm với gluten (bệnh Celiac).

Tình trạng bệnh lý viêm khác mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm da nấm, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm xơ, bệnh viêm lợi, bệnh viêm lưỡi, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, bệnh viêm mống mắt, chứng viêm thanh quản, chứng viêm vú, viêm cơ tim, viêm thận, viêm tai, viêm tụy, bệnh quai bị, bệnh viêm màng ngoài tim, chứng viêm màng bụng, bệnh viêm hầu họng, bệnh viêm màng phổi, bệnh viêm thanh phế quản, bệnh viêm tuyến tiền liệt, bệnh viêm thận, và viêm miệng,

sự đào thải cơ quan ghép (bao gồm các cơ quan như thận, gan, tim, phổi, tuyến tụy (ví dụ, tế bào tụy tạng), tủy xương, bệnh màng sừng, ruột già, ghép da đồng loại, ghép da khác loại, và ghép ngoại lại van tim, bệnh huyết thanh, và bệnh mô ghép chống lại vật chủ), viêm tụy cấp tính, viêm tụy mãn tính, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính, hội chứng Sexary, bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh, bệnh viêm tuyến giáp không có mủ, chứng tăng canxi huyết liên quan đến bệnh ung thư, bệnh da phỏng nặng, bệnh viêm da nấm dạng herpes có chỗ bỏng rộp, bệnh hồng ban đa dạng nghiêm trọng, bệnh viêm da nấm gây tróc da, bệnh viêm da nấm tiết bã nhờn, bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, bệnh hen suyễn cuống phổi, bệnh viêm da nấm tiếp xúc, bệnh viêm da nấm cơ địa, phản ứng quá mẫn với thuốc, bệnh viêm màng kết dị ứng, bệnh viêm giác mạc, thể rona mắt, bệnh viêm mống mắt và bệnh oiridocyclitis, bệnh viêm màng mạch võng mạc mắt, viêm thần kinh thị giác, bệnh sarcoid có triệu chứng, hóa trị liệu lao phổi tăng tiến nhanh hoặc khuếch tán, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát ở người trưởng thành, bệnh tăng tiểu cầu thứ phát ở người trưởng thành, bệnh thiếu máu do tan huyết mắc phải (tự miễn), bệnh bạch cầu ác tính và bệnh u lympho ở người trưởng thành, bệnh bạch cầu ác tính cấp tính trong thời kỳ thiếu niên, viêm ruột từng vùng, viêm mạch tự miễn, bệnh đa xơ cứng, bệnh nghẽn phổi mãn tính, sự đào thải cơ quan rắn ghép , nhiễm trùng máu. Việc điều trị được ưu tiên bao gồm việc điều trị sự đào thải cơ quan ghép, bệnh phong thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh đa xơ cứng, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh hen suyễn, bệnh viêm ruột, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vảy nến, bệnh phổi mãn tính, và tình trạng bệnh lý truyền nhiễm do viêm (ví dụ, nhiễm trùng máu). Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh hen suyễn.

Ví dụ về bệnh và tình trạng bệnh lý ung thư trong đó hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng chống khối u có lợi, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư phổi, xương, tuyến tụy, da, đầu, cổ, tử cung, buồng trứng, dạ dày, ruột kết, vú, thực quản, ruột non, ruột, hệ nội tiết, giáp trạng, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận, niệu đạo, tuyến tiền liệt, dương vật, tinh hoàn, niệu quản, bàng quang, thận hoặc gan; bệnh ung thư đường trực tràng; bệnh ung thư vùng hậu môn; ung thư biểu mô của ống dẫn trứng, màng trong dạ con, cổ tử cung, âm đạo, âm hộ, bể thận, tế bào thận; sarcoma mô mềm; u niêm; u cơ vân; u xơ; u mỡ; u quái; ung thư đường mật; u nguyên bào gan; sarcoma mạch máu; u mạch máu; ung thư gan; sarcoma xơ; ung thư xương sụn; u tủy; bệnh bạch

cầu mạn tính hoặc cấp tính; u lympho tế bào lympho; u lympho hệ thần kinh nguyên phát; khối u hệ thần kinh; khối u trục xương sống; ung thư biểu mô tế bào gai; sarcoma màng hoạt dịch; u trung biểu mô màng phổi ác tính; u thần kinh đệm thân não; u tuyến yên; u cuống phổi; u mô sụn; u biểu mô xơ; bệnh Hodgkin hoặc dạng kết hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư trên đây.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm thuyên giảm mức độ nghiêm trọng của các bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm não (u tế bào đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, u não tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, hội chứng Bannayan-Zonana, bệnh Cowden, bệnh Lhermitte-Duclos, khối u Wilm, ung thư mô liên kết (sarcoma) Ewing, ung thư mô liên kết, đầu và cổ, thận, gan, ung thư tế bào hắc tố, buồng trứng, tuyến tụy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến ống, ung thư biểu mô tế bào vảy tuyến, ung thư nang tuyến, u tụy glucagon, u tụy nội tiết, tuyến tiền liệt, ung thư mô liên kết, ung thư mô liên kết xương, khối u xương tế bào lớn, tuyến giáp, bệnh bạch cầu lympho bào tế bào T, bệnh bạch cầu mạn tính do tủy xương, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương, bệnh bạch cầu mạn dòng bạch cầu trung tính, bệnh bạch cầu lympho bào tế bào T cấp tính, bệnh u tương bào, bệnh bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu tế bào vỏ não, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu dòng mẫu tiểu cầu, bệnh bạch cầu dòng mẫu tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh tăng sinh nguyên tủy bào hồng cầu, bệnh u lympho ác tính, bệnh u lympho Hodgkin, bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh u lympho, bệnh u lympho Burkitt, bệnh u lympho có nang, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư âm hộ, ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thận, u trung biểu mô, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư mũi họng, bệnh ung thư miệng, ung thư thuộc miệng, u mô đệm đường tiêu hóa (gastrointestinal stromal tumor - GIST) và ung thư tinh hoàn. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị khối u lỏng hoặc rắn. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị ung thư mô liên kết, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư dạ dày thực quản, khối u ác tính, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng(RCC), u lumpho, tế bào ung thư biểu mô có vảy của đầu và cổ (SCCHN), ung

thư biểu mô tế bào gan (HCC), và/hoặc bệnh u lympho không phải Hodgkin (NHL). Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc làm thuyên giảm mức độ nghiêm trọng của hội chứng tiền ung thư ở động vật có vú, bao gồm người, trong đó hội chứng tiền ung thư được lựa chọn từ: khối tân sinh trong biểu mô cổ tử cung, bệnh lý gamma đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (monoclonal gammopathy of undetermined significance - MGUS), hội chứng loạn sản tủy, thiếu máu do không tạo đủ huyết cầu, tổn thương cổ tử cung, tiền khối u ác tính (skin nevi), tân sinh biểu mô (trong ống) tuyến tiền liệt (PIN), ung thư biểu mô tuyến vú thể ống không xâm nhập (DCIS), polyp ruột kết và viêm gan nghiêm trọng hoặc bệnh xơ gan.

Theo một khía cạnh người này có khối u rắn. Theo một khía cạnh khối u được chọn từ ung thư đầu và cổ bệnh, ung thư dạ dày, khối u ác tính, ung thư biểu mô thận (RCC), bệnh ung thư thực quản, ung thư biểu mô tế bào phổi không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư buồng trứng và ung thư tuyến tụy. Theo một số khía cạnh, người này có một hoặc nhiều bệnh sau: ung thư đại trực tràng (CRC), thực quản, cổ, bàng quang, ung thư vú, đầu và cổ, buồng trứng, khối u ác tính, ung thư biểu mô thận (RCC), ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào phổi không nhỏ, u trung biểu mô, và bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo một khía cạnh khác người này mắc khối u lỏng như u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), các u tuỷ, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho thể nang, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư da (ví dụ, bệnh ung thư da không ác tính, tế bào ung thư biểu mô có vảy, ung thư biểu mô tế bào đáy) hoặc dày sừng quang hóa. Ngoài tác dụng điều trị bệnh ung thư da mặt ngoài, hợp chất theo sáng chế có thể phòng ngừa sự phát triển của bệnh ung thư da sau đó và bệnh dày sừng quang hóa tiền ác tính ở bệnh nhân được điều trị.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn hữu dụng để điều trị một hoặc nhiều bệnh gây đau khó chịu cho động vật có vú mà được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào trong vùng của các rối loạn liên quan đến sự hình thành vi mạch máu và/hoặc đặc tính thấm mạch máu bao gồm rối loạn tăng sinh mạch máu bao gồm bệnh viêm khớp (bệnh phong thấp) và sự tái phát hẹp van tim; rối loạn xơ hóa bao gồm chai gan và chứng xơ vữa động mạch; rối loạn tăng sinh tế bào trung mô bao gồm viêm thận tiểu cầu, bệnh thận đái tháo đường, sơ cứng thận ác tính, hội chứng huyết khối mao mạch, bệnh lý võng mạch

tăng sinh, sự đào thải cơ quan ghép và bệnh tiểu cầu thận; và rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh vảy nến, bệnh đái tháo đường, sự lành vết thương mãn tính, bệnh viêm và bệnh thoái hóa thần kinh.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Ví dụ về bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm, mà là bệnh bất kỳ được nghiên cứu bằng cách hoặc trùng hợp với sự lây nhiễm từ tác nhân gây bệnh. Tác nhân gây bệnh được định nghĩa chung là loài vi sinh vật bất kỳ mà là ngoại lai với môi trường mô của người. Bệnh thông thường gây ra tác nhân gây bệnh bao gồm vi khuẩn (như TB), vi rút (như HBV, HIV, cúm) và ký sinh trùng nguyên bào (như faliciparum P mà gây ra bệnh sốt rét). Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm có nguồn gốc từ vi khuẩn, như lây nhiễm TB (*Mycobacterium tuberculosis*), Chlamydia, lây nhiễm Tularemia (*Francisella tularensis*), lây nhiễm plasmodium hoặc lây nhiễm từ virut DNA hoặc RNA. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm có nguồn gốc từ họ virut DNA: Herpesviridae (virut herpes simplex loại 1, virut liên quan đến ung thư mô liên kiết Kaposi và virut Epstein-Barr), Papillomaviridae (virut u nhú ở người), virut gây bệnh hô hấp Adenovirus và Hepadnaviridae (virut viêm gan B). Ví dụ về họ virut RNA bao gồm Retroviridae (virut gây suy giảm miễn dịch ở người) Flaviviridae (virut Dengue virus, virut viêm gan C), Orthomyxoviridae (virut cúm), và Coronaviridae (virut coronavirut ở người và virut coronzvirut SARS).

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với hoạt chất trị liệu khác. Đối với chất điều biến đáp ứng miễn dịch, hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng trong liệu pháp đơn trị hoặc được sử dụng kết hợp với chất trị liệu khác trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trong đó việc điều biến STING tạo ra lợi ích trị liệu. Do đó, liệu pháp điều trị kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một hoạt chất trị liệu khác. Theo một phương án, liệu pháp điều trị kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một hoạt chất trị liệu khác. (Các) Hợp chất có công

thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng, và (các) chất trị liệu khác có thể được sử dụng cùng nhau trong một dược phẩm duy nhất hoặc một cách riêng rẽ, và, nếu được sử dụng một cách riêng rẽ thì việc sử dụng có thể được thực hiện một cách đồng thời hoặc tuần tự, theo thứ tự bất kỳ. Lượng của (các)hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng và (các) hoạt chất trị liệu khác và khoảng thời gian tương đối của việc sử dụng sẽ được chọn theo thứ tự để tạo ra tác dụng trị liệu kết hợp mong muốn. Do đó, theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng với một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác mà có thể hữu dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch, ví dụ; trị liệu miễn dịch kháng nguyên, kháng histamin, steroit, NSAID, thuốc giãn nở phế quản (ví dụ, chất chủ vận beta 2, chất chủ vận thụ thể adrenergic, hợp chất chống tiết cholin, theophyllin), methotrexat, chất điều biến leukotrien và chất tương tự; trị liệu bằng kháng thể đơn đòng như kháng thể kháng IgE, kháng TNF, kháng IL-5, kháng IL-6, kháng IL-12, kháng IL-1 và kháng thể tương tự; trị liệu thụ thể ví dụ, entanercept và chất tương tự; trị liệu miễn dịch không đặc hiệu kháng nguyên (ví dụ, interferon hoặc xytokin/chemokin khác, chất điều biến thụ thể xytokin/chemokin, chất chủ vận xytokin hoặc chất đối kháng, chất chủ vận TLR và chất tương tự).

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với xạ trị và/hoặc phẫu thuật và/hoặc ít nhất một chất trị liệu khác mà có thể hữu ích trong điều trị bệnh ung thư và hội chứng tiền ung thư. Chất chống ung thư bất kỳ mà có hoạt tính đối với khối u nhạy được điều trị có thể được sử dụng trong dược phẩm kết hợp. Chất chống ung thư hữu dụng cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống vi quản như diterpenoit và vinca alkaloit; phức chất phối trí của platin; chất alkyl hóa như mù tạc nitơ, oxazaphosphorin, alkylsulfonat, nitrosoure, và triazen; thuốc kháng sinh như anthraxyclin, actinomyxin và bleomyxin; chất ức chế topoisomeraza II như epipodophyllotoxin; chất chống chuyển hóa như purin và chất tương tự pyrimidin và chất kháng folat; chất ức chế topoisomeraza I như Xamptotexin; hocmon và chất tương tự hocmon; chất ức chế con đường truyền tín hiệu; chất ức chế sự tạo mạch tyrosin không có thụ thể; chất trị liệu miễn dịch; chất gây sự tự chết tế bào

theo chương trình; chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào; chất miễn dịch ung thư và chất kích thích miễn dịch.

Chất chống vi cấu trúc hình ống hoặc chất chống gián phân là hoạt chất đặc hiệu pha chống lại vi cấu trúc hình ống của tế bào khối u trong pha M hoặc nguyên phân của chu trình tế bào. Ví dụ về chất kháng vi cấu trúc hình ống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diterpennoit và vinca alkalnoit.

Diterpenoit, mà được tạo ra từ nguồn tự nhiên, là hợp chất chống ung thư đặc hiệu pha mà tác động ở pha G_2/M của chu trình tế bào. Diterpenoit được cho là làm ổn định tiểu đơn vị β-tubulin của vi quản, bằng cách gắn kết với protein này. Sau đó sự phân tách của protein được cho là bị ức chế với sự nguyên phân bị làm dừng lại và sau đó là quá trình làm chết tế bào. Ví dụ về diterpennoit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và chất tương tự docetaxel của nó.

Paclitaxel, 5β,20-epoxy-1,2α,4,7,10βα,13α-hexa-hydroxytax-11-en-9-on 4,10-diaxetat 2-benzoat 13-este với (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserin; sản phẩm diterpen tự nhiên được phân lập từ cây thủy tùng vùng Thái bình dương Taxus brevifolia và có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm TAXOL. Nó là thành viên họ taxan của terpen. Paclitaxel đã được phê chuẩn được sử dụng lâm sàng trong việc điều trị bệnh ung thư buồng trứng dai dẳng ở Mỹ (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. lntem, Med., 111:273, 1989) và để điều trị bệnh ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Nó là thuốc tiềm năng để điều trị ưng thư biểu mô da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và đầu và cổ (Foratire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Hợp chất này còn cho thấy hiệu quả để điều trị thận bệnh đa u nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), bệnh ung thư phổi và bệnh sốt rét. Việc điều trị cho bệnh nhân với paclitaxel tạo ra sự ức chế tủy xương (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) có liên quan đến thời gian của liều lớn hơn ngưỡng giới hạn của nồng độ (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxy-3-phenylisoserin,N-tert-butyl este, 13-este với 5β-20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13β-hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm TAXOTERE. Docetaxel được chỉ định để điều trị ung thư vú. Docetaxel có thể xem là dẫn xuất bán tổng hợp của

paclitaxel, được tạo ra bằng cách sử dụng tiền chất tự nhiên, 10-deaxetyl-baccatin III, được tách chiết từ lá kim của cây thủy tùng vùng châu Âu.

Vinca alkaloit là chất chống ung thư đặc hiệu pha được tạo ra từ cây dừa cạn. Vinca alkalnoit tác động ở pha M (nguyên phân) của chu trình tế bào bằng cách liên kết đặc hiệu với tubulin. Sau đó, phân tử tubulin được liên kết không thể trùng hợp vào trong vi cấu trúc hình ống. Sự nguyên phân được cho là đến bị làm dừng lại trong pha giữa với quá trình làm chết tế bào sau đó. Ví dụ về vinca alkalnoit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinblastin, vincristin, và vinorelbin.

Vinblastin, vincaleukoblastin sulfat, có bán trên thị trường dưới nhãn VELBAN® ở dạng dung dịch tiêm. Mặc dù, nó có thể được chỉ định dùng làm phác đồ trị liệu thứ hai cho các khối u rắn, tuy nhiên về cơ bản được chỉ định trong việc điều trị ung thư tinh hoàn và các u lympho bao gồm bệnh Hodgkin; và tế bào lympho và u lympho thuộc mô bào. Việc giảm chức năng tạo máu là tác dụng phụ hạn chế liều của vinblastin.

Vincristin, vincaleukoblastin, 22-oxo-, sulfat, có bán trên thị trường dưới nhãn ONCOVIN® ở dạng dung dịch tiêm. Vincristin được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và còn được sử dụng trong chế độ điều trị đối với u lympho Hodgkin và không Hodgkin ác tính. Rụng tóc và tác động lên hệ thần kinh là tác dụng phụ thông thường nhất của vincristin và ở mức độ nhỏ hơn sự giảm chức năng tạo máu và viêm niêm mạc dạ dày - ruột non xảy ra.

Vinorelbin, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincaleukoblastin [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutandioat (1:2)(muối)], có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm của vinorelbin tartrat (NAVELBINE®), là vinca alkaloit bán tổng hợp. Vinorelbin được chỉ định dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác, như cisplatin, để điều trị các khối u rắn, đặc biệt là ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú tăng tiến, và ung thư tuyến tiền liệt chống lại hocmon. Sự triệt tủy là tác dụng phụ hạn chế liều thông thường nhất của vinorelbin.

Phức hợp phối trí platin là chất kháng ung thư không đặc hiệu pha, mà tương tác với DNA. Platin phức hợp di chuyển vào tế bào khối u và trải qua quá trình hydrat hóa và tạo ra kết chéo trong sợi và sợi đối diện liên với ADN gây ra tác dụng sinh lý bất lợi đến khối u. Ví dụ về phức chất phối trí của platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, oxaliplatin, cisplatin và carboplatin.

Cisplatin, cis-diamminedicloplatin, có bán trên thị trường dưới nhãn PLATINOL® ở dạng dung dịch tiêm. Cisplatin về cơ bản được chỉ định trong việc điều trị di căn tinh hoàn và ung thư buồng trứng và ung thư bàng quang tăng tiến.

Carboplatin, platin, diamin [1,1-xyclobutan-dicarboxylat(2-)-O,O'], có bán trên thị trường dưới nhãn PARAPLATIN® ở dạng dung dịch tiêm. Carboplatin về cơ bản được chỉ định trong phác đồ trị liệu thứ nhất và thứ hai cho ung thư biểu mô buồng trứng tăng tiến.

Chất alkyl hóa là chất kháng ung thư không đặc hiệu pha và có ái lực với điện tử mạnh. Nói chung, chất alkyl hóa tạo ra liên kết cộng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN thông qua gốc có ái lực với điện tử của phân tử ADN như nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxy, carboxyl, và imidazol. Quá trình alkyl hóa này làm hỏng chức năng của axit nucleic dẫn đến sự chết tế bào. Ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mù tạc nitơ như xyclophosphamid, melphalan, và chlorambucil; alkyl sulfonat như busulfan; nitrosoure như carmustin; và triazen như dacarbazin.

Xyclophosphamit, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén dưới nhãn CYTOXAN®. Xyclophosphamit được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác, trong việc điều trị u lympho ác tính, u tuỷ, và bệnh bạch cầu.

Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanin, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén dưới nhãn ALKERAN®. Melphalan được chỉ định đối với việc điều trị làm thuyên giảm u tuỷ và ung thư biểu mô không cắt bỏ của buồng trứng. Sự ức chế tủy xương là tác dụng phụ hạn chế liều thông thường nhất của melphalan.

Chlorambucil, axit 4-[bis(2-cloetyl)amino]benzenbutanoic, có bán trên thị trường ở dạng viên nén dưới nhãn LEUKERAN®. Chlorambucil được chỉ định đối với việc điều trị làm thuyên giảm bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính, và u lympho ác tính như ung thư mô liên kết dạng lympho, u lympho thể nang lớn, và bệnh Hodgkin.

Busulfan, 1,4-butandiol dimetanulfonat, có bán trên thị trường dưới nhãn MYLERAN® ở dạng viên nén. Busulfan được chỉ định đối với việc điều trị làm thuyên giảm bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương.

Carmustin, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosoure, có bán trên thị trường ở dạng lọ nhỏ duy nhất của thành phần được làm đông khô dưới nhãn BiCNU®. Carmustin được chỉ định đối với việc điều trị làm thuyên giảm ở dạng hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với chất khác đối với khối u não, u tuỷ, bệnh Hodgkin, và u lympho không Hodgkin.

Dacarbazin, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamit, có bán trên thị trường ở dạng lọ nhỏ duy nhất của thành phần dưới nhãn DTIC-Dome®. Dacarbazin được chỉ định để điều trị khối u ác tính di căn và để sử dụng kết hợp với chất khác đối với liệu pháp trị liệu thứ hai cho bệnh Hodgkin.

Chất chống ung thư kháng sinh là chất không đặc hiệu pha, mà gắn kết hoặc kết hợp với DNA. Nói chung, tác dụng này làm gãy phức hợp ADN ổn định hoặc sợi, mà làm hỏng chức năng thông thường của axit nucleic dẫn đến sự chết tế bào. Ví dụ về chất kháng sinh chống ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, actinomyxin như dactinomyxin, anthraxylin như daunorubixin và doxorubixin; và bleomyxin.

Dactinomyxin, còn được gọi là Actinomyxin D, có bán trên thị trường ở dạng tiêm dưới nhãn COSMEGEN®. Dactinomyxin được chỉ định để điều trị khối u Wilm và ung thư mô liên kết từ các cơ xương.

Daunorubixin, (8S-cis-)-8-axetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-5,12 naphthacenedion hydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng liposom có thể tiêm được dưới nhãn DAUNOXOME® hoặc dưới dạng có thể tiêm được dưới nhãn DAUNOXOME®. Daunorubixin được chỉ định đối với việc cảm ứng làm thuyên giảm dần trong việc điều trị bệnh bạch cầu không tế bào lympho cấp tính và ung thư mô liên kết Kaposi liên quan đến HIV tăng tiến.

Doxorubixin, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-5,12 naphthacenedion hydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng có thể tiêm được dưới nhãn RUBEX® hoặc ADRIAMYXIN RDF®. Doxorubixin về cơ bản được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính, nhưng còn là thành phần hữu dụng trong việc điều trị một số khối u rắn và u lympho.

Bleomyxin, hỗn hợp của kháng sinh glyxopeptit gây độc tế bào được phân lập từ chủng Streptomyces verticillus, có bán trên thị trường dưới nhãn BLENOXANE®. Bleomyxin được chỉ định cho việc điều trị làm thuyên giảm, ở dạng hoạt chất duy nhất

hoặc kết hợp với chất khác, đối với tế bào ung thư biểu mô có vảy, u lympho, và ung thư biểu mô tinh hoàn.

Chất ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epipodophyllotoxin. Epipodophyllotoxin chất chống ung thư đặc hiệu pha được tạo ra từ cây cà sâm. Epipodophyllotoxin nói chung ảnh hưởng đến tế bào trong pha S và G_2 của chu trình tế bào bằng cách tạo ra phức hợp bậc ba với topoisomeraza II và ADN gây ra sự gãy sợi ADN. Sự gãy sợi tích tụ và sau đó làm chết tế bào. Ví dụ về epipodophyllotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etoposid và teniposid.

Etoposit, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-etyliden-β-D-glucopyranosit], có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nang dưới nhãn VePESID® và thường được gọi là VP-16. Etoposid được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị ung thư tinh hoàn và ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Teniposit, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-0-(R)-thenyliden-β-D-glucopyranosit], có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm dưới nhãn VUMON® và thường còn được gọi là VM-26. Teniposid được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em.

Chất chống chuyển hóa khối u là chất chống ung thư đặc hiệu pha mà tác động ở pha S (quá trình tổng hợp ADN) của chu trình tế bào bằng ức chế quá trình tổng hợp ADN hoặc bằng ức chế quá trình tổng hợp bazơ pyrimidin hoặc purin và nhờ đó làm hạn chế quá trình tổng hợp ADN. Sau đó, pha S không được tiếp tục và làm chết tế bào. Ví dụ về chất chống ung thư chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flouracil, metotrexat, cytarabin, mercaptopurin, thioguanin, và gemcitabin.

5-flouraxil, 5-flo-2,4- (1H,3H) pyrimidindion,, có bán trên thị trường dưới tên flouraxil. Việc sử dụng 5-flouraxil dẫn đến sự ức chế quá trình tổng hợp thymidylat và còn được kết hợp vào trong cả ARN và ADN. Kết quả là thường gây ra sự chết tế bào. 5-flouraxil được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị ung thư biểu mô ung thư vú, ruột kết, trực tràng, dạ dày và tuyến tụy. Chất tương tự flopyrimidin khác bao gồm 5-flo deoxyuridin (floxuridin) và 5-flodeoxyuridin monophosphat.

Xytarabin, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinon, có bán trên thị trường dưới nhãn CYTOSAR-U® và thường còn được gọi là Ara-C. Xytarabin được cho là ức chế tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng ức chế sự kéo dài chuỗi DNA bằng cách kết hợp đầu cuối của cytarabine vào trong mạch DNA đang phát triển. Xytarabin được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Chất tương tự xytidin khác bao gồm 5-azacytidin và 2',2'-diflodeoxyxytidin (gemxitabin).

Mercaptopurin, 1,7-dihydro-6H-purin-6-thion monohydrat, có bán trên thị trường dưới nhãn PURINETHOL®. Mercaptopurin ức chế tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng ức chế quá trình tổng hợp ADN bằng cơ chế hiện vẫn chưa được xác định. Mercaptopurin được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Chất tương tự mercaptopurin hữu dụng là azathioprin.

Thioguanin, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purin-6-thion, có bán trên thị trường dưới nhãn TABLOID®. Thioguanin ức chế tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng ức chế quá trình tổng hợp ADN bằng cơ chế hiện vẫn chưa được xác định. Thioguanin được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Chất tương tự purin khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenin (EHNA), fludarabin phosphat, và cladribin.

Gemcitabin, 2'-deoxy-2', 2'-diflocytidin monohydroclorua (β-chất đồng phân), có bán trên thị trường dưới nhãn GEMZAR®. Gemcitabin ức chế tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S và bằng cách phong bế tiến trình tế bào thông qua đường biên G1/S. Gemcitabin được chỉ định kết hợp với cisplatin trong việc điều trị cục bộ ung thư phổi không tế bào nhỏ tăng tiến và ở dạng riêng rẽ trong việc điều trị cục bộ ung thư tuyến tụy tăng tiến.

Metotrexat, axit N-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinyl) metyl]metylamino] benzoyl]-L- glutamic, có bán sẵn trên thị trường dưới dạng natri metotrexat. Metotrexat ức chế tế bào pha tác dụng đặc hiệu ở pha S bằng ức chế quá trình tổng hợp ADN, sửa chữa và/hoặc sao chép thông qua sự ức chế reductaza của axit dihydrofolic mà cần cho quá trình tổng hợp của purin nucleotit và thymidylat. Metotrexat được chỉ định dùng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác trong việc điều trị ung thư biểu mô rau, bệnh bạch cầu màng não, u lympho không Hodgkin, và ung thư biểu mô

của ung thư vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang.

Xamptotexin, bao gồm, dẫn xuất xamptotexin và xamptotexin có bán sẵn hoặc đang được phát triển làm chất ức chế Topoisomernaza I. Hoạt tính gây độc tế bào của xamptotexin được cho là đến liên quan đến hoạt tính ức chế Topoisomernaza I của nó. Ví dụ về xamptotexin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, irinotexan, topotexan, và các dạng quang học của 7-(4-metylpiperazino-metylen)-10, 11-etylendioxy-20-xamptotexin được mô tả sau đây.

Irinotexan HCl, (4S)-4,11-dietyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino) cacbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®. Irinotexan là dẫn xuất của xamptotexin mà gắn kết, cùng với chất chuyển hóa hoạt tính của nó SN-38, với topoisomeraza I – phức chất ADN. Độc tính xảy ra được cho là kết quả của sự gãy sợi kép không thể sửa chữa do tương tác của Topoisomernaza I: DNA: irintecan hoặc phức hợp bậc ba SN-38 với enzym sao chép. Irinotexan được chỉ định để điều trị ung thư di căn của ruột kết hoặc trực tràng.

Topotexan HCl, (S)-10-[(dimetylamino)metyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm HYCAMTIN®. Topotexan là dẫn xuất của Xamptotexin mà gắn kết với topoisomeraza I – phức chất ADN và ngăn ngừa việc làm giảm sự gãy sợi đơn do Topoisomeraza I gây ra trong đáp ứng đối với torsional chủng của ADN phân tử. Topotexan được chỉ định đối với liệu pháp trị liệu thứ hai ung thư di căn biểu mô của buồng trứng và ung thư phổi tế bào nhỏ.

Hocmon và chất tương tự hocmon hữu dụng là hợp chất để điều trị ung thư trong đó có mối quan hệ giữa (các) hocmon và sự phát triển và/hoặc không có sự phát triển của ung thư. Ví dụ về hocmon và chất tương tự hocmon hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adrenocorticosteroit như prednison và prednisolon mà hữu dụng để điều trị u lympho ác tính và bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em; aminoglutethimit và chất ức chế aromataza khác như anastrozol, letrozol, vorozol, và exemestan hữu dụng để điều trị ung thư biểu mô vỏ tuyến thượng thận-thận và ung thư biểu mô vú phụ thuộc hocmon bao gồm thụ thể estrogen; progestrin như megestrol axetat hữu dụng để điều trị bệnh ung thư vú phụ thuộc hocmon và ung thư biểu mô màng trong tử cung; estrogen và thuốc kháng estrogen như fulvestrant,

flutamit, nilutamit, bicalutamit, cyproteron axetat và 5α-reductaza như finasterid và dutasterid, hữu dụng để điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và u tuyến tiền liệt lành tính; thuốc kháng estrogen như tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen, iodoxyfen, cũng như chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (Selective estrogen receptor modulators - SERMS) như các chất được mô tả trong patent Mỹ số US 5,681,835, 5,877,219, và 6,207,716, hữu dụng để điều trị ung thư biểu mô vú phụ thuộc hocmon và bệnh ung thư nhạy khác; và hocmon giải phóng gonadotropin (gonadotropin-releasing hormone - GnRH) và chất tương tự của chúng mà kích thích sự giải phóng leutin hóa hormon (leutinizing hormone - LH) và/hoặc hocmon kích thích nang trứng (follicle stimulating hormone - FSH) để điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, ví dụ, chất chủ vận LHRH và chất đối kháng như goserelin axetat và luprolid.

Chất ứng chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế, mà phong bế hoặc ức chế quá trình hóa học mà tạo ra sự thay đổi nội bào. Trong bản mô tả này, sự thay đổi này là sự tăng sinh tế bào hoặc sự biệt hóa. Chất ức chế truyền tín hiệu hữu dụng theo sáng chế bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, tyrosin kinaza không thụ thể, chất phong bế vùng SH2/SH3, serin/threonin kinaza, phosphotidyl inositol-3 kinaza, truyền tín hiệu myo-inositol, và gen đột biến gây bệnh ung thư Ra.

Một số protein tyrosin kinaza xúc tác cho quá trình phosphoryl hóa của gốc tyrosyl cụ thể trong các protein có liên quan trong quá trình điều hòa sự phát triển của tế bào. Protein tyrosin kinaza này nói chung có thể được phân loại làm kinaza thụ thể hoặc không thụ thể.

Tyrosin kinaza thụ thể là protein xuyên màng có vùng liên kết phối tử ngoại bào, vùng xuyên màng, và vùng tyrosin kinaza. Tyrosin kinaza thụ thể có liên quan đến sự điều hòa phát triển của tế bào và thường được gọi là yếu tố phát triển thụ thể. Sự hoạt hóa không thích hợp hoặc không được kiểm soát các kinaza này, cụ thể là hoạt tính yếu tố phát triển thụ thể kinaza bất thường, ví dụ bằng sự biểu hiện quá mức hoặc đột biến, được xác định là tạo ra sự phát triển không được kiểm soát của tế bào. Do đó, hoạt tính bất thường của kinaza này có liên quan đến sự phát triển mô ác tính. Do đó, chất ức chế của kinaza này có thể tạo ra phương pháp điều trị ung thư. Thụ thể yếu tố tăng trưởng bao gồm, ví dụ, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc (EGFr), thụ thể yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, thụ thể yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGFr), tyrosin kinaza với vùng tương đồng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì và

tương tự immunoglobulin (TIE-2), thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin –I (IGFI), thụ thể kích thích đại thực bào ruột kết (cfms), BTK, ckit, cmet, thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), thụ thể Trk (TrkA, TrkB, và TrkC), thụ thể ephrin (eph), và tiền gen đột biến gây ung thư RET. Một số chất ức chế của thụ thể phát triển đang được phát triển và bao gồm chất đối kháng phối tử, kháng thể, chất ức chế tyrosin kinaza và oligonucleotit ngược nghĩa. Yếu tố phát triển thụ thể và chất mà ức chế chức năng yếu tố phát triển thụ thể được mô tả, ví dụ, trong Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; and Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Tyrosin kinaza, mà không là yếu tố phát triển kinaza thụ thể được gọi là tyrosin kinaza không thụ thể. Tyrosin kinaza không thụ thể hữu dụng theo sáng chế, mà là đích hoặc hướng đích của thuốc kháng ung thư, bao gồm cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (kinaza bám dính tập trung), Bruton tyrosin kinaza, và Bcr-Abl. Kinaza không thụ thể này và chất mà ức chế chức năng tyrosin kinaza không thụ thể được mô tả trong Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; và Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Chất phong bế vùng SH2/SH3 mà phá vỡ sự liên kết vùng SH2 hoặc SH3 trong các enzym khác nhau hoặc protein thích ứng bao gồm, tiểu đơn vị PI3-K p85, kinaza họ Src, phân tử thích ứng (Shc, Crk, Nck, Grb2) và Ra-GAP. Vùng SH2/SH3 là đích đối với hoạt chất kháng ung thư được mô tả trong Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Chất ức chế của Serin/Threonin kinaza bao gồm chất phong bế chuỗi MAP kinaza mà bao gồm chất phong bế của Raf kinaza (rafk), Mitogen hoặc kinaza được điều hòa ngoại bào (MEK), và kinaza được điều hòa ngoại bào (ERK); và chất phong bế thành viên họ protein kinaza C bao gồm chất phong bế PKC (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Họ kinaza IkB (IKKa, IKKb), kinaza họ PKB, thành viên họ kinaza akt, và kinaza thụ thể TGF beta. Serin/Threonin kinaza này và chất ức chế của nó được mô tả trong Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996)

Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., và Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic và Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391; and Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Chất ức chế của thành viên họ Phosphotidyl inositol-3 Kinaza bao gồm chất phong bế PI3-kinaza, ATM, DNA-PK, và Ku còn hữu dụng theo sáng chế. Kinaza này được mô tả trong Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry và Cell Biology. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

Còn hữu dụng theo sáng chế là chất ức chế truyền tín hiệu Myo-inositol như chất phong bế phospholipaza C và chất tương tự Myoinositol. Chất ức chế tín hiệu này được mô tả trong Powis, G., và Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Nhóm chất ức chế con đường truyền tín hiệu khác là chất ức chế của gen đột biến gây ung thư Ras. Chất này ức chế bao gồm chất ức chế farnesyltransferaza, geranyl-geranyl transferaza, và CAAX proteaza cũng như oligonucleotit ngược nghĩa, ribozym và liệu pháp trị liệu miễn dịch. Chất ức chế này phong bế ra sự hoạt hóa Ra trong tế bào bao gồm Ra đột biến thể dại, nhờ đó có tác dụng làm chất chống tăng sinh. Sự ức chế gen đột biến gây bệnh ung thư Ra được mô tả trong Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I.Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 – 102; and BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30.

Như được mô tả trên đây, chất đối kháng kháng thể đối với việc liên kết phối tử kinaza thụ thể có thể còn có tác dụng làm chất ức chế truyền tín hiệu. Nhóm chất ứng chế con đường truyền tín hiệu này bao gồm việc sử dụng kháng thể được nhân hóa cho vùng liên kết phối tử ngoại bào của tyrosin kinaza thụ thể. Ví dụ kháng thể đặc hiệu Imclone C225 EGFR (xem, Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); kháng thể Herceptin ® erbB2 (xem Tyrosine Kinase Signaling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); và kháng thể đặc hiệu 2CB VEGFR2

(xem Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Chất chống tăng sinh mạch máu bao gồm chất ức chế sự tạo mạch MEK không thụ thể có thể còn hữu dụng. Chất chống tăng sinh mạch máu như các chất mà có tác dụng ức chế của yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô, (ví dụ, kháng thể kháng yếu tố tăng tưởng mạch máu nội mô bevacizumab [Avastin™], và hợp chất mà tác động theo cơ chế khác (ví dụ, linomid, chất ức chế chức năng integrin αvβ3, endostatin và angiostatin).

Chất được sử dụng trong chế độ trị liệu miễn dịch có thể còn hữu dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I). Phương pháp trị liệu miễn dịch, bao gồm, ví dụ, phương pháp ex-vivo và in-vivo để tăng tính sinh miễn dịch của tế bào khối u của bệnh nhân, như chuyển nạp với xytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc thụ thể kích thích đại thực bào ruột kết-bạch cầu hạt, phương pháp làm giảm chứng suy nhược tế bào T, phương pháp sử dụng tế bào miễn dịch truyền nhiễm như tế bào tua được truyền nhiễm xytokin, phương pháp sử dụng dòng tế bào khối u được truyền nhiễm xytokin và phương pháp sử dụng kháng thể kháng idiotyp.

Chất trị liệu được sử dụng trong chế độ trị liệu gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, oligonucleotit ngược nghĩa bcl-2) có thể còn được sử dụng kết hợp theo sáng chế.

Chất ức chế ức truyền tín hiệu chu trình tế bào ức chế phân tử tham gia vào trong quá trình kiểm soát chu trình tế bào. Họ của protein kinaza được gọi là kinaza phụ thuộc xyclin (CDKs) và tương tác của chúng với họ của protein được gọi là xyclin điều chỉnh tiến trình phát triển bởi chu trình tế bào nhân điển hình. Sự hoạt hóa phối hợp và sự không hoạt hóa phức hợp cyclin/CDK khác nhau cần cho tiến trình bình thường thông qua chu trình tế bào. Một số chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào đang được phát triển. Ví dụ về kinaza phụ thuộc vào cyclin, bao gồm CDK2, CDK4, và CDK6 và chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào được mô tả trong, ví dụ, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

Theo một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng và ít nhất một chất chống ung thư được chọn từ chất chống vi quản, phức chất phối trí của platin, chất alkyl hóa, thuốc kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, chất chống

chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, hocmon và chất tương tự hocmon, chất ức chế con đường truyền tín hiệu, chất ức chế sự tạo mạch tyrosin MEK không thụ thể, chất trị liệu miễn dịch, chất gây sự tự chết tế bào theo chương trình, và chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào.

Theo một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng và ít nhất một chất chống ung thư mà là chất chống vi quản được chọn từ diterpenoit và vinca alkaloit.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là diterpenoit. Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là vinca alkaloit.

Theo một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng và ít nhất một chất chống ung thư mà là phức chất phối trí của platin.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là paclitaxel, carboplatin, hoặc vinorelbin. Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là carboplatin. Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là vinorelbin. Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là paclitaxel. Theo một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng và ít nhất một chất chống ung thư mà là chất ức chế con đường truyền tín hiệu.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế của kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, hoặc c-fms. Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế của serin/threonin kinaza rafk, akt, hoặc PKC-zeta. Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế của tyrosin kinaza không thụ thể được chọn từ họ kinaza src. Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế c-src. Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế gen đột biến gây ung thư Ras được chọn từ chất ức chế của farnesyl transferaza và geranylgeranyl transferaza. Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế của serin/threonin kinaza được chọn từ nhóm bao gồm PI3K.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế EGFr/erbB2 kép, ví dụ, N-{3-clo-4-[(3-flobenzyl) oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(metansulphonyl) etyl]amino}metyl)-2-furyl]-4-quinazolinamin.

Theo một phương án, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng, đặc biệt là muối dược dụng của chúng và ít nhất một chất chống ung thư mà là chất ức chế tín hiệu chu trình tế bào. Theo một phương án khác, chất ức chế tín hiệu chu trình tế bào là chất ức chế CDK2, CDK4 hoặc CDK6.

Ví dụ khác về chất trị liệu khác (ví dụ, chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) là chất điều hòa miễn dịch.

Trong bản mô tả này "chất điều hòa miễn dịch" là chất bất kỳ bao gồm kháng thể đơn dòng mà ảnh hưởng đến hệ miễn dịch. Chất điều hòa miễn dịch có thể được sử dụng là hợp chất chống ung thư để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, chất điều biến miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CTLA-4 như ipilimumab (YERVOY) và kháng thể kháng PD-1 (Opdivo/nivolumab và Keytruda/pembrolizumab). Chất điều hòa miễn dịch khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể ICOS, kháng thể OX-40, kháng thể PD-L1, kháng thể LAG3, kháng thể TIM-3, kháng thể 41BB và kháng thể GITR.

Ví dụ khác về chất trị liệu khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất theo sáng chế là chất kháng PD-L1. Kháng thể kháng PD-L1 và phương pháp tạo ra chúng là đã biết trong lĩnh vực này. Các kháng khể kháng PD-L1 này có thể là đơn dòng hoặc đa dòng, và/hoặc tái tổ hợp, và/hoặc được nhân hóa. Ví dụ về kháng thể PD-L1 được mô tả trong patent Mỹ số 8,217,149, 8,383,796, 8,552,154, 9,212,224, và 8,779,108, và công bố đơn Mỹ số 20110280877, 2014/0341902 và 20130045201. Ví dụ khác về kháng thể kháng PD-L1 (còn được gọi là CD274 hoặc B7-H1) và phương pháp sử dụng được mô tả trong patent Mỹ số 7,943,743, _8,168,179; và 7,595,048 WO2014055897, WO2016007235 và công bố đơn Mỹ số 20130034559, 20130034559 và 20150274835. Kháng thể PD-L1 đang được phát triển làm chất điều hòa miễn dịch hoặc chất điều biến miễn dịch để điều trị ung thư.

Theo một phương án, kháng thể PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,217,149. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 chứa các CDR

của kháng thể được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,217,149. Theo một phương án, kháng thể PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong Patent Mỹ số 8,779,108. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 chứa các CDR của kháng thể được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 8,779,108. Theo một phương án, kháng thể PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong công bố đơn Mỹ số 20130045201. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 chứa các CDR của kháng thể được bộc lộ trong công bố đơn Mỹ số 20130045201. Theo một phương án, kháng thể kháng PD-L1là BMS-936559 (MDX-1105), mà được mô tả trong tài liệu WO 2007/005874. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là MPDL3280A (RG7446). Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là MEDI4736, mà là kháng thể kháng PD-L1 đơn dòng được mô tả trong tài liệu WO 2011/066389 và US 2013/034559. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là TECENTRIQ™ (atezolizumab), mà là phương pháp trị liệu miễn dịch ung thư kháng PDL1 mà được phê chuẩn trong tài liệu Mỹ tháng 5 năm 2016 đối với các loại ung thư bàng quang đặc hiệu. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là YW243.55.S70, mà là kháng thể kháng PD-L1 được mô tả trong tài liệu WO 2010/077634 và patent Mỹ số 8.217.149. Các ví dụ về kháng thể kháng PD-L1 hữu ích đối với các phương pháp theo sáng chế và phương pháp sản xuất chúng được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2010/077634, WO 2007/005874, WO 2011/066389, đơn Mỹ số 8,217,149, và US 2013/034559.

Ví dụ khác về mAb mà liên kết với PD-L1 ở người, và hữu dụng trong phương pháp điều trị, thuốc và việc sử dụng theo sáng chế, được mô tả trong WO2013/019906, WO2010/077634 A1 và US8383796. Các mAb cụ thể khác kháng PD-L1 ở người hữu dụng làm chất đối kháng PD-1 trong phương pháp điều trị, thuốc và việc sử dụng theo sáng chế bao gồm MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

Ví dụ khác về chất trị liệu khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất theo sáng chế là chất đối kháng PD-1.

"Chất đối kháng PD-1" nghĩa là phân tử sinh hoặc hoặc hợp chất hóa học bất kỳ mà phong bế sự liên kết của PD-L1 biểu hiện trong tế bào ung thư đối với PD-L1 biểu hiện trong tế bào miễn dịch (tế bào T, tế bào C hoặc tế bào NKT) và tốt hơn là cũng phong bế sự liên kết của PD-L2 biểu hiện trong tế bào ung thư đối với tế bào miễn dịch biểu hiện PD-1. Tên hoặc từ đồng nghĩa khác của PD-1 và phối tử của nó bao gồm: PDCD1, PD1, CD279 và SLEB2 for PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 và

B7-H đối với PD-L1; và PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc và CD273 đối với PD-L2. Theo phương án bất kỳ của khía cạnh hoặc phương án theo sáng chế trong đó cá thể người được điều trị, và chất đối kháng PD-1 phong bế sự liên kết của PD-L1 người đối với PD-1 người, và tốt hơn là phong bế sự liên kết của cả PD-L1 và PD-L2 đối với PD-1 ở người. Trình tự amino axit PD-1 ở người có thể tham khảo trong NCBI Locus số: NP_005009. Trình tự amino axit PD-L1 và PD-L2 ở người có thể tham khảo trong NCBI Locus số: lần lượt NP_054862 và NP_079515.

Chất đối kháng PD-1 hữu dụng trong khía cạnh bất kỳ của các khía cạnh theo sáng chế bao gồm kháng thể đơn dòng (mAb), hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, mà liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc PD-L1 và tốt hơn là liên kết đặc hiệu với PD-1 ở người hoặc PD-L1 ở người. mAb có thể là kháng thể ở người, kháng thể được nhân hóa hoặc kháng thể thể khảm, và có thể bao gồm vùng cố định ở người. Theo một số phương án, vùng cố định ở người được chọn từ nhóm gồm có vùng cố định IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4, và theo cá phương án được ưu tiên, vùng cố định ở người là vùng cố định IgG1 hoặc IgG4. Theo một số phương án, mảnh liên kết kháng nguyên được lựa chọn từ nhóm gồm có mảnh Fab, Fab'-SH, F(ab')2, scFv và Fv.

Ví dụ khác về mAb mà liên kết với PD-1 ở người, và hữu dụng trong khía cạnh và phương án khác theo sáng chế, được mô tả trong US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, và US2011/0271358.

Các mAb cụ thể khác kháng PD-1 ở người hữu dụng làm chất đối kháng PD-1 theo khía cạnh và phương án bất kỳ trong số các khía cạnh và phương án theo sáng chế gồm có: MK-3475, IgG4 mAb nhân hóa có cấu trúc được mô tả trong *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 2, các trang 161-162 (2013) và chứa trình tự axit amino chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Figure 6; nivolumab, IgG4 mAb ở người có cấu trúc được mô tả trong *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 1, các trang 68-69 (2013) và chứa trình tự axit amino chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Figure 7; kháng thể được nhân hóa h409A11, h409A16 và h409A17, mà được mô tả trong WO2008/156712, và AMP-514, mà đang được phát triển bởi Medimmune.

Chất đối kháng PD-1 hữu dụng khác theo khía cạnh và phương án bất kỳ trong số các khía cạnh và phương án theo sáng chế bao gồm immunoadhesin mà gắn kết đặc hiệu với PD-1, và tốt hơn là gắn kết đặc hiệu với PD-1 ở người, ví dụ, protein dung hợp

có chứa phần ngoại bào hoặc phần liên kết PD-1 của PD-L1 hoặc PD-L2 được dung hợp với vùng cố định như vùng Fc của phân tử globulin miễn dịch. Ví dụ về phân tử adhesion miễn dịch mà liên kết đặc hiệu với PD-1 được mô tả trong WO2010/027827 và WO2011/066342. Protein dung hợp đặc hiệu hữu dụng làm chất đối kháng PD-1 trong phương pháp điều trị, thuốc và viêccj sử dụng theo sáng chế bao gồm AMP-224 (còn được gọi là B7-DCIg),mà là protein dung hợp PD-L2-FC và liên kết với PD-1 ở người.

KEYTRUDA/pembrolizumab là kháng thể kháng PD-1 được bán để điều trị ung thư phổi bởi Merck. Trình tự amino axit của pembrolizumab và phương pháp sử dụng được mô tả trong Patent Mỹ số 8,168,757.

Opdivo/nivolumab là kháng thể ở người hoàn chỉnh đơn dòng được bán bởi Bristol Myers Squibb trực tiếp chống lại thụ thể bề mặt tế bào ở người điều hòa miễn dịch âm PD-1 (sự chết theo chương trình 1 hoặc sự chết tế bào theo chương trình 1/PCD-1) với hoạt tính tăng hiệu quả miễn dịch. Nivolumab liên kết với và phong bế sự hoạt hóa PD-1, siêu họ protein xuyên màng Ig, bằng phối tử của nó PD-L1 và PD-L2, làm hoạt hóa tế bào T và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào chống lại tế bào khối u hoặc tác nhân gây bệnh. Sự hoạt hóa tế bào T điều hòa âm bởi PD-1 được hoạt hóa và chức năng hiệu lực thông qua sự ức chế con đường hoạt hóa PI3K/Akt. Tên gọi khác đối với nivolumab bao gồm: BMS-936558, MDX-1106, và ONO-4538. Trình tự axit amino đối với nivolumab và phương pháp sử dụng và sản xuất được mô tả trong patent Mỹ số 8,008,449.

Ví dụ khác về chất trị liệu khác (ví dụ, chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) là kháng thể ICOS.

ICOS là thụ thể tế bào T đồng kích thích bằng mối quan hệ chức năng và cấu trúc với siêu họ CD28/CTLA-4-Ig (Hutloff, et al., "ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28", Nature, 397: 263-266 (1999)). Sự hoạt hóa ICOS xảy ra bằng liên kết bởi ICOS-L (B7RP-1/B7-H2). Cả B7-1 và B7-2 (phối tử của CD28 và CTLA4) đều không liên kết hoặc hoạt hóa ICOS. Tuy nhiên, ICOS-L đã được xác định là liên kết yếu với cả CD28 và CTLA-4 (Yao S et al., "B7-H2 is an costimulatory ligand for CD28 in human", Immunity, 34(5); 729-40 (2011)). Sự biểu hiện của ICOS được cho là bị giới hạn ở tế bào T. Mức biểu hiện ICOS thay đổi giữa các nhóm phụ tế bào T khác nhau và dựa trên trạng thái hoạt hóa tế bào T. Sự biểu hiện ICOS

đã được xác định trên TH17 nghỉ, tế bào T trợ giúp có nang (TFH) và tế bào T điều hòa (Treg); tuy nhiên, không giống với CD28; nó không được biểu hiện nhiều trên quần thể tế bào T hiệu lực T_H1 và T_H2 nguyên vẹn (Paulos CM et al., "The inducible costimulator (ICOS) is a critical for development of human Th17 cells", Sci Transl Med, 2(55); 55ra78 (2010)). Sự biểu hiện ICOS được cảm ứng mạnh trên tế bào T hiệu lực CD4+ và CD8+ sau khi hoạt hóa nhờ sự gắn kết TCR (Wakamatsu E, et al., "Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+ T cells", Proc Natal Acad Sci USA, 110(3); 1023-8 (2013)).

CDR của kháng thể ở chuột đối với ICOS ở người có hoạt tính chủ vận được mô tả trong PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). Kháng thể của ICOS còn được bộc lộ trong WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901, và EP1125585.

Kháng thể chủ vận đối với protein liên kết ICOS hoặc ICOS được bộc lộ trong WO2012/13004, WO 2014/033327, WO2016/120789, US20160215059, và US20160304610. Theo một phương án, kháng thể chủ vận đối với ICOS bao gồm protein liên kết ICOS hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó chứa một hoặc nhiều: CDRH1 như được mô tả trong SEQ ID NO:1; CDRH2 như được mô tả trong SEQ ID NO:2; CDRH3 như được mô tả trong SEQ ID NO:3; CDRL1 như được mô tả trong SEQ ID NO:4; CDRL2 như được mô tả trong SEQ ID NO:5 và/hoặc CDRL3 như được mô tả trong SEQ ID NO:6 hoặc dạng tương đương trực tiếp của mỗi CDR trong đó dạng tương đương trực tiếp có không nhiều hơn hai sự thế amino axit trong CDR này như được bộc lộ trong WO2016/120789, mà đượckết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó. Theo một phương án, protein liên kết ICOS hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó là kháng thể chủ vận ICOS chứa vùng V_H chứa trình tự amino axit tương đồng ít nhất 90% với trình tự amino axit được mô tả trong SEQ ID NO:7 và/hoặc vùng V_L chứa trình tự amino axit tương đồng ít nhất 90% với trình tự amino axit như được mô tả trong SEQ ID NO:8 như được mô tả trong WO2016/120789 trong đó protein liên kết ICOS này liên kết đặc hiệu với ICOS ở người. Theo một phương án, protein liên kết ICOS hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng V_H chứa trình tự amino axit được mô tả trong SEQ ID NO:7; và vùng V_L chứa trình tự amino axit được mô tả trong SEQ ID NO:8 như được mô tả trong WO2016/120789.

Yervoy (ipilimumab) là kháng thể CTLA-4 hoàn chỉnh ở người được bán bởi Bristol Myers Squibb. Protein cấu trúc của ipilimumab và phương pháp sử dụng được mô tả trong patent Mỹ số US 6,984,720 và 7,605,238.

CD134, còn được gọi là OX40, là thành viên của siêu họ của thụ thể TNFR mà không được biểu hiện chủ yếu trên tế bào T nguyên vẹn nghỉ, không giống với CD28. OX40 là phân tử đồng kích thích thứ cấp, được biểu hiện sau 24 đến 72 giờ sau khi hoạt hóa; phối tử của nó , OX40L, không chỉ được biểu hiện trên tế bào trình diện kháng nguyên nghỉ, mà còn sau sự hoạt hóa của chúng. Sự biểu hiện của OX40 phụ thuộc vào sự hoạt hóa hoàn toàn T tế bào; mà không phải CD28, sự biểu hiện của OX40 bị trì hoãn và có mức thấp hơn 4 lần. Kháng thể OX-40, protein dung hợp OX-40 và phương pháp sử dụng chúng được mô tả trong patent Mỹ số: US 7,504,101; US 7,758,852; US 7,858,765; US 7,550,140; US 7,960,515; WO2012027328; WO2013028231.

Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên OX40 là protetin được bộc lộ trong WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), nộp đơn quốc tế ngày 23 tháng 8 năm 2011. Theo một phương án khác, protein liên kết kháng nguyên chứa CDRs của kháng thể được bộc lộ trong WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), nộp đơn quốc tế ngày 23 tháng 8 năm 2011, hoặc CDRs tương đồng 90% với trình tự CDR được bộc lộ. Theo một phương án khác protein liên kết kháng nguyên chứa VH, VL, hoặc cả hai của kháng thể được bộ lộc trong WO2012/027328 (PCT/US2011/048752), nộp đơn quốc tế ngày 23 tháng 8 năm 2011, hoặc VH hoặc VL có 90% trình tự tương đồng với VH hoặc VL được bộc lộ.

Theo một phương án khác, protein liên kết kháng nguyên OX40 được bộc lộ trong WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), nộp đơn quốc tế ngày 9 tháng 2 năm 2012, mà được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó. Theo một phương án khác, protein liên kết kháng nguyên chứa CDR của kháng thể được bộc lộ trong WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), nộp đơn quốc tế ngày 9 tháng 2 năm 2012, hoặc CDR có độ tương đồng 90% với trình tự CDR được bộc lộ. Theo một phương án khác, protein liên kết kháng nguyên chứa VH, VL, hoặc cả hai của kháng thể được bộc lộ trong WO2013/028231 (PCT/US2012/024570), nộp đơn quốc tế ngày 9 tháng 2 năm 2012, hoặc VH hoặc VL tương đồng 90% với trình tự VH hoặc VL được bộc lộc. Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên OX40 là kháng thể chủ vận được phân lập kháng OX40 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự tương đồng ít nhất 90%

với trình tự axit amino SEQ ID NO:10 như được mô tả trong WO2013/028231 và vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự tương đồng ít nhất 90% với trình tự axit amino SEQ ID NO:4 như được mô tả trong WO2013/028231. Theo một phương án, protein liên kết kháng nguyên OX40 là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amino SEQ ID NO:10 như được mô tả trong WO2013/028231 và vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amino SEQ ID NO:4 như được mô tả trong WO2013/028231.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho người cần điều trị bao gồm sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng và ít nhất một chất điều biến miễn dịch. Theo một phương án, chất điều biến miễn dịch được chọn từ kháng thể chủ vận ICOS, kháng thể OX-40 hoặc kháng thể PD-1. Theo một phương án, người này mắc bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối của chúng kết hợp với ít nhất một chất điều biến miễn dịch để điều trị cho người cần điều trị.

Ví dụ khác về chất trị liệu khác (ví dụ, chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối của nó là chất kích thích miễn dịch.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất kích thích miễn dịch" đề cập đến chất bất kỳ mà có thể kích thích hệ miễn dịch. Trong bản mô tả này chất kích thích miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bổ trợ cho vacxin, như chất chủ vận thụ thể giống Toll, chất phong bế kiểm soát tế bào T, như mAb với PD-1 và CTL4 và chất chủ vận kiểm soát tế bào T, như mAb chủ vận với OX-40 và ICOS. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất kích thích miễn dịch" đề cập đến chất bất kỳ mà có thể kích thích hệ miễn dịch. Trong bản mô tả này chất kích thích miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tá dược vaccin.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "thụ thể giống Toll" (hoặc "TLR") đề cập đến thành viên của siêu thụ thể giống Toll của protein hoặc mảnh của nó mà nhận ra sản phẩm của vi khuẩn và/hoặc khởi phát đáp ứng miễn dịch thích ứng. Theo một phương án, TLR hoạt hóa tế bào hình cây (DC). Thụ thể giống Toll (TLRs) là họ của thụ thể nhận diện kiểu mẫu mà được xác định đầu tiên làm cảm biến hệ miễn dịch bẩm sinh mà nhận diện tác nhân gây bệnh vi khuẩn. TLRs nhận diện cấu trúc khác nhau trong vi khuẩn, thường được gọi là "PAMPs" (tác nhân gây bệnh liên quan đến các dạng phân

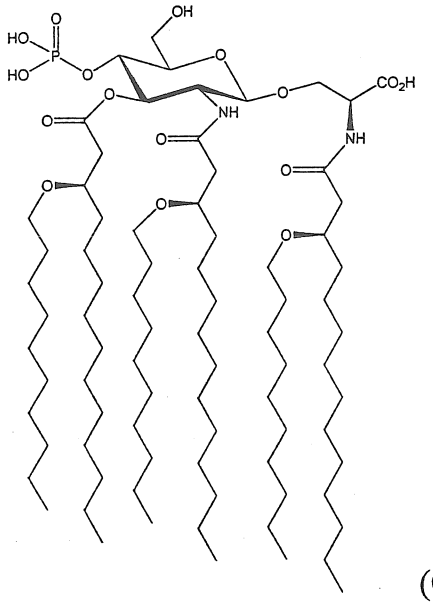
tử). Phối tử liên kết với TLRs bao gồm chuỗi con đường tín hiệu nội bào mà cảm ứng việc sản xuất yếu tố tham gia vào sự viêm và miễn dịch. Ở người, 10 TLR đã được xác định. TLR mà được biểu hiện trên bề mặt của tế bào bao gồm TLR-1, -2, -4, -5, và -6, mặc dù TLR-3, -7/8, và -9 được biểu hiện với ngăn ER. Tiểu đơn vị DC ở người có thể được xác định trên cơ sở của mô hình biểu hiện TLF khác biệt. Ví dụ, myeloit hoặc tiểu đơn vị "thông thường" của DC (mDC) biểu hiện các TLR từ 1-8 nếu được kích thích, và chuỗi các chất chỉ thị sự hoạt hóa (ví dụ CD80, CD86, MHC nhóm I và II, CCR7), xytokin tiền gây viêm, và chemokin được tạo ra. Nhờ sự kích thích này và sự biểu hiện cuối cùng là tạo ra tế bào T CD4+ và CD8+ đặc hiệu kháng nguyên. Các DC này cần được tăng cường khả năng để hấp thu các kháng nguyên và trình diện chúng trong dạng thích hợp đối với tế bào T. Ngược lại, tiểu đơn vị dạng tương bào của DC (pDC) chỉ biểu hiện TLR7 và TLR9 do sự hoạt hóa, với sự kích hoạt tế bào NK cũng như tế bào T. Vì tế bào khối u đang chết dần có thể ảnh hưởng bất lợi đến chức năng của DC, nên có gợi ý cho rằng việc kích hoạt DC với chất chủ vận TLR có thể là tạo ra lợi ích trị liệu để tạo ra sự miễn dịch kháng khối u trong phương pháp trị liệu miễn dịch để điều trị bệnh ung thư. Cũng có gợi ý cho rằng việc điều trị thành công bệnh ung thư vú sử dụng xạ trị và hóa trị cần hoạt hóa TLR4.

Chất chủ vận TLR là đã biết trong lĩnh vực này và việc sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau đây: Pam3Cys, chất chủ vận TLRI/2; CFA, chất chủ vận TLR2; MALP2, chất chủ vận TLR2; Pam2Cys, chất chủ vận TLR2; FSL-I, chất chủ vận TLR-2; Hib-OMPC, chất chủ vận TLR-2; polyinosinic: axit polyxytidylic (Poly I:C), chất chủ vận TLR3; polyadenosin- axit polyuridylic (poly AU), chất chủ vận TLR3; axit Polyinosinic-Polycytidylic được làm ổn định bằng poly-L-lysin và carboxymetylxenluloza(Hiltonol), chất chủ vận TLR3; flagellin vi khuẩn, chất chủ vận TLR5; imiquimod, chất chủ vận TLR7; resiquimod, chất chủ vận TLR7/8; loxoribin, chất chủ vận TLR7/8; và dinucleotit CpG không được metyl hóa (CpG-ODN), chất chủ vận TLR9.

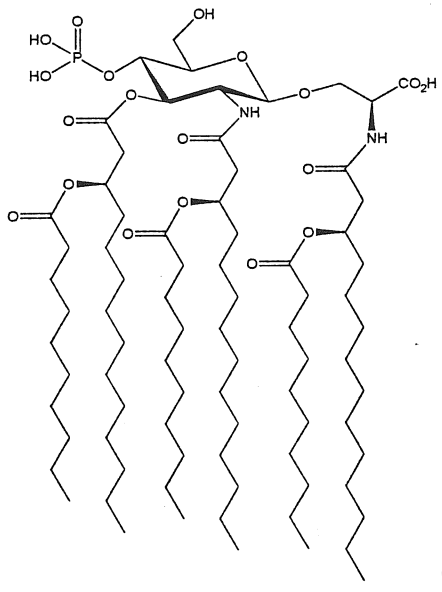
Chất chủ vận TLR khác là đã biết trong lĩnh vực này và việc sử dụng theo sáng chế còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aminoalkyl glucosaminid phosphat (AGP) mà liên kết với thụ thể TLR4 còn được xác định là hữu dụng dùng làm chất bổ trợ vacxin và chất kích thích miễn dịch để kích thích quá trình sản xuất xytokin, hoạt hóa đại thực bào, thúc đẩy đáp ứng miễn dich bẩm sinh, và cải thiện quá trình sản xuất

kháng thể trong động vật được tạo miễn dịch. Ví dụ về chất chủ vận TLR4 tự nhiên là LPS vi khuẩn. Ví dụ về chất chủ vận TLR4 bán tổng hợp là monophosphoryl lipit (MPL). AGP và tác dụng điều chỉnh miễn dịch của chúng thông qua TLR4 được mô tả trong các công bố như WO 2006/016997, WO 2001/090129, và/hoặc patent Mỹ số US 6,113,918 và được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Dẫn xuất AGP khác được mô tả trong patent Mỹ số US 7,129,219, patent Mỹ số US 6,525,028 và patent Mỹ số US 6,911,434. Một số AGP có chức năng làm chất chủ vận của TLR4, mặc dù các chất khác được xác định là chất đối kháng TLR4.

Theo một phương án chất kích thích miễn dịch để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận TLR4. Theo một phương án chất chủ vận TLR4 được gọi là CRX-601 và CRX-527. Chúng có cấu trúc được thể hiện sau đây:



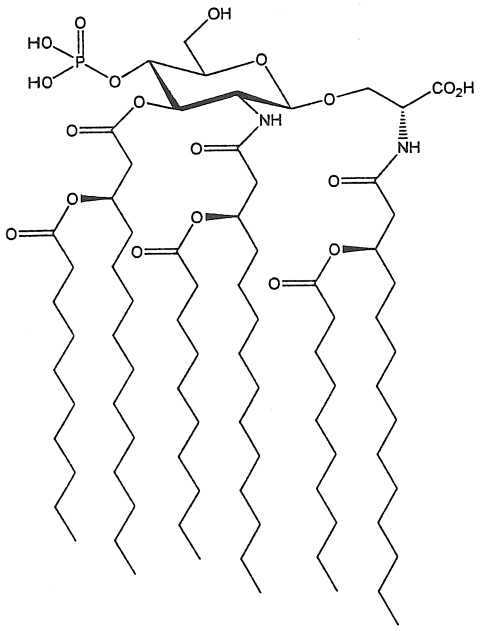
(CRX-601)



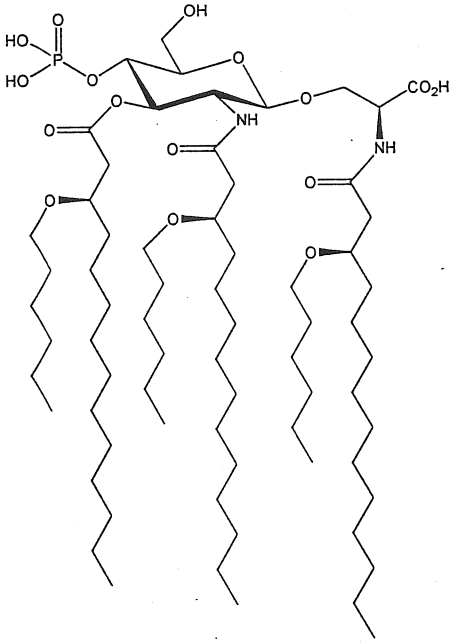
(CRX-527)

Ngoài ra, theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến chất chủ vận TLR4 CRX 547 có cấu trúc được thể hiện sau đây.

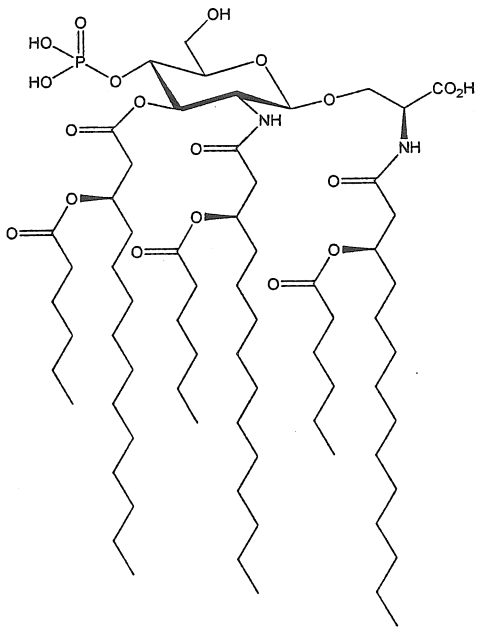
CRX 547



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến AGP như CRX 602 hoặc CRX 526 có độ ổn định đối với AGP được cải thiện có mạch alkyl hoặc axyl bậc hai ngắn hơn.



CRX 602



CRX-526

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho người cần điều trị bao gồm sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối của chúng và ít nhất một chất kích thích miễn dịch. Theo một phương án, chất kích thích miễn dịch là chất chủ vận TLR4. Theo một phương án, chất kích thích miễn dịch là AGP. Theo một phương án khác, chất chủ vận TLR4 agonist được chọn từ hợp chất có công thức CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 hoặc CRX-526. Theo một phương án, người này mắc bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối của chúng kết hợp với ít nhất một chất kích thích miễn dịch để điều trị cho người cần điều trị.

Ngoài chất kích thích miễn dịch được mô tả trên đây, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất điều trị khác mà, do đặc tính làm tá dược của chúng, có thể kích thích hệ miễn dịch để đáp ứng với kháng nguyên bệnh ung thư được trình diện trên (các)tế bào khối u không được hoạt hóa. Các tá dược này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lipit, liposom, vi khuẩn không được hoạt hóa mà gây ra miễn dịch bẩm sinh (ví dụ, Listeriamonocytogene không được hoạt hóa hoặc giảm độc lực), chế phẩm mà tạo ra sự hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh thông qua, thụ thể giống (NOD) (NLR), thụ thể giống (RIG)-I trên cơ sở gen cảm ứng axit (RLR), và/hoặc thụ thể lectin loại C (CLR). Ví dụ về PAMP bao gồm lipoprotein, lipopolypeptit, peptidoglycan, zymosan, lipopolysacarit, neisserial porin, flagellin, profillin, galactoceramit, muramyl dipeptit. Peptidoglycan, lipoprotein, và axit lipoteichoic là thành phần cấu thành tế bào có Gram dương. Lipopolysacarit được biểu hiện bởi hầu hết các vi khuẩn, với MPL là một ví dụ.

Flagellin đề cập đến thành phần cấu trúc của vi khuẩn flagella mà được tiết bởi tác nhân gây bệnh và vi khuẩn cộng sinh. rt.-Galactosylceramit (rt.-GalCer) là chất hoạt hóa của tế bào tự diệt T (NKT). Muramyl dipeptit là motif peptidoglycan có hoạt tính sinh học thông dụng đối với tất cả các vi khuẩn.

Do đặc tính tốt dùng làm tá dược của chúng, chất chủ vận TLR tốt hơn được sử dụng trong dược phẩm kết hợp với vacxin khác, tá dược và/hoặc chất điều hòa miễn dịch, và có thể được kết hợp trong các dược phẩm kết hợp khác nhau. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) mà liên kết với STING và gây ra sự hoạt hóa TBKI phụ thuộc vào STING và tế bào khối u không được hoạt hóa mà biểu hiện và tiết một hoặc nhiều xytokin mà kích thích sự cảm ứng DC, sự tuyển mộ và/hoặc trưởng thành, như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều chất chủ vận TLR để dùng trong trị liệu.

Indoleamin 2,3-dioxyase 1 (IDO1) là enzim ngăn ngừa miễn dịch chính mà điều biến phản ứng miễn dịch kháng khối u bằng cách thúc đẩy sự tạo ra tế bào T điều hòa và phong bế sự hoạt hóa tế bào T hiệu lực, nhờ đó tạo thuận lợi cho sự phát triển khối u bằng cách cho phép tế bào ung thư tránh sự theo dõi miễn dịch. (Lemos H, et al., Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2076-81), (Munn DH, et at., Trends Immunol. 2016 Mar;37(3):193-207). Hoạt chất khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất theo sáng chế có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) là chất ức chế IDO. Epacadostat, ((Z)-N-(3-bromo-4-flophenyl)-N'-hydroxy-4-[2-(sulfamoylamino)etylamino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamidine) có thể là chất ức chế đường miệng chọn lọc cao của enzym IDO1 mà đảo ngược sự ngăn chặn miễn dịch liên quan đến khối u và khôi phục phản ứng miễn dịch kháng khối u hiệu quả. Epacadostat được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,034,953.

Ví dụ khác về chất trị liệu khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) là chất ức chế CD73 và chất đối kháng adenosine A2a và A2b.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với phương pháp trị liệu khác để điều trị bệnh truyền nhiễm. Đặc biệt nếu, chất chống khuẩn và virut có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu khác hữu dụng trong phòng ngừa hoặc

điều trị sự lây nhiễm vi rút và vi khuẩn. Ví dụ về hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở; chất ức chế polymeraza như các chất được bộc lộ trong WO 2004/037818-A1, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 2004/037818 và WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 và chất tương tự; chất ức chế sao chép như axyclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudin và chất tương tự; chất ức chế proteaza như chất ức chế proteaza HIV saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, và chất ức chế proteaza HCV BILN2061, VX-950, SCH503034; và chất tương tự; nucleosit và chất ức chế emzym phiên mã ngược nucleotit như zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, tenofovir disproxil fumarat, tenofovir alafenamit fumarat/hemifumarat, và chất tương tự; chất ức chế emzym phiên mã ngược không nucleotit (bao gồm hợp chất có hoạt tính chống oxy hóa như immunocal, oltipraz, v.v.) như nevirapin, delavirdin, efavirenz, lovirid, immunocal, oltipraz, capravirin, TMC-278, TMC-125, etravirin, rilpivirin và chất tương tự; chất ức chế xâm nhập như enfuvirtid (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix và chất tương tự; chất ức chế integraza như dolutegravir, elvitegravir, raltegravir L-870,180 và chất tương tự; chất ức chế sự phát triển tế bào như PA-344 và PA-457, và chất tương tự; chất ức chế thụ thể chemokin như vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, và WO 2004/054581, và chất tương tự; chất tăng cường đặc tính dược động học như cobicistat, chất ức chế neuraminidaza như CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir và chất tương tự; chất phong bế kênh ion như amantadin hoặc rimantadin và chất tương tự; và oligonucleotit ngược nghĩa và ARN can thiệp như ISIS-14803 và chất tương tự; hợp chất chống virut với cơ chế tác dụng chưa xác định, ví dụ, các chất được bộc lộ trong WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirin, và chất tương tự.

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng còn có thể được sử dụng kết hợp với chất trị liệu khác mà có thể hữu dụng trong điều trị lây nhiễm virut herpes liên quan đến ung thư mô liên kết Kaposi (KSHV và liên quan đến KSHV) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hóa chất trị liệu như bleomyxin, vinblastin, vincristin, xyclophosphamit, prednison, alitretinoin và liposomal anthracyclin như doxorubixin, daunorubixin, chất trị liệu miễn dịch như Rituximab, Tocilizumab, Siltuximab và chất khác như Paclitaxel và Rapamyxin.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác là chất kháng vi trùng lao hoặc kháng sinh diệt khuẩn. Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng còn có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu khác mà có thể hữu dụng trong điều trị lây nhiễm TB (*Mycobacterium tuberculosis*) và Tularemia (*Francisella tularensis*) bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chất dùng đường miệng dòng thứ nhất isoniazid, Rifampicin, pyrazinamit, ethambutol, streptomyxin, rifabutin; chất tiêm bao gồm kanamyxin, amikacin, capreomyxin, streptomyxin; floquinolon bao gồm levofloxacin moxifloxacin ofloxacin; chất kìm hãm vi khuẩn đường miệng axit para-aminosalicylic xycloserine terizidone thionamit protionamit; SQ-109 PNU-100480, Rifapentine Linezolid, PA-824 AZD5847, Gatifloxacin Moxifloxacin, Sirturo (bedaquiline) Delamanid (OPC-67683) và chất có cơ chế hoạt động không xác định trong điều trị TB kháng thuốc, bao gồm clofazimine, linezolid, amoxicillin/clavulanate thioaxetazone imipenem/cilastatin high dose isoniazid clarithromyxin, ciprofloxacin. Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng còn có thể được sử dụng kết hợp với chất kháng vi trùng lao (như isoniazid (INH), ehambutol (Myambutol®), rifampin (Rifadin®), và pyrazinamit (PZA)) chất kháng sinh diệt khuẩn (như rifabutin (Mycobutin®) hoặc rifapentine (Priftin®)), aminoglycoside (Capreomyxin®), fluorquinolone (levofloxacin, moxifloxicin, ofloxacin), thioamit (ehionamit), xyclosporine (Sandimmune®), para-aminosalicyclic acid (Paser®),xycloserine (Seromyxin®), kanamyxin (Kantrex®), streptomyxin, viomyxin, capreomyxin (Capastat®)), bedaquiline fumarate (Sirturo®), oxazolidinone (Sutezolid®), PNU-100480, hoặc delamanid (OPC-67683).

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng còn có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu khác mà có thể hữu dụng trong

điều trị Chlamydia bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở Azithromyxin, Doxycycline, Erythromyxin, Levofloxacin, Ofloxacin.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu khác mà có thể hữu dụng trong điều trị lây nhiễm plasmodium bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở cloquine, atovaquone-proguanil, artemether-lumefantrine, mefloquine, quinine, quinidine, doxocycline, cindamyxin, artesunate, primaquine.

Trong điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất phong bế glutamat (Riluzole (Rilutek®)), quinidine (Nuedexta ®), thuốc kháng cholinergic (amitriptyline ®, Artane ®, miếng dán scopolamin (Transderm Scop ®)), chất kích thích thần kinh giao cảm (pseudoephedrine), chất tiêu nhầy (guaifenesin), hoặc chất giảm đau (tramadol (Ultram ®); ketorolac (Toradol®); morphine; miếng dán fentanyl (Duragesic®)).

Trong điều trị bệnh đa xơ cứng, hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với corticosteroit (prednisone, metylprednisolone), Interferon Beta-1A (Avonex®, Extavia®, Rebif®, Betaseron®), peginterferon beta-1A (Plegridy®), Glatiramer axetate (Copaxone®); glatiramer axetate (Glatopa®-generic equivalent of Copaxone); Dimetyl fumarate (Tecfidera®); Fingolimod (Gilenya®)); teriflunomide (Aubagio®); dalfampridine (Ampyra®); daclizumab (Zinbryta); alemtuzumab (Lemtrada®); natalizumab (Tysabri®); hoặc mitoxantrone hydroclorua (Novantrone®).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm tá dược để cải thiện phản ứng miễn dịch đối với kháng nguyên xác định bất kỳ và/hoặc làm giảm khả năng gây phản ứng liên hệ miễn dịch/độc tính cho bệnh nhân, đặc biệt là cho người, cần điều trị. Như vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với dược phẩm vacxin để làm biến đổi, đặc biệt là tăng cường phản ứng miễn dịch, ví dụ bằng cách làm tăng mức độ hoặc thời gian bảo vệ và/hoặc cho phép sự giảm liều kháng nguyên.

Hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều vacxin hoặc kháng nguyên gây miễn dịch hữu dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm vi rút. Vacxin hoặc kháng nguyên gây miễn dịch này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hạt hoặc protein có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh như virut được làm bất hoạt và hạt virut thường được

sử dụng làm chất gây miễn dịch. Ví dụ về virut và kháng nguyên virut bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở virút gây bệnh viêm tủy xám (virut Polio), Cioronaviridae và virut Corona, virut Rhino (tất cả tiểu đơn vị), virut Adeno (tất cả tiểu đơn vị), virut viêm gan A, virut viêm gan B virut viêm gan C, virut viêm gan D, virut u nhú ở người (bao gồm tất cả tiểu đơn vị), virut dại, virut gây u lympho tế bào T ở người (tất cả tiểu đơn vị), virut Rubella, virut gây bệnh quai bị, virut Coxsackie A (tất cả tiểu đơn vị), virut Cosackie B (tất cả tiểu đơn vị), virut entero ở người, virut gây bệnh mụn giộp (herpes) bao gồm virut cự bào, virut Epstein-Barr, virut herpes ở người (tất cả tiểu đơn vị), virut herpes simplex, virut varicella zoster, virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (tất cả tiểu đơn vị), virut Epstein-Barr, Reovirut (tất cả tiểu đơn vị), Filovirut bao gồm virut Marburg và virut Ebola (tất cả thể nhuộm), virut Arena bao gồm virut viêm màng não lympho bào, virut Lassa, virut Junin, và virut Machupo, viru Arbot bao gồm virut West Nile, virut Dengue (tất cả kiểu huyết thanh), virut Zika, virut sốt rét Colorado, virut Sindbis, Togaviraidae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Poxvirut bao gồm orthopoxvirut (virut variola, virut gây bệnh đậu khỉ, virut gây bệnh đậu mùa, virut gây bệnh đậu mùa ở súc vật), virut yatapox (virut tanapox, virut u khỉ Yaba), virut parapox, virut molluscipox, sốt vàng, virut Hanta bao gồm Hantaan, Seoul, Dobrava, Sin Nombre, Puumala, và Saaremaa giống Dobrava, virut á cúm ở người (tất cả các tuýp), virut cúm H1N1 và virut cúm lợn, virut hợp bào hô hấp (tất cả tiểu đơn vị), virut rota bao gồm virut rota A-E ở người, virut rota bò, virut rota khỉ nâu, virut Polyoma bao gồm virut 40 khỉ, virut JC, virut BK, virut Colti, virut eyach, virut canxi, và Parvoviridae bao gồm virut dependo, virut parvo và virut erythro.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm vacxin chứa kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Do đó, hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) và muối dược dụng của chúng có thể còn được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu khác mà có thể hữu dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm virut, ví dụ, trị liệu miễn dịch (ví dụ, interferon hoặc xytokin/chemokin khác, chất điều biến thụ thể xytokin/chemokin, chất chủ vận xytokin hoặc chất đối kháng và chất tương tự); và vacxin trị liệu, chất chống xơ

hóa, chất kháng viêm như corticosteroit hoặc NNÀY (chất kháng viêm không steroit) và chất tương tự.

Hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với chất kháng viêm khác, bao gồm corticosteroit đường miệng hoặc cục bộ, chất kháng TNF , axit 5-aminosalixyclic và chế phẩm mesalamin, hydroxycloroquin, thiopurin, metotrexat, xyclophosphamit, xyclosporie, chất ức chế canxineurin, axit mycophenolic, chất ức chế mTOR, chất ức chế JAK, chất ức chế Syk, chất sinh học kháng viên, bao gồm chất sinh học kháng IL6, chất kháng IL1, chất sinh học kháng IL17, chất kháng CD22, chất kháng integrin, chất sinh học kháng IFNa, kháng CD20 hoặc CD4 và chất ức chế xytokin hoặc chất sinh học đối với thụ thể tế bào T hoặc tế bào T hoặc interleukin.

Ví dụ, trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống và rối loạn liên quan đến lupus, hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một chất trị liệu khác, bao gồm, corticosteroit (như prednisolon (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), chất ức chế miễn dịch (như metotrexat (Rhuematrex®, Trexall®), dexametason (Decadron®, Solurex®), Mycophenolate mofetil (Cellcept®), Tacrolimus®, Sirolimus®), trị liệu tế bào B (belimumab (Benlysta®), chất ức chế tế bào B (Atacicept®, Apratuzumab® (kháng CD22), SBI-087 (kháng CD20), kháng thể kháng BAFF (LY2127399, A623), Velcade®), azathioprin (Azasan®, Imuran®), triamxinolon (Clinacort®, Kenalog-10®), hydroxycloquin (Plaquenil®), thalidomide (Immunoprin®, Contergan®), chất điều trị globulin miễn dịch (HyQiva®, Flebogamma®, Gamunex®, Privigen®, Gammagard®), chất điều trị kháng interferon-alpha (Rontalizumab®, Sifalimumab®, AGS-009®, IFN Kinoid), chất phong bế TLR7 và TLR9 (IMO-3100), chất điều trị kháng xytokin (kháng IL6 (CNTO-136), kháng interferon-gamma (AMG811), chất điều trị điều chỉnh miễn dịch (Lupuzor™, Abatacept, Orencia®, AMG557, Laquinimod, Paquinimod, Leflunomide, kháng ICOS (Medi-570), kháng thể kháng phối tử CD40 (CDP7657)), và/hoặc chất ức chế kết tụ tiểu tử cầu (aspirin).

Trong điều trị viêm mạch và bệnh viêm mạch máu kích thước nhỏ hoặc trung bình, hợp chất mà điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với chất alkyl hóa

(xyclophosphamit, Cytoxan®), kháng thể kháng CD20 chống thấp khớp (Rituxan®, Rituximab®), và chất ức chế kháng TNFα (Etanrcept®).

Trong điều trị bệnh vảy nến, hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với ixekizumab, tildrakizumab (MK-3222), hoặc secukinumab (AIN457).

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ corticosteroit xông hít, chất chủ vận beta tác dụng kéo dài, thành phần kết hợp corticosteroit xông hít và chất chủ vận beta tác dụng kéo dài, chất chủ vận beta tác dụng ngắn, chất biến đổi leukotrien, chất kháng IgE, thuốc giãn nở phế quản metylxanthin, chất ức chế dưỡng bào, và chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài. Ví dụ, trong điều trị hen suyễn, hợp chất ức chế STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với corticosteroit xông hít ((ICS) như fluticason proprionat (Flovent®), beclometason dipropionat (QVAR®), budesonide (Pulmicort), trimcinolone acetonide (Azmacort®), flunisolide (Aerobid®), mometasone fuorate (Asmanex® Twisthaler®), hoặc Ciclesonide (Alvesco®)), chất chủ vận beta tác dụng kéo dài ((LABA) như formoterol fumarate (Foradil®), salmeterol xinafoate (Serevent®)), thành phần kết hợp ICS và LABA (như fluticasone furoate và vilanterol (Breo Ellipta®), chất xông hít formoterol/budesonide (Symbicort®), beclomethasone dipropionate/formoterol (Inuvair®), và fluticasone propionate/salmeterol (Advair®), chất chủ vận beta tác dụng ngắn ((SABA) như albuterol sulfate (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, AccuNeb® Inhalation Solution), levalbuterol tartrate (Xopenex® HFA), ipratropium bromua/albuterol (Combivent® Respimat®), ipratropium bromua (Atrovent® HFA), chất biến đổi leukotrien (như natri montelukast (Singulair®), zafirlukast (Accolate®), hoặc zileuton (Zyflo®), và kháng IgE (như omalizumab (Xolair®)), thuốc giãn nở phế quản metylxanthin (như theophylline (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyl®), chất ức chế dưỡng bào (như cromulyn natri (Nasalcrom®) và nedocromil natri (Tilade®)), chất đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài ((LAMA) như mometasone furoate/ formoterol fumarate dihydrate (Dulera®)).

Chất khác mà có thể thích hợp để sử dụng trong trị liệu kết hợp trong điều trị bệnh hen suyễn bao gồm chất ức chế protein tyrosin kinaza (masitinib), chất đối kháng thụ thể CRTH2/D-prostanoid (AMG 853), indacaterol (Arcapta®Neohaler®), khí dung hít epinephrine (E004), fluticasone furoate/fluticasone proprionate, bột vinanterol inhalation/fluticasone furoate (Relovair™), fluticasone propionate/eformoterol fumarate dehydrate (Flutiform®), reslizumab, salbutamol dry-powder inhalation, tiotropium bromua (Spiriva®HandiHaler®), formoterol/budesonide (Symbicort®SMART®), fluticasone furoate (Veramyst®), Vectura's VR506, lebrikizumab (RG3637), thành phần kết hợp phosphodiesterase (PDE)-3 và chất ức chế (PDE)-4 (RPL554).

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ chất chủ vận beta tác dụng kéo dài, chất đối kháng muscarinic hoặc chống tiết cholin, chất ức chế phosphodiesterase, thành phần kết hợp chất chủ vận beta tác dụng kéo dài corticosteroit xông hít, chất chủ vận beta tác dụng ngắn, và corticosteroit xông hít. Ví dụ, trong điều trị COPD, hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với LABA (như salmeterol xinafoate (Serevent), umeclidinium/vilanterol (Anuro Ellipta®), umeclidinium (Incruse Ellipta®), aformoterol tartrate (Brovana®), bột hít formoterol fumarate (Foradil®), indacterol maleate (Arcapta® Neohaler®), hoặc fluticasone propionate/eformoterol fumarate dehydrate (Flutiform®)), chất chống tiết cholin hít tác dụng kéo dài (hoặc chất đối kháng muscarinic, như tiotropium bromua (Spiriva®), và aclidinium bromua (Tudorza® Pressair®), chất ức chế phosphodiesterase (PDE-r) (như roflumilast, Daliresp®), thành phần kết hợp ICS/LABA (như fluticasone furoate và vilanterol (Breo Ellipta®), fluticasone propionate/salmeterol (Advair®), budesonide/formoterol (Symbicort®), mometasone/formoterol (Dulera®), ipratropium bromua/albuterol sulfate (Duoneb®, Atrovent®), albuterol/ipratropium (Combivent Respimat®)), a SABA (như ipratropium bromua (Atrovent®), và albuterol sulfate (ProAir®,Proventil®)), và ICS (như budesonide (Pulmicort®) và fluticasone propionate (Flovent®), beclometasone dipropionate (QVAR®).

Chất khác mà thích hợp để sử dụng trong trị liệu kết hợp trong điều trị COPD bao gồm SCH527123 (chất đối kháng CXCR2), glycoprronium bromua ((NVA237) Seebri® Breezhaler®), glycopyrronium bromua và indacaterol maleate ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®), glycopyrrolate và formoterol fumarate (PT003), indacaterol

maleate (QVA149), olodaterol (Striverdi® Respimat®), tiotropium (Spiriva®)/olodaterol (Striverdi® Respimat®), và chất xông hít aclidinium/formoterol.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ corticosteroid sử dụng đường miệng, kháng thymocyte globulin, thalidomide, chlorambucil, chất chẹn kênh canxi, chất làm mềm cục bộ, chất ức chế ACE, chất ức chế tái hấp thụ serotonin, chất ức chế thụ thể endothelin-1, chất chống xơ hóa, chất ức chế bơm proton hoặc imatinib, ARG201, và tocilizumab. Ví dụ, trong điều trị bệnh cứng da hệ thống, hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với corticosteroid sử dụng đường miệng (như prednisolone (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), chất ức chế miễn dịch (như methotrexate (Rhuematrex®, Trexall®), xyclosporine (Sandimmune®), globulin kháng thymocyte (Atgam®), mycophenolate mofetil (CellCept®), xyclophosphamit (Cytoxan®), FK506 (tacrolimus), thalidomide (Thalomid®), chlorambucil (Leukeran®), azathioprine (Imuran®, Azasan®)), chất chẹn kênh canxi (như nifedipine (Procardia®, Adalat®) hoặc nicardipine (Cardene®), chất làm mềm da cục bộ (thuốc mỡ nitroglycerin), chất ức chế ACE (như lisinopril (Zestril®, Prinivil®), diltaizem (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), chất ức chế tái hấp thụ serotonin (như fluoxetine (Prozac®)), chất ức chế thụ thể endothelin-1 (như bosentan (Tracleer®) hoặc epoprostenol (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), chất chống xơ hóa (như colchicines (Colcrys®), axit para-aminobenzoic (PABA), dimetyl sulfoxide (DMSO), và D-penicillamin (Cuprimine®, Depen®), interferon alpha và interferon gamma (INF-g)), chất ức chế bơm proton (như omeprazol (Prilosec®), metoclopramit (Reglan®), lansoprazol (Prevacid®), esomeprazol (Nexium®), pantoprazol (Protonix®), rabeprazol (Aciphex®)) hoặc imatinib (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), belimumab (Benlysta®), tocilizumab (Actema®).

Trong điều trị hội chứng Sjögren, hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với thuốc chống thấp khớp (hydroxycloquine và Plaquenil®, Ridaura®, Kineret®), chất chủ vận tiết cholin (Salagen®, Evoxac®), chất ức chế JAK (Xelijanz®, và điều trị kháng TNFα (Remicade®, Humira®, Enbrel®, Cimzia®, Simponi®).

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác là yếu tố tăng trưởng dinh dưỡng thần kinh lông mao hoặc chất chuyển gen. Ví dụ, trong điều trị bệnh viêm võng mạc sắc tố, hợp chất điều biến STING, đặc biệt là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp vớ yếu tố tăng trưởng dinh dưỡng thần kinh lông mao (NT-501-CNTF) hoặc chất chuyển gen, UshStat®.

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ vacxin cúm bất hoạt hóa trị 3 (IIV3), vaxin cúm bất hoạt hóa trị 4 (IIV4), vaxin cúm tái tổ hợp hóa trị 3, vaxin cúm sống đã làm giảm động lực hóa trị 4, chất chống vi rút, hoặc vaxin cúm đã được bất hoạt. Ví dụ, trong điều trị cúm, hợp chất điều biến STING, cụ thể là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với vaxin cúm đã được làm bất hoạt hóa trị 3 (IIV3) (như Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), vacxin cúm đã được làm bất hoạt hóa trị 4 (IIV4) (như Fluarix® Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent), vaxin cúm tái tổ hợp hóa trị 3 (như FluBlok®), vaxin cúm sống đã được làm giảm động lực hóa trị 4 (như FluMist® Quadrivalent), chất chống virút (như oseltamivir (Tamiflu®), zanamivir (Relenza®), rimantadine (Flumadine®), hoặc amantadine (Symmetrel®)), hoặc Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel, hoặc VaxiGrip®

Trong điều trị lây nhiễm khuẩn tụ cầu, hợp chất điều biến STING, cụ thể là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với thuốc kháng sinh (như β-Lactam cephalosporin (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, v.v), nafcillin (Unipen®), a sulfonamit (sulfamethoxazol và trimethoprim (Bacrim®, Septra®,) sulfasalazine (Azulfidine®), acetyl sulfisoxazol (Gantrisin®), etc), hoặc vancomyxin (Vancocin®)).

Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ chất điều biến miễn dịch hoặc chất ức chế calcineurin cục bộ, corticosteroid cục bộ, corticosteroid dùng đường miệng, interferon gamma, antihistamin, hoặc thuốc kháng sinh. Ví dụ, trong điều trị viêm da dị ứng, hợp chất điều biến STING, cụ thể là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế calcineurin hoặc chất điều biến miễn dịch cục bộ (như pimecrolimus (Elidel®) hoặc thuốc mỡ tacrolimus (Protopic®)), corticosteroid sử dụng

cục bộ (như hydrocortizone (Synacort®, Westcort®), betamethasone (Diprolene®), flurandrenolide (Cordan®), fluticasone (Cutivate®), triamcinolone (Kenalog®), fluocinonide (Lidex®), và clobetasol (Temovate®)), corticosteroid dùng đường miệng (như hydrocortisone (Cortef®), metylprednisolone (Medrol®), hoặc prednisolone (Pediapred®, Prelone®), chất ức chế miễn dịch (như xyclosporine (Neoral®) hoặc interferon gamma (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), chất kháng histamin (điều trị ngứa như Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), thuốc kháng sinh (như chất dẫn xuất penicillin flucloxacillin (Floxapen®) hoặc dicloxacillin (Dynapen®), erythromyxin (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®, v.v)), chất ức chế miễn dịch không steroit (như azathioprine (Imuran®, Azasan®), methotrexate (Rhuematrex®, Trexall®), xyclosporin (Sandimmune®), hoặc mycophenolate mofetil (CellCept®)).

Hợp chất theo sáng chế có thể còn được bào chế với vacxin làm chất bổ trợ để điều chỉnh hoạt tính của chúng. Dược phẩm này có thể chứa (các) kháng thể hoặc (các) mảnh kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein, ADN, vi khuẩn sống hoặc chết và/hoặc virut hoặc hạt giống virut, cùng với một hoặc nhiều thành phần với hoạt tính bổ trợ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối nhôm, nhũ tương dầu và nước, protein sốc nhiệt, chế phẩm lipit A và dẫn xuất, glycolipit, chất chủ vận TLR khác như CpG ADN hoặc chất tương tự, xytokin như GM-CSF hoặc IL-12 hoặc chất tương tự.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất chất bổ trợ cho vacxin chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm vacxin chứa hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng và kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên.

Lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu dùng nghĩa là lượng hợp chất mà khi sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, là đủ để điều trị hoặc phòng ngừa hiệu quả, như được xác định trong bản mô tả này. Do đó, ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối dược dụng của chúng, là lượng chất theo sáng chế mà khi sử dụng cho người cần điều trị, là đủ để điều biến hoạt tính STING sao cho tình trạng bệnh lý mà trung gian bởi hoạt tính đó được giảm bớt, thuyên giảm hoặc phòng ngừa. Lượng hợp chất xác định mà sẽ tương ứng với lượng nà y sẽ khác nhau tùy thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể (ví dụ hiệu lực (pIC_{50}), hiệu quả (EC_{50}), và thời gian bán hủy sinh lý của hợp chất cụ thể), tình trạng bệnh lý và độ

nghiêm trọng của nó, đặc điểm nhận dạng (ví dụ tuổi, kích thước và cân nặng) của bệnh nhân cần điều trị, tuy nhiên vẫn có thể được xác định một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cũng như vậy, thời gian điều trị và thời gian sử dụng (khoảng thời gian giữa các liều và thời gian dùng liều, ví dụ trước/cùng/sau bữa ăn) hợp chất sẽ khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm của động vật có vú cần điều trị (ví dụ cân nặng), hợp chất cụ thể và đặc tính của nó (ví dụ đặc tính dược động học), bệnh hoặc rối loạn và mức độ nghiêm trọng của nó và thành phần cụ thể và phương pháp được sử dụng, nhưng vẫn có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

"Điều trị" hoặc "việc điều trị" có nghĩa là ít nhất sự giảm nhẹ bệnh hoặc rối loạn ở bệnh nhân. Phương pháp điều trị để giảm nhẹ bệnh hoặc rối loại bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế theo cách thông thường bất kỳ nào, ví dụ để làm trì hoãn, trị liệu hoặc chữa khỏi bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING, như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, "điều trị" hoặc "việc điều trị" liên quan đến bệnh ung thư chỉ việc làm thuyên giảm bệnh ung thư, loại bỏ hoặc làm giảm một hoặt nhiều triệu chứng bệnh ung thư, làm chậm hoặc giảm tiến trình bệnh ung thư, và làm trì hoãn sự tái phát của tình trạng bệnh lý ở đối tượng hoặc bệnh nhân được chẩn đoán và bị ảnh hưởng trước đây.

"Việc ngăn ngừa" đề cập đến việc sử dụng dự phòng thuốc để làm giảm bớt khả năng xảy ra sự khởi phát hoặc làm trì hoãn sự khởi phát của bệnh hoặc sự biểu hiện sinh lý của nó. Việc trị liệu phòng ngừa là thích hợp, ví dụ, nếu đối tượng được xác định là có nguy phát triển bệnh ung thư cao, như nếu đối tượng có tiền sử trong gia đình về ung thư hoặc nếu đối tượng bị phơi nhiễm với chất gây ung thư.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường sử dụng thích hợp bất kỳ, bao gồm cả sử dụng hệ thống và sử dụng cục bộ. Sử dụng hệ thống bao gồm sử dụng theo đường miệng, sử dụng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng áp da, sử dụng theo đường trực tràng, và sử dụng theo đường hít. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa chỉ các đường sử dụng không phải là trong ruột, áp da, hoặc xông hít, và thông thường là bằng cách tiêm hoặc truyền. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, và dưới da. Xông hít là đường sử dụng vào phổi bệnh nhân mà được hít qua đường miệng hoặc qua mũi. Sử dụng cục bộ bao gồm sử dụng cho da.

Ngoài các đường sử dụng thích hợp để điều trị bệnh ung thư như được mô tả trên đây , dược phẩm này có thể được tạo ra để sử dụng bằng cách tiêm trong khối u hoặc xung quanh khối u. Việc tiêm trong khối u hoặc xung quanh khối u hợp chất theo sáng chế một cách trực tiếp vào khối u hoặc xung quanh khối u rắn riêng lẻ được mong đợi là tạo ra phản ứng miễn dịch mà có thể tấn công và phá hủy tế bào ung thư trong toàn bộ cơ thể, làm giảm về cơ bản và trong một số trường hợp loại trừ vĩnh viên khối u khỏi người mắc bệnh. Sự kích hoạt hệ miễn dịch theo cách này để tiêu diệt khối u ở vị trí xa là rất thông dụng do tác dụng ngoài mục tiêu và đã được chứng minh trong các động vật với các phương thức trị liệu khác nhau, (*van der Jeught, et al., Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381*). Ưu điểm khác của việc sử dụng cục bộ hoặc trong khối u hoặc xung quanh khối u là khả năng có thể tạo ra hiệu quả điều trị tương đương ở liều lượng thấp hơn nhiều, do đó giảm đến mức tối thiểu hoặc loại bỏ các biến cố bất lợi mà có thể gặp phải ở liều lượng toàn thân cao hơn nhiều (Marabelle, A., et al., Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), p1747-1756).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng 1 lần hoặc theo chế độ định liệu trong đó các liều được sử dụng ở khoảng thời gian khác nhau trong thời gian định trước. Ví dụ, các liều có thể được sử dụng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày. Các liều có thể được sử dụng cho đến khi hiệu quả trị liệu mong muốn đạt được hoặc để duy trì vô hạn định hiệu quả trị liệu mong muốn. Chế độ liệu thích hợp đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào đặc tính dược động học của hợp chất đó, như độ hấp thụ, sự phân bổ và thời gian bán hủy, các đặc tính này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, chế độ liều thích hợp, bao gồm thời gian sử dụng liều, đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào bệnh hoặc rối loạn được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn được điềut rị, tuổi và đặc điểm sinh lý của bệnh nhân được điều trị, lịch sử y tế của bệnh nhân được điều trị, đặc điểm trị liệu đồng thời, hiệu quả điều trị mong muốn, và các yếu tố tương tự trong phạm vi hiểu biết và kinh nghiệm của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu thêm rằng chế độ liều thích hợp có thể yêu cầu sự điều chỉnh đối với đáp ứng của từng bệnh nhân với chế độ liều hoặc theo thời gian khi nhu cầu của từng bệnh nhân thay đổi. Tổng liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1mg đến 2000mg, tốt hơn là, tổng liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1mg đến 250mg.

Để sử dụng trong việc điều trị bệnh, hợp chất theo sáng chế thông thường, nhưng không nhất thiết, được bào chế thành dược phẩm trước khi cho bệnh nhân sử dụng. Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tá dược dược dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có được bào chế và đóng gói thành dạng khối trong đó lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế có thể được tách ra và sau đó đưa cho bệnh như ở dạng bột, siro, và dung dịch tiêm. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và đóng gói ở dạng liều đơn vị. Để sử dụng đường miệng, ví dụ, một hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang có thể được sử dụng. Liều dược ophẩm chứa ít nhất lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu hợp chất theo sáng chế (cụ thể là hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I), hoặc muối, đặc biệt là muối dược dụng của chúng). Khi được điều chế ở dạng liều đơn vị, dược phẩm có thể chứa từ 1mg đến 1000mg hợp chất theo sáng chế.

Như được đề cập trong bản mô tả này, dạng đơn vị liều (dược phẩm) chứa từ 1mg đến 1000mg hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng 1, 2, 3 hoặc 4 lần mỗi ngày, tốt hơn là 1, 2, hoặc 3 lần mỗi ngày, và tốt hơn nữa là 1 hoặc 2 lần mỗi ngày, để điều trị hiệu quả bệnh hoặc rối loạn trung gian qua STING.

Dược phẩm theo sáng chế thường chứa 1 hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều hơn 1 hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa thêm 1 hoặc nhiều chất trị liệu khác (ví dụ, hoạt chất trị liệu).

Trong bản mô tả này, "tá dược dược dụng" chỉ vật liệu, thành phần hoặc chất dẫn thuốc dược dụng tham gia vào việc tạo hình dạng và tính đồng nhất cho dược phẩm. Mỗi tá dược phải tương thích với thành phần khác của dược phẩm khi trộn lẫn sao cho tránh được sự tương tác mà làm giảm đáng kể hiệu quả của hợp chất theo sáng chế khi cho bệnh nhân sử dụng và sự tương tác mà dẫn đến dược phẩm không phải là dược dụng. Ngoài ra, mỗi tá dược tất nhiên phải có độ tinh khiết đủ cao để làm cho nó trở thành dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế và tá dược dược dụng hoặc tá dược thường được bào thế thành dạng liều thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân theo đường sử dụng mong muốn. Dạng liều thông thường bao gồm các dạng liệu thích hợp để (1) sử dụng đường miệng như viên nén, viên nang, viên thuốc hình oval, viên tròn, viên ngậm dẹt, bột, siro, cồn

ngọt, huyền phù, dung dịch, nhũ tương, gói nhỏ hoặc viên nhộng; (2) sử dụng ngoài đường tiêu hóa như dung dịch vô trùng, huyền phù và bột để pha chế lại; (3) sử dụng áp da như miếng dán qua da; (4) sử dụng đường trực tràng như viên đạn; (5) sử dụng đường hít như khí dung và dung dịch; và (6) sử dụng cục bộ như kem, thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, dung dịch, bột nhão, thuốc xịt, bọt và gel.

Tá dược dượng dụng thích hợp sẽ khác nhau tùy thuộc vào dạng liều cụ thể được lựa chọn. Ngoài ra, tá dược dược dụng thích hợp có thể được chọn theo chức năng cụ thể mà chúng có thể có trong dược phẩm. Ví dụ, một số tá dược dược dụng có thể được chọn do chúng có khả năng tạo thuận lợi sản xuất dạng liều đồng nhất. Một số tá dược dược dụng có thể được chọn do chúng có khả năng tạo thuận lợi sản xuất dạng liều ổn định. Một số tá dược dược dụng có thể được chọn do chúng có khả năng tạo thuận lợi cho việc mang hoặc vận chuyển hợp chất hoặc hợp chất theo sáng chế từ một cơ quan, hoặc một bộ phận của cơ thể đến cơ quan khác hoặc bộ phận khác của cơ thể khi sử dụng cho bệnh nhân. Một số tá dược dược dụng có thể được chọn do chúng có khả năng làm tăng sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân.

Tá dược dược dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau: chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất gây phân rã, chất làm trơn, chất tăng trượt, chất tạo hạt, chất bao, chất làm ẩm, dung môi, dung môi phụ trợ, chất phân tán, chất tạo nhũ tương, chất làm ngọt, chất hương vị, chất tạo hương vị, chất tạo màu, chất chống đóng bánh, chất giữ ẩm, chất chelat hóa, chất làm dẻo, chất tăng độ nhớt, chất chống oxi hóa, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được rằng tá dược dược dụng có thể có nhiều hơn 1 chức năng và có thể có chức năng khác tùy thuộc vào lượng bao nhiêu tá dược có trong chế phẩm và các thành phần khác nào có trong chế phẩm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể lựa chọn tá dược dược dụng thích hợp với lượng thích hợp để sử dụng theo sáng chế. Ngoài ra, có các nguồn sẵn có cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà mô tả tá dược dược dụng và có thể hữu dụng trong lựa chọn tá dược dược dụng thích hợp. Các ví dụ gồm có Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), và The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association và the Pharmaceutical Press).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật và phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một số phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng bào chế dạng rắn sử dụng đường miệng như viên nén hoặc viên nang bao gồm lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế và chất pha loãng hoặc chất độn. Chất pha loãng và chất độn thích hợp gồm có lactoza, sucroza, dextroza, mannitol, sorbitol, tinh bột (ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây và tinh bột tiền gelatin hóa), xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ xenluloza vi tinh thể), canxi sulfat và canxi photphat dibazơ. Dạng liều rắn dùng đường miệng có thể bao gồm thêm chất kết dính. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột (ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột tiền gelatin hóa), gelatin, acaxia, natri alginat, axit alginic, tragacanth, gôm guar, povidon, và xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ xenluloza vi tinh thể). Dạng liều rắn dùng đường miệng có thể bao gồm thêm chất gây phân rã. Chất gây phân rã thích hợp gồm có crospovidon, glycolat tinh bột natri, croscarmeloza, axit alginic, và natri carboxymetyl xenluloza. Dạng liều rắn dùng đường miệng có thể bao gồm thêm chất làm trơn. Chất làm trơn thích hợp gồm có axit stearic, magie stearat, canxi stearat và đá talc. Ví dụ, viên nén có thể được điều chế sử dụng phương pháp thông thường và được bào chế như sau: hợp chất, 5mg; xenluloza vi tinh thể, 100mg; Lactoza, 100mg; glycolat tinh bột natri, 30mg; magie stearat, 2mg; Tổng khối lượng 237mg. Viên nang có thể được điều chế sử dụng phương pháp thông thường và được bào chế như sau: hợp chất, 15mg; tinh bột được làm khô, 178mg; magie stearat, 2mg; tổng khối lượng 195mg.

Cần hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể còn được bào chế với vacxin làm chất bổ trợ để điều chỉnh hoạt tính của chúng. Dược phẩm này có thể chứa kháng thể (các kháng thể) hoặc (các) mảnh kháng nguyên hoặc thành phần kháng nguyên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein, ADN, vi khuẩn sống hoặc chế và/hoặc virut bất hoạt một phần hoặc hoàn toàn hoặc hạt giống virut, protein tái tổ hợp hoặc mảnh kháng nguyên của nó, tùy ý cùng với một hoặc nhiều thành phần với hoạt tính bổ trợ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối nhôm, nhũ tương dầu và nước, protein sốc nhiệt, saponin, chế phẩm lipit A và dẫn xuất, glycolipit, liposom, chất chủ vận TLR như CpG ADN hoặc chất tương tự, xytokin như GM-CSF hoặc IL-12 hoặc chất tương tự.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể là chất tăng cường hệ miễn dịch hiệu quả và do đó, cần phải cẩn trọng trong việc xử lý các hợp chất này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ sau đây dùng để minh họa cho sáng chế. Ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của sáng chế mà chỉ với mục đích hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này điều chế và sử dụng hợp chất, dược phẩm, và phương pháp theo sáng chế sáng chế. Mặc dù, các phương án cụ thể theo sáng chế đã được mô tả, tuy nhiên người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng có thể thực hiện các thay đổi và biến đổi khác nhau mà không nằm ngoài tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Cần hiểu rằng một số hợp chất theo sáng chế có thể là chất tăng cường hệ miễn dịch hiệu quả và do đó, cần phải cẩn trọng trong việc xử lý các hợp chất này.

Phản ứng được mô tả trong tài liệu này là thích hợp để sản xuất hợp chất theo sáng chế có nhiều nhóm thế khác nhau (ví dụ, R^1, R^2,v.v.), như được định nghĩa trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định được rằng nếu phần tử thế cụ thể không tương tích với phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, thì phần tử thế có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà bền vững với điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ thích hợp và phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ phần tử thế khác nhau sử dụng nhóm bảo vệ thích hợp đó là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này; ví dụ về chúng được mô tả trong T. W. Greene 'Protective Nhóm in Organic Synthesis' (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006). Trừ khi có quy định khác, tất cả nguyên liệu bắt đầu có được từ các nhà cung cấp trên thị trường và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Một số hợp chất được mô tả trong tài liệu này tạo thành khía cạnh khác của sáng chế.

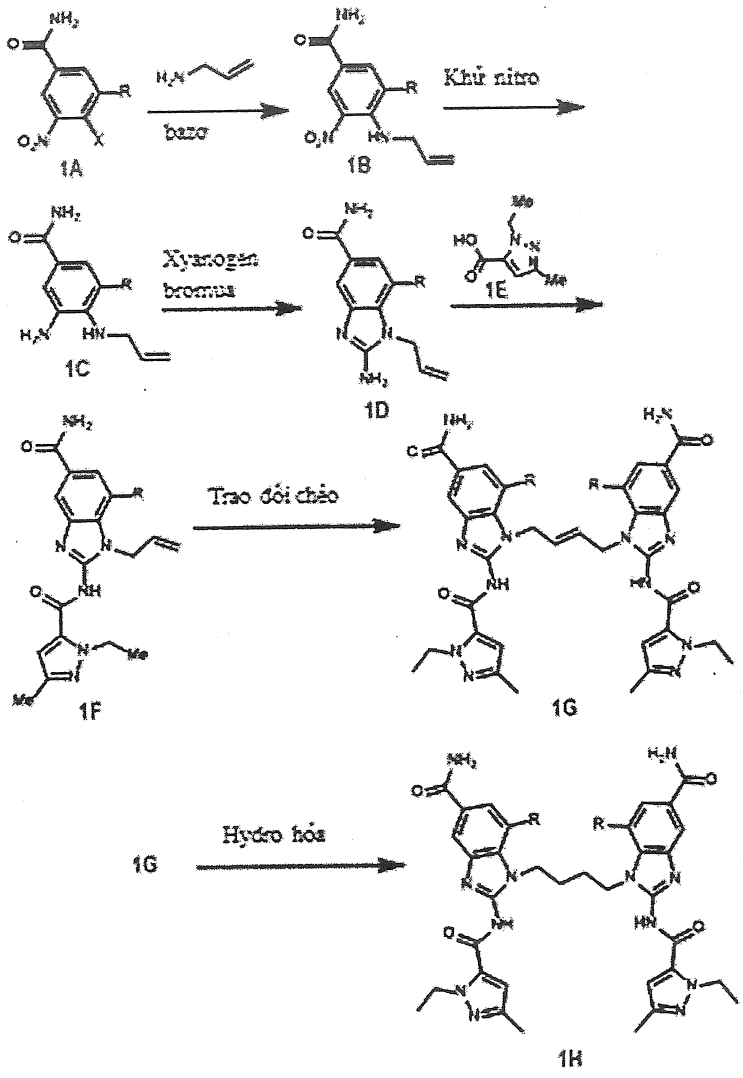
Phương pháp tổng hợp chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng quá trình tổng hợp được minh họa trong sơ đồ phản ứng dưới đây, mà có thể được điều chỉnh một cách dễ dàng để điều chế hợp chất khác theo sáng chế bằng cách dựa trên kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Quá trình tổng hợp được đề xuất trong các sơ đồ này được áp dụng để sản xuất hợp chất theo sáng chế có các nhóm R khác khau sử dụng tiền chất thích hợp, mà được bảo vệ một cách thích hợp nếu cần, để đạt được sự tương hợp với phản ứng được mô tả trong bản mô tả này. Sự khử bảo vệ sau đó, khi cần, tạo

ra hợp chất có tính chất thường được bộc lộ. Mặc dù các sơ đồ được thể hiện các hợp chất chỉ có công thức (I-N), (I-P), hoặc (I), nhưng chúng minh họa quá trình mà có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Chất trung gian (hợp chất được sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế) có thể tồn tại ở dạng muối.

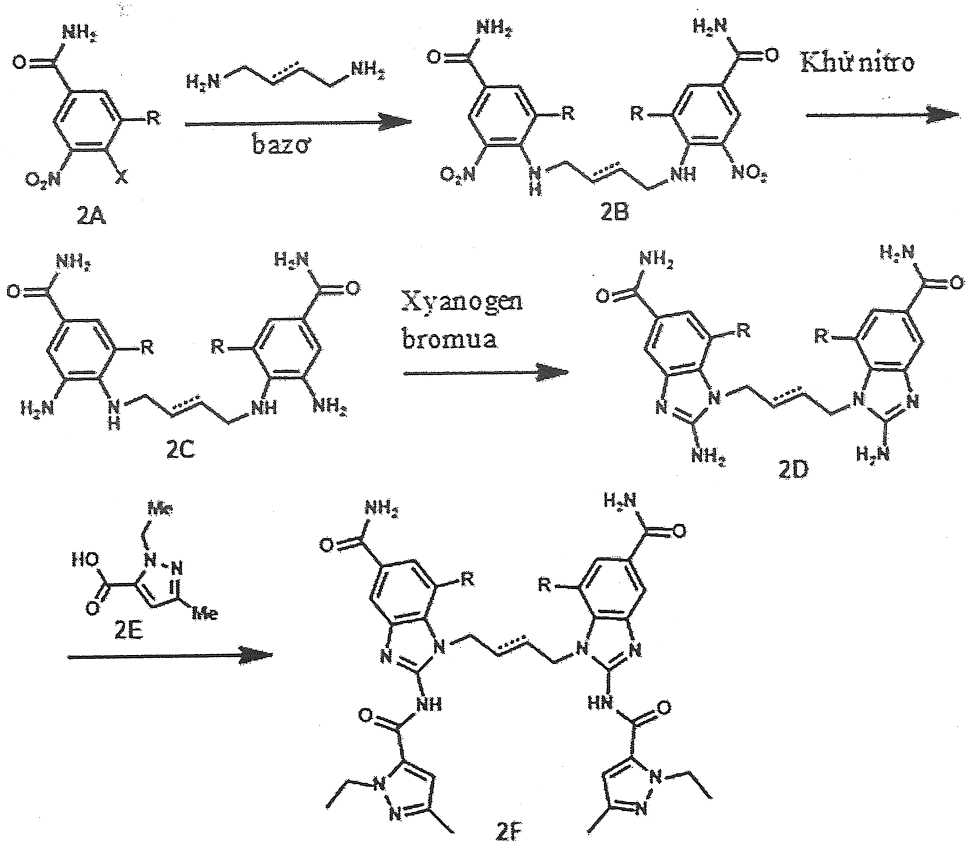
Phương pháp 1: Benzamit nitro-halo thích hợp (1A) có thể được xử lý bằng amin (allylamin được sử dụng làm ví dụ) dưới điều kiện ghép qua trung gian kim loại hoặc bazơ để tạo thành anilin (1B). Sự khử nhóm nitro tiếp theo bằng điều kiện thích hợp sẽ tạo thành dianilin (1C). Phản ứng với xyanogen bromua tạo ra aminobenzimidazol (1D). Ghép cặp peptit giữa aminobenzimiazol và axit pyrazol (1E) tạo ra amidobenzimidazol monome (1F). Phản ứng trao đổi chéo giữa 2 phân tử của (1F) tạo thành chất nhị trùng không no (1G), chất này có thể được hydro hóa để tạo thành chất nhị trùng no 1H.

Phương pháp 1:



Phương pháp 2: 2 phân tử benzamit nitro-halo thích hợp (2A) có thể được xử lý bằng diamin dưới điều kiện ghép qua trung gian kim loại hoặc bazơ để tạo thành anilin được ghép cặp lần 2 (2B). Khử lần 2 nhóm nitro tiếp theo bằng điều kiện thích hợp có thể tạo thành dianilin (2C). Phản ứng với xyanogen bromua tạo ra aminobenzimidazol dime (2D). Ghép cặp peptit giữa bis amin (2D) và 2 phân tử axit pyrazol (2E) tạo ra amidobenzimidazol dime (2F).

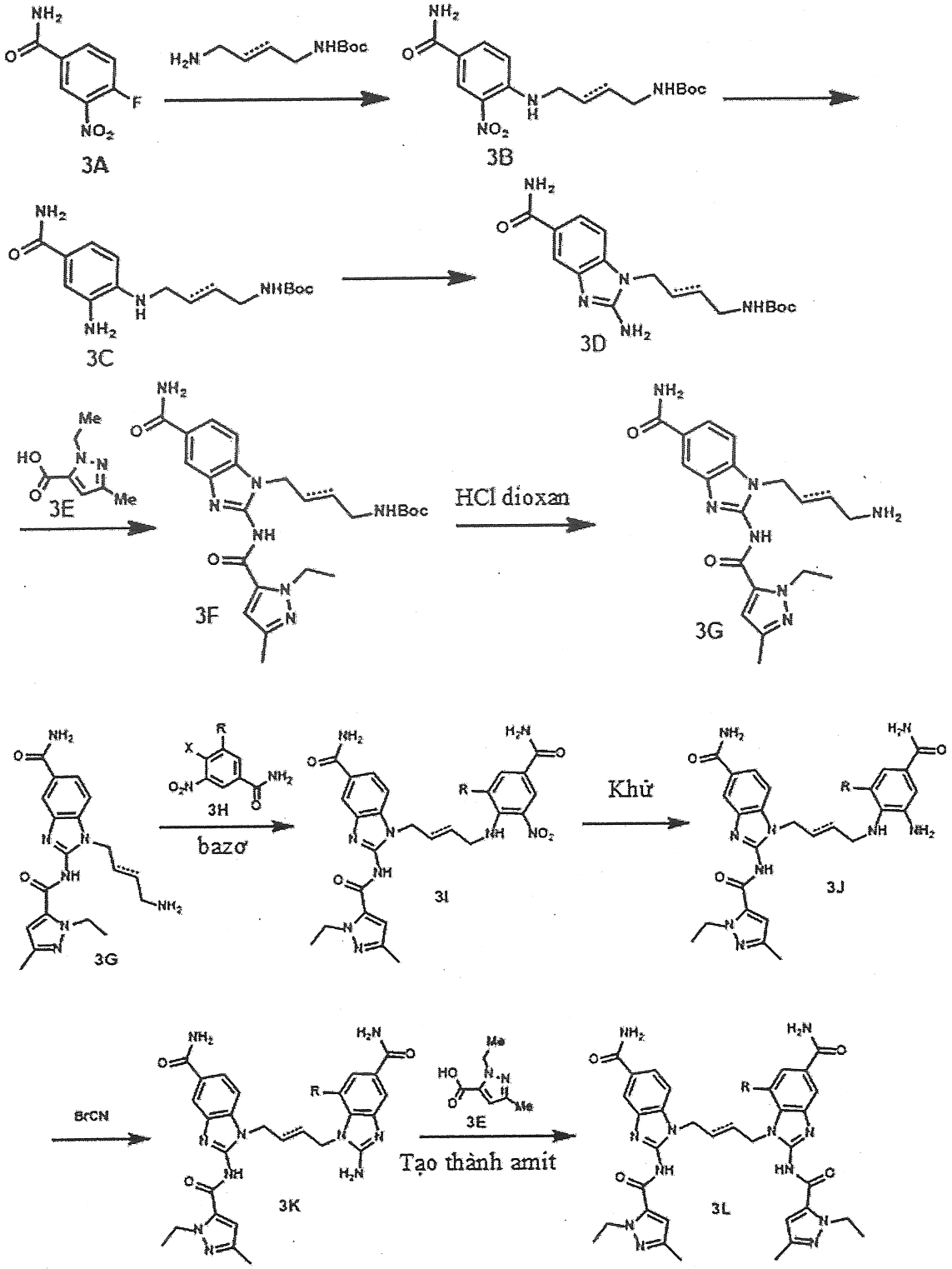
Phương pháp 2:



Phương pháp 3: Flonitrobenzamit (3A) được xử lý bằng diamin được bảo vệ đơn dưới điều kiện ghép qua trung gian kim loại hoặc bazơ để tạo thành anilin (3B). Sự khử nhóm nitro tiếp theo bằng điều kiện thích hợp có thể tạo thành dianilin (3C). Phản ứng với xyanogen bromua tạo ra aminobenzimidazol (3D). Ghép cặp peptit giữa amin (3D) và axit pyrazol (3E) tạo ra amidobenzimidazol (3I), chất này có thể được khử bảo vệ dưới điều kiện thích hợp đối với nhóm bảo vệ amin để tạo thành amin (3G). Amin (3G) có thể được ghép cặp với halonitrobenzamit thích hợp (3H) để tạo thành (3I); khử nhóm nitro có thể tạo ra dianilin (3J). Xử lý (3J) bằng xyanogen bromua tạo thành

aminobenzimidazol (3K), chất này có thể được xử lý bằng axit pyrazol (3E) dưới điều kiện ghép cặp amit để tạo thành dimer không đối xứng (3L).

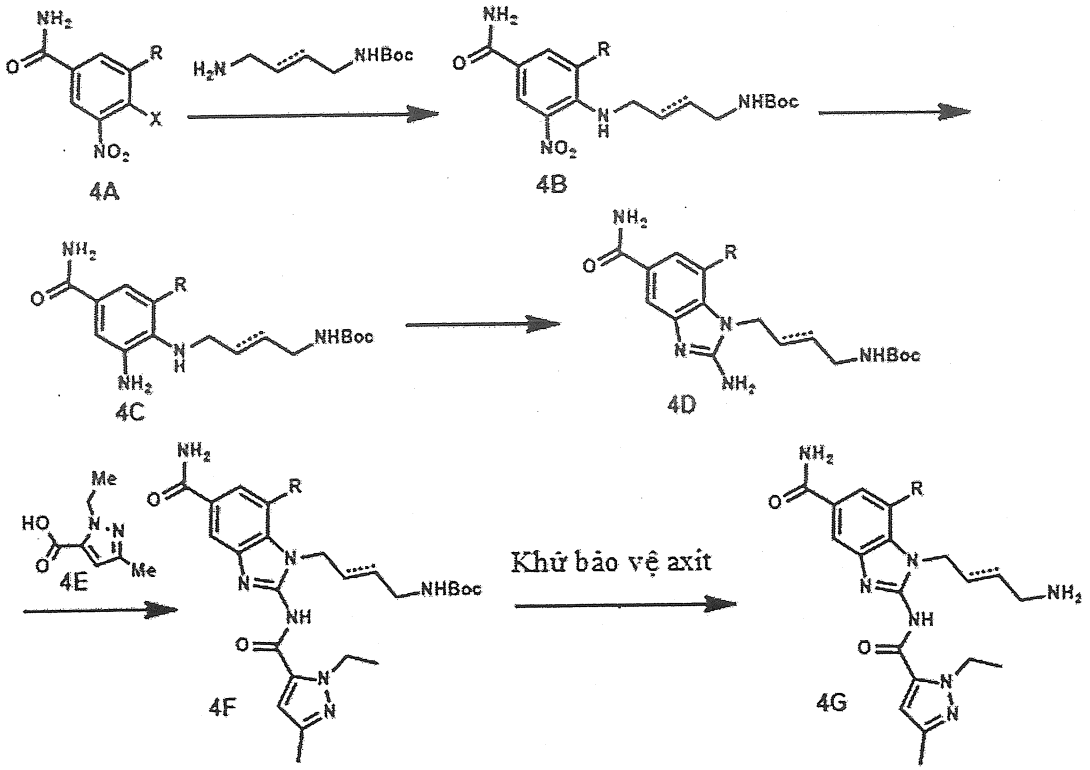
Phương pháp 3:

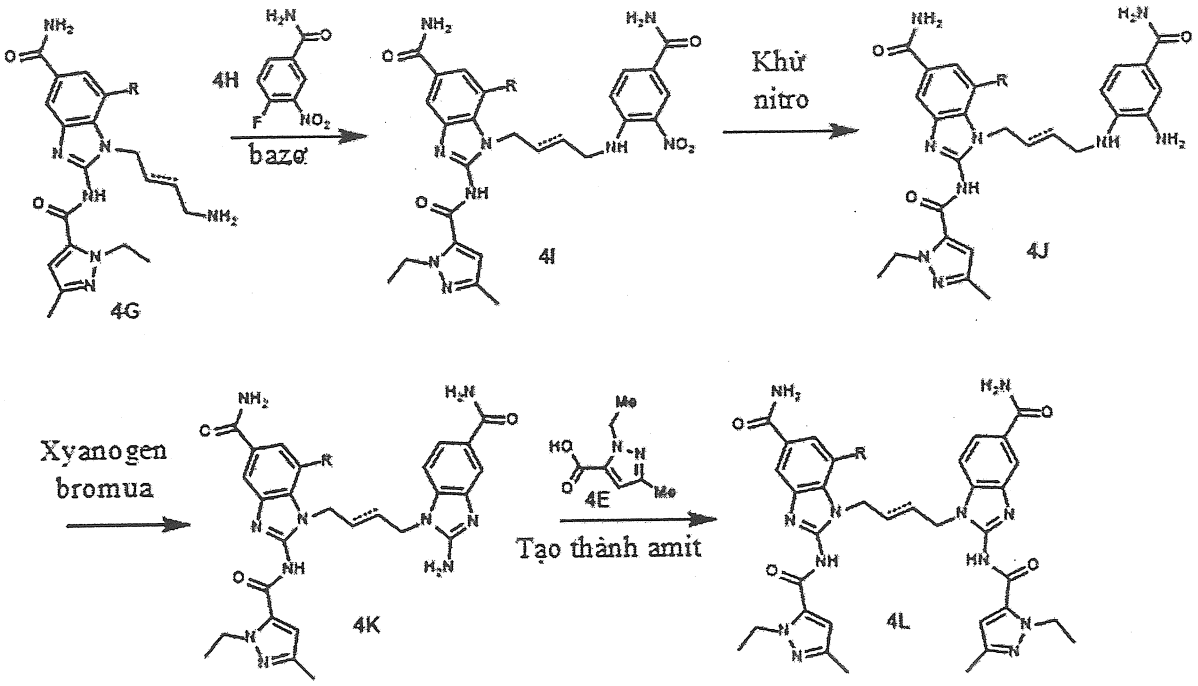


Phương pháp 4: Benzamit nitro-halo thích hợp (4A) được xử lý bằng diamin được bảo vệ đơn dưới điều kiện ghép qua trung gian kim loại hoặc bazơ để tạo thành allylanilin

(4B). Sự khử nhóm nitro tiếp theo bằng điều kiện thích hợp sẽ tạo thành dianilin (4C). Phản ứng với xyanogen bromua tạo ra aminobenzimidazol (4D). Ghép cặp peptit giữa amin (4D) và axit pyrazol (4E) tạo ra amidobenzimidazol (4F), chất này có thể được khử bảo vệ dưới điều kiện thích hợp đối với nhóm bảo vệ amin để tạo thành amin (4G). Amin (4G) có thể được ghép cặp với flonitrobenzamit (4H) để tạo thành (4I), và sự khử nhóm nitro tiếp theo sẽ tạo thành dianilin (4J). Xử lý (4J) bằng xyanogen bromua tạo thành aminobenzimidazol (4K), chất này có thể được xử lý bằng axit pyrazol (4E) dưới điều kiện ghép cặp amit để tạo thành dime không đối xứng (4L).

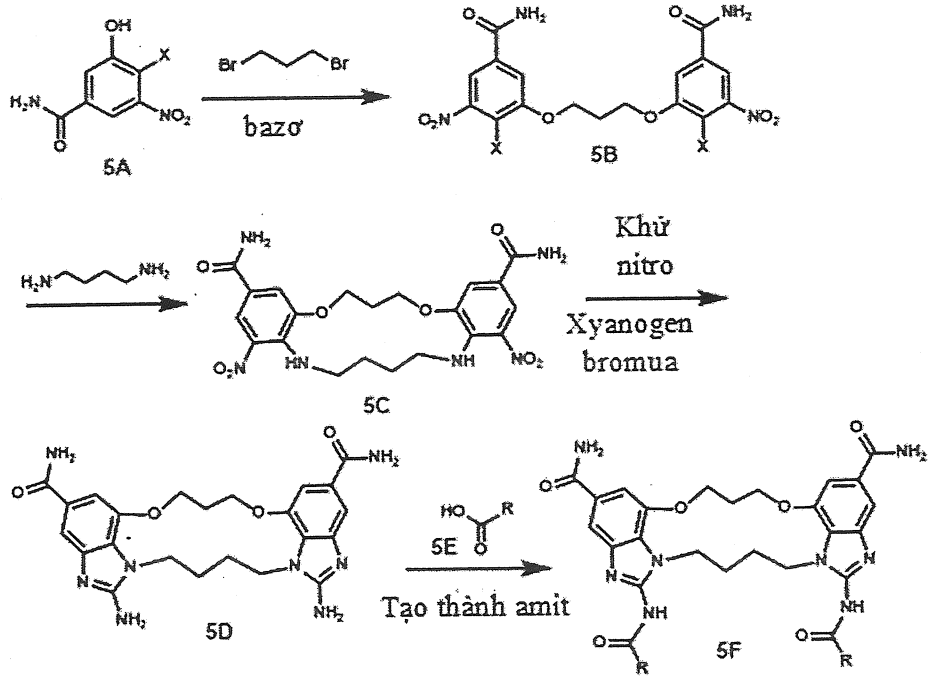
Phương pháp 4:





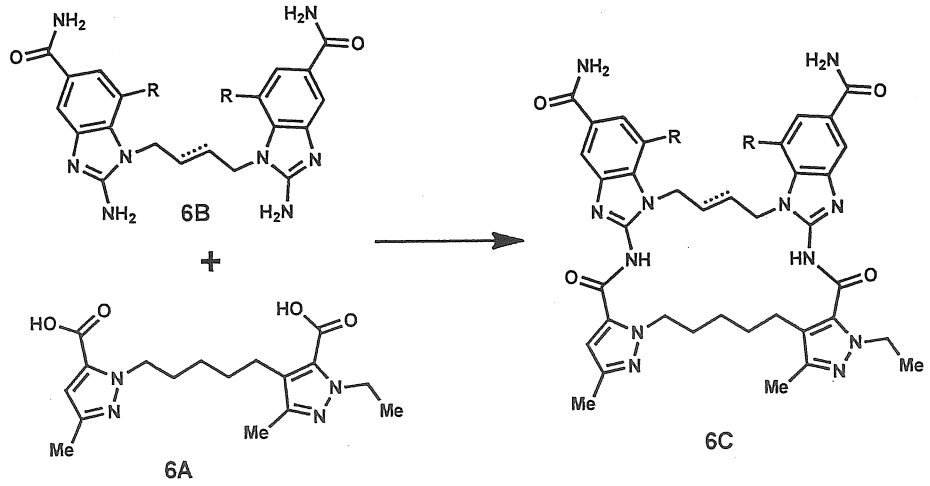
Phương pháp 5: 2 phân tử phenol phù hợp (5A) được phản ứng với bis-electrophile như dibromopropan để tạo thành dime liên kết ete (5B). Dime (5B) tiếp đó được phản ứng với diamin thích hợp để tạo thành macrocycle (5C). Khử nhóm nitro, sau đó xử lý bằng xyanogen bromua tạo thành bisaminobenzimidazol (5D). Ghép cặp amit với axit thích hợp (5E) tạo thành bisamidobenzimidazol macrocycle (5F).

Phương pháp 5:



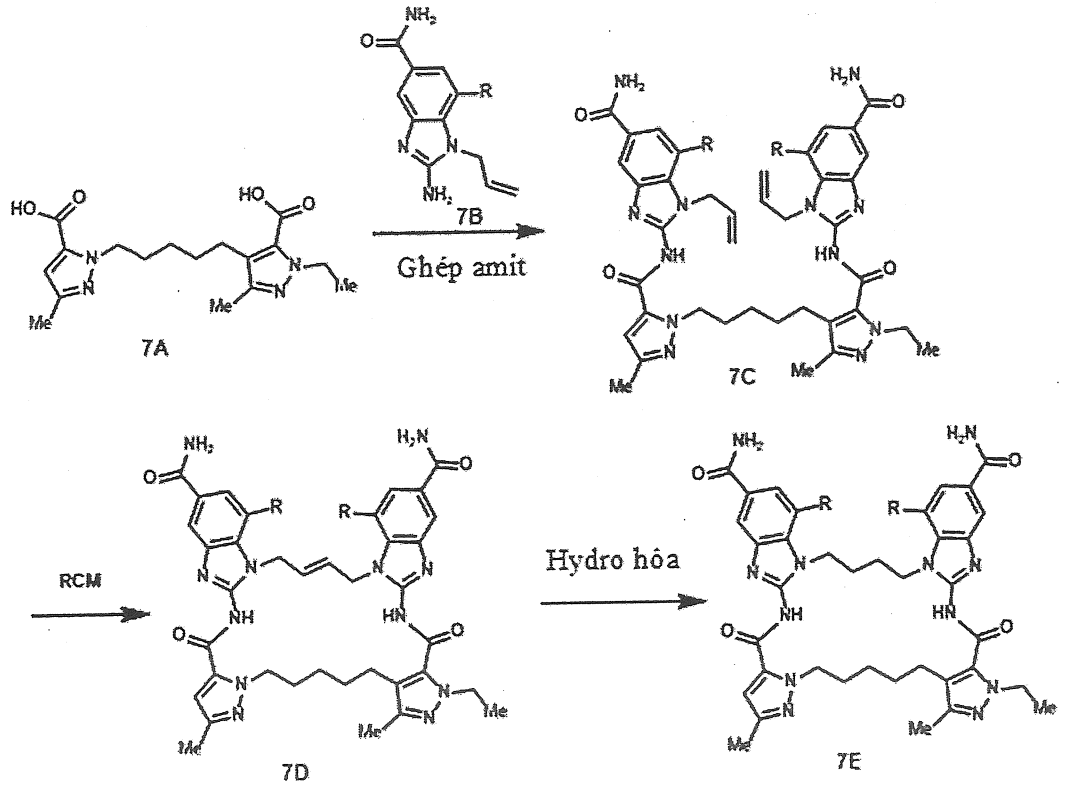
Phương pháp 6: Axit bispyrazol 6A (Phương pháp 8) được cho phản ứng với aminobenzimidazol dime (6B) dưới điều kiện ghép cặp amit để tạo thành amidobenzimidazol macrocycle (6C), trong đó mỗi R có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Phương pháp 6:



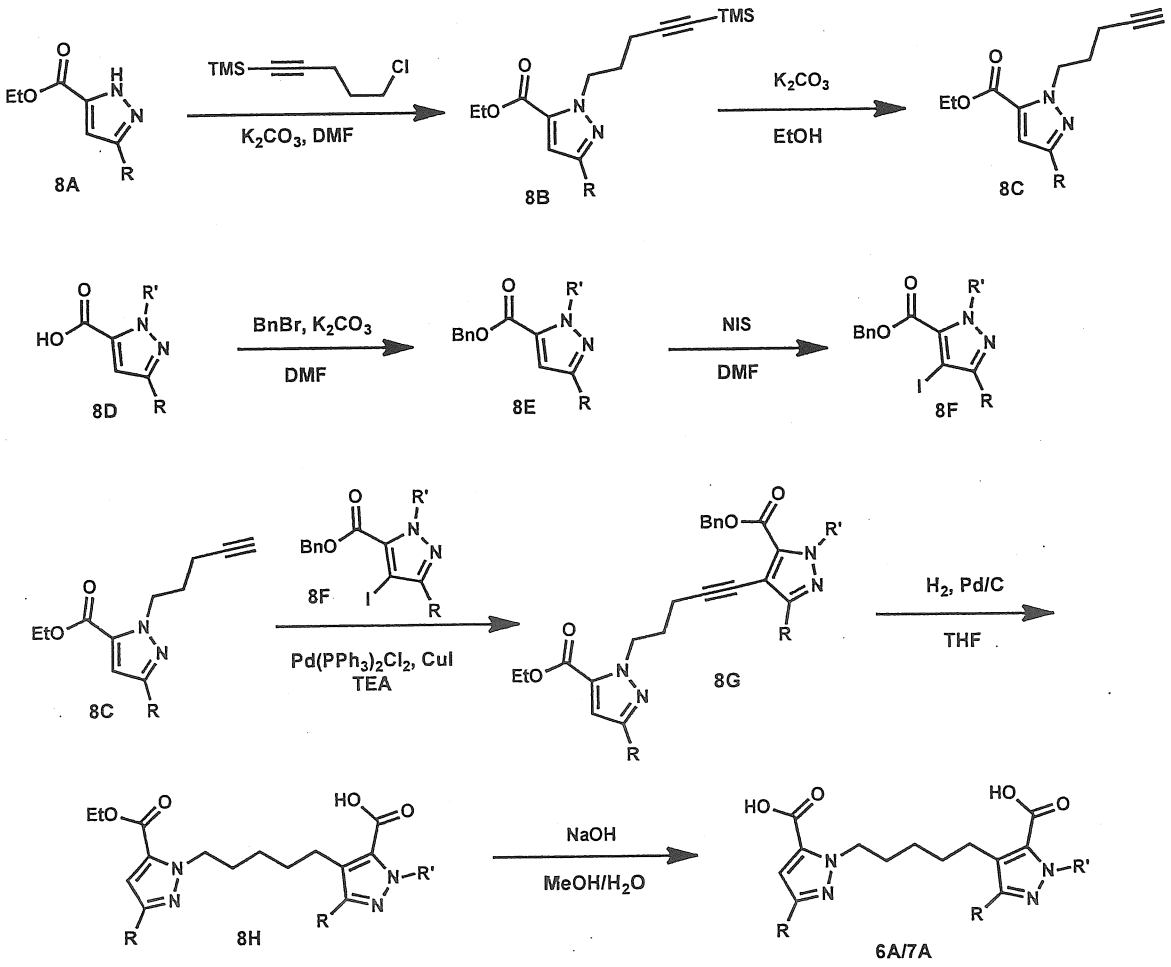
Phương pháp 7: Axit bispyrazol 7A (phương pháp 8) được cho phản ứng với 2 phân tử aminobenzimidazol (7B) dưới điều kiện ghép cặp amit để tạo thành dime liên kết pyrazol (7C). Phản ứng trao đổi đóng vòng sẽ tạo thành macrocycle không no (7D), chất này có thể được hydro hóa để tạo thành amidobenzimidazol macrocycle no (7E).

Phương pháp 7:



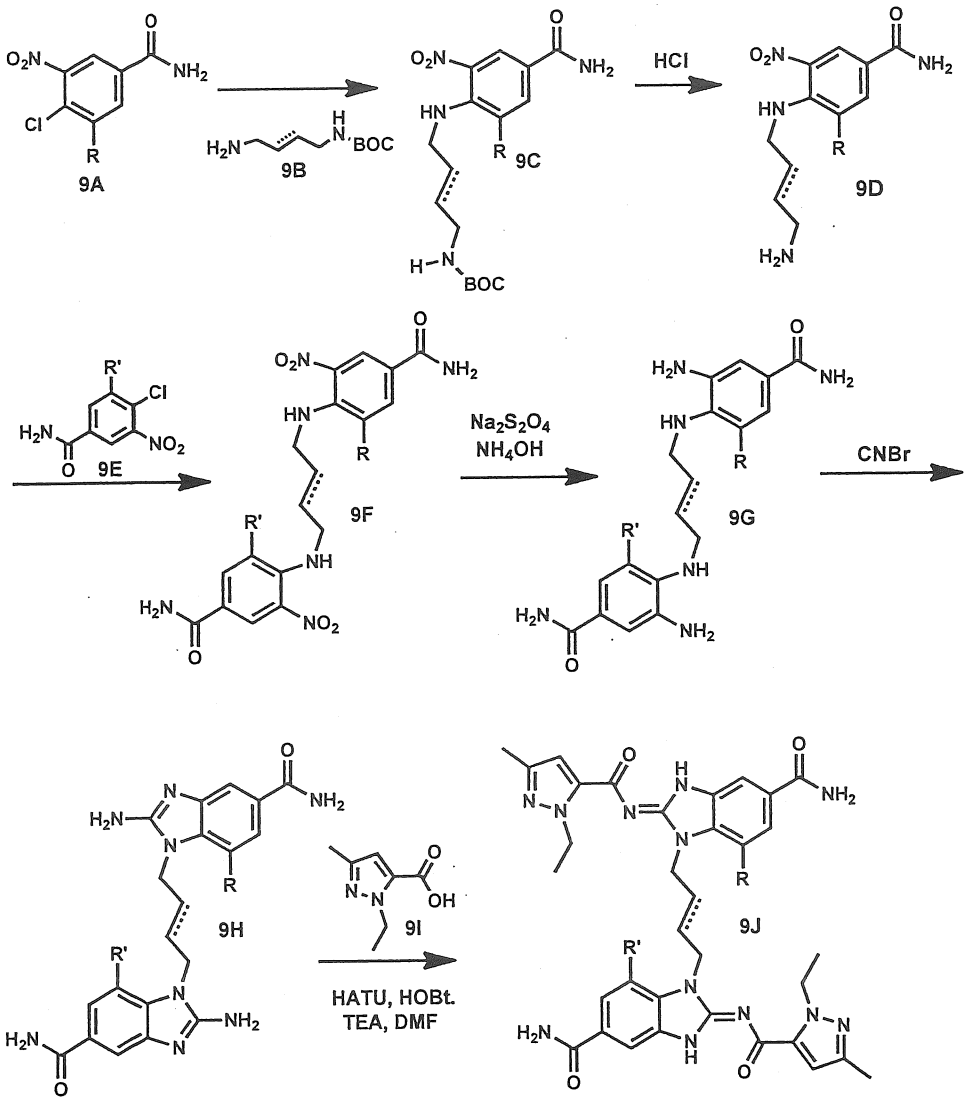
Phương pháp 8: (pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-carboxylat được thế (8C) có thể được tạo thành bằng cách alkyl hóa N 1*H*-pyrazol-carboxylat được thế (8A) bằng (5-clopent-1-yn-1-yl)trimetylsilan, tiếp theo khử silyl hóa. 4-iodo-1*H*-pyrazol-carboxylat (8F) có thể được tạo thành bằng cách este hóa axit 1*H*-pyrazol-carboxylic tương ứng (8D), tiếp theo iot hóa sử dụng 1-iodopyrrolidin-2,5-dion. Ghép cặp có xúc tác paladi của (pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-carboxylat được thế (8C) với 4-iodo-1*H*-pyrazol-carboxylat (8F) tạo thành bispyrazol liên kết alkynyl (8G). Hydro hóa bispyrazol liên kết alkynyl, tiếp đó thủy phân tạo ra axit bispyrazol được sử dụng trong phương pháp 6 và 7 (6A/7A), ở trên.

Phương pháp 8:



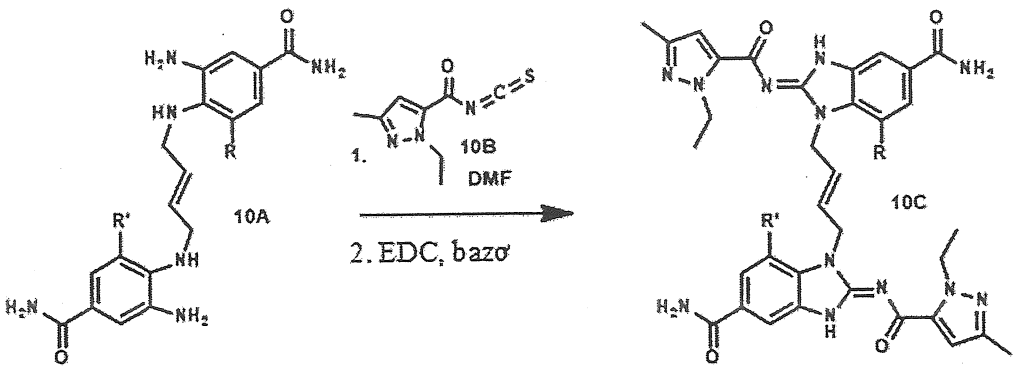
Phương pháp 9: Benzamit nitro-halo thích hợp (9A) có thể được xử lý bằng diamin được bảo vệ đơn (như 9B) dưới điều kiện ghép qua trung gian kim loại hoặc bazơ để tạo thành anilin được ghép cặp (9C). Khử bảo vệ amin bậc một tiếp theo sẽ tạo thành amin 9D. Benzamit nitro-halo thứ 2 (9E) có thể được phản ứng với amin 9D dưới điều kiện ghép qua trung gian kim loại hoặc bazơ để tạo thành benzamit bis-nitro nhị trùng (9F). Khử kép nhóm nitrơ bằng điều kiện thích hợp có thể tạo thành dianilin (9G). Phản ứng với xyanogen bromua tạo ra aminobenzimidazol dime (9H). Ghép cặp peptit giữa bis amin 9H và 2 phân tử axit pyrazol (9I) tạo ra amidobenzimidazol dime (9J).

Phương pháp 9



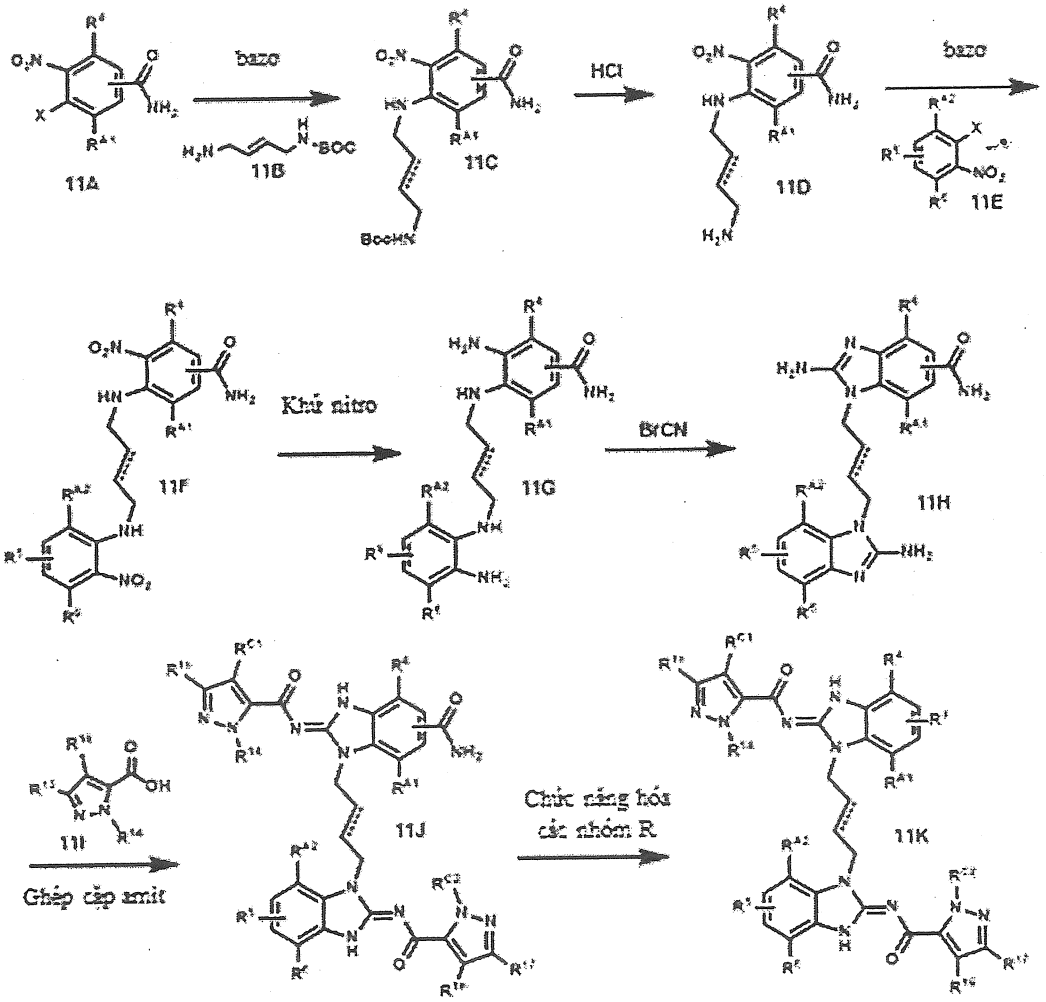
Phương pháp 10: Tetraanilin (10A, được điều chế bằng phương pháp 9 hoặc phương pháp chung khác) có thể được xử lý bằng isothioxyanat (10B) cho đến khi phản ứng hoàn thành. Sau khi hoàn thành bước 1, EDC (hoặc thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) được bổ sung và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành để tạo thành amidobenzimidazol dime (10C).

Phương pháp 10



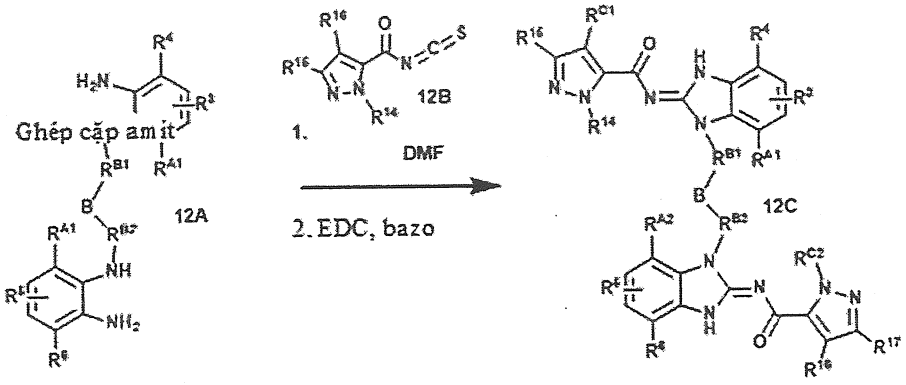
Phương pháp 11: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), (I-P) hoặc công thức (I). Halonitrobenzamit được thế thích hợp (11A) được cho phản ứng với diamin được bảo vệ đơn như 11B để tạo thành nitroanilin 11C. Khử bảo vệ nhóm bảo vệ amin tạo thành amin 11D, mà có thể được phản ứng với halo-nitrophenyl hợp chất 11E để tạo thành bis-nitro 11F. Khử cả 2 nhóm nitro sẽ tạo thành bis-anilin 11G mà được xử lý bằng xyanogen bromua để tạo thành bisaminobenzimidazol 11H. Ghép cặp amit với axit pyrazol như 11I sẽ tạo thành amidobenzimidazol dime được thế 11J. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 11J, thì chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác như 11K.

Phương pháp 11:



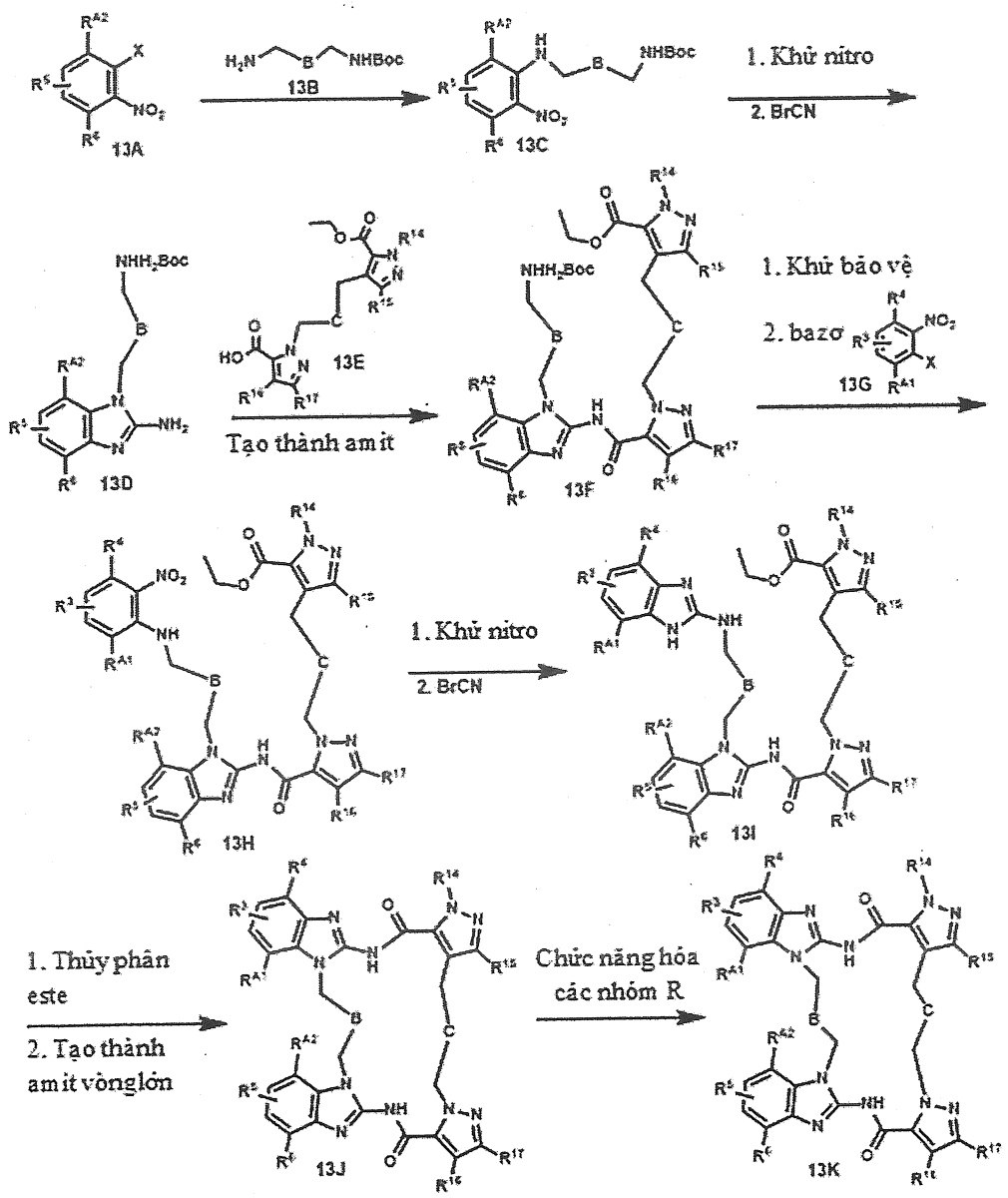
Phương pháp 12: Theo phương pháp 12, R^{C2} =R^{14}, R^{17}=R^{15} và R^{16}=R^{C1}, tất cả các biến khác là như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Tetraanilin (12A, được điều chế bằng phương pháp 11, 16 hoặc phương pháp chung khác) có thể được xử lý bằng isothioxyanat như 12B cho đến khi phản ứng hoàn thành. Sau khi hoàn thành bước 1, EDC (hoặc thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) được bổ sung và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành để tạo thành amidobenzimidazol dime (12C).

Phương pháp 12



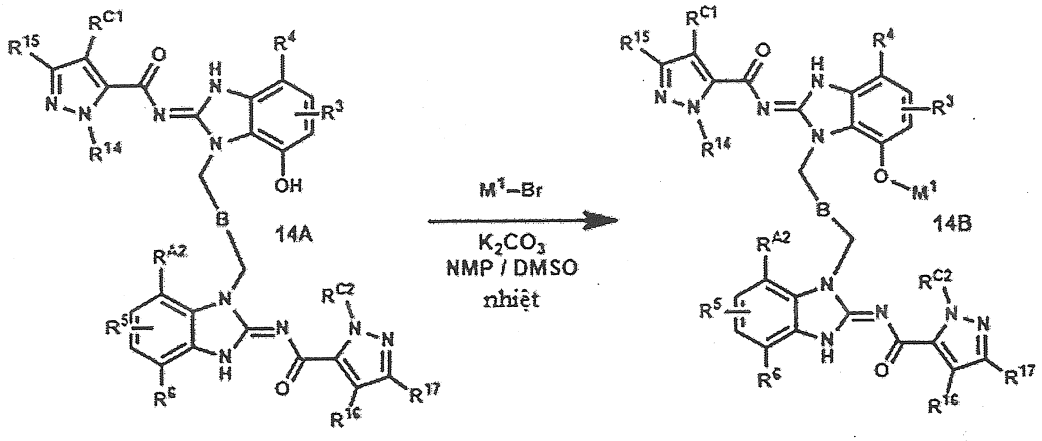
Phương pháp 13: Theo phương pháp 13, tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Hợp chất vòng lớn được thế có thể được điều chế bằng phương pháp này. Hợp chất halonitrophenyl được thế (13A) được xử lý bằng diamin thích hợp (13B) chứa nhóm liên kết (B) giữa 2 nhóm amin để tạo thành amin 13C. Khử nhóm nitro sau đó xử lý bằng xyanogen bromua có thể tạo thành aminobenzimidazol 13D. Ghép cặp amit giữa 13D và axit mono-carboxylic bis-pyrazol (như 13E) chứa nhóm liên kết (C) giữa 2 pyrazol sẽ tạo thành amidobenzimidazol (13F). Khử bảo vệ nhóm amin cho phép bổ sung halo-nitro-phenyl được thế thứ 2 (13G) để tạo thành nitro-este 13H. Khử nhóm nitro của 13H sau đó xử lý bằng xyanogen bromua sẽ tạo thành aminobenzimidazol 13I. Thủy phân pyrazol este tiếp đó cho phép tạo thành amit vòng lớn để tạo thành amidobenzimidazol vòng lớn 13J. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 13J, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác như 13K.

Phương pháp 13



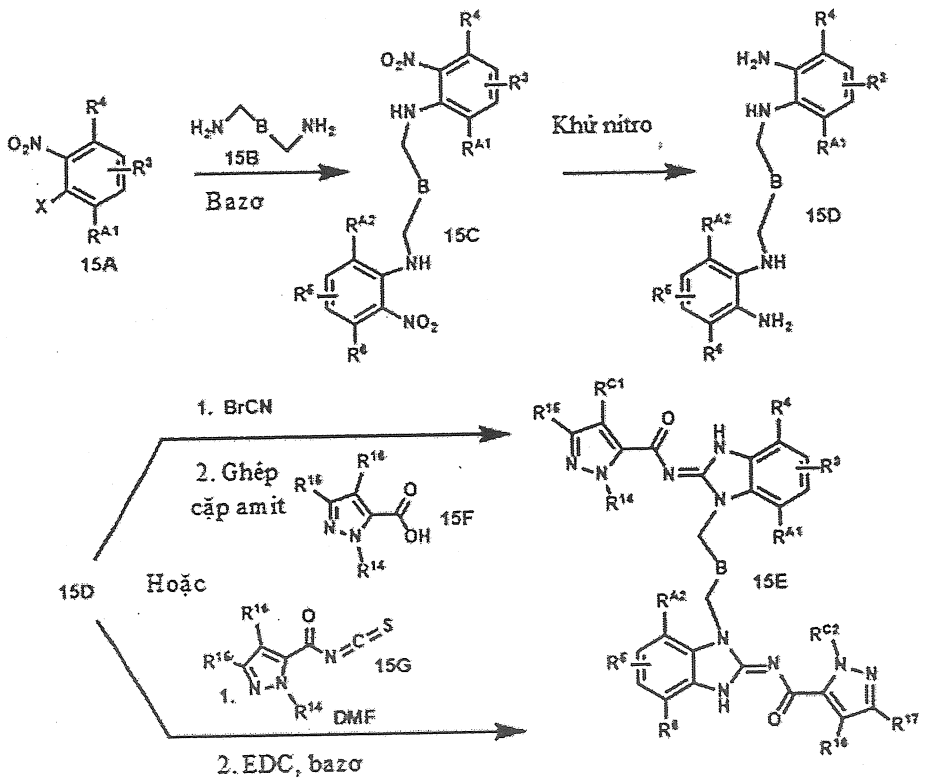
Phương pháp 14: -O-M^1 được định nghĩa là (C_1-C_6alkyl)oxy tùy ý được thế như được định nghĩa đối với R^{A1} khi q là 0 trong Công thức (I) công thức (I-N), hoặc công thức (I-P). Tất cả các biến khác là như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Amidobenzimidazol nhị trùng chứa phenol, như 14A, được điều chế bằng một trong số các phương pháp tổng hợp chung được mô tả trong bản mô tả này, có thể được alkyl hóa trên phenol bằng cách sử dụng chất alkyl hóa thích hợp như alkyl bromua và bazơ như kali carbonat. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 14B, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác.

Phương pháp 14



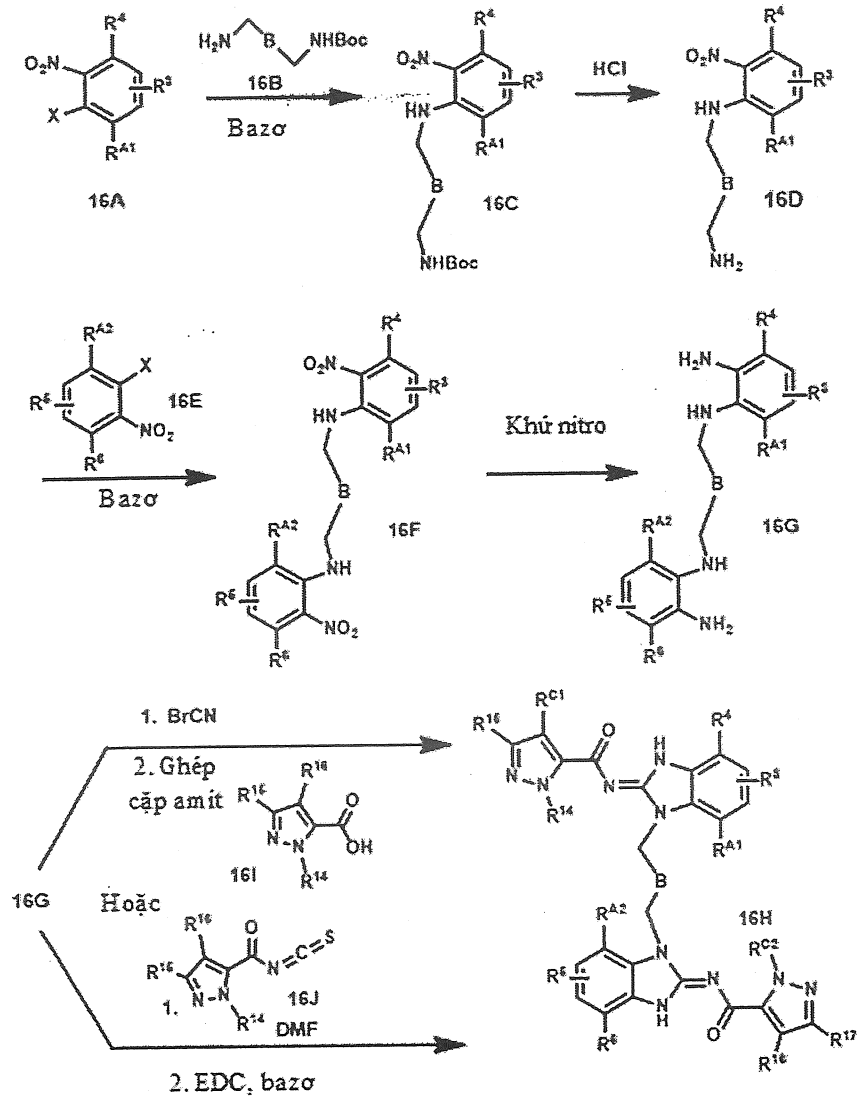
Phương pháp 15: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Hợp chất halo-nitrophenyl được thế thích hợp (15A) được cho phản ứng với diamin chứa nhóm liên kết (B) như 15B để tạo thành bis-nitro dime 15C. Khử cả 2 nhóm nitro sẽ tạo thành tetraanilin 15D mà có thể được chuyển thành amidobenzimidazol dime (15E) bằng 1 trong 2 phương pháp: 1) Xử lý bằng xyanogen bromua để tạo thành bisaminobenzimidazol tiếp đó ghép cặp amit với axit pyrazol như 15F; hoặc 2) Xử lý bằng isothioxyanae (15G) cho đến khi phản ứng hoàn thành, tiếp đó bổ sung EDC (hoặc thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 15E, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác.

Phương pháp 15



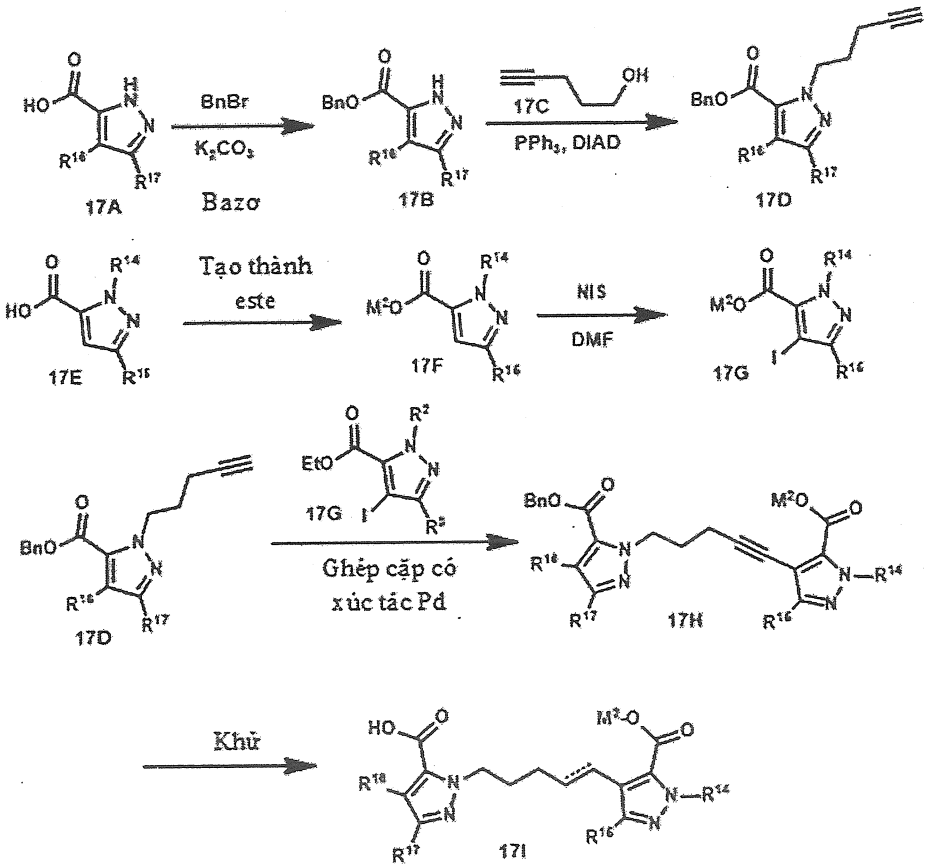
Phương pháp 16: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Hợp chất halo-nitropheny được thế thích hợp (16A) được cho phản ứng với diamin được bảo vệ đơn chứa nhóm liên kết (B) như 16B để tạo thành nitro-anilin 16C. Khử bảo vệ nhóm bảo vệ amin tạo thành amin 16D, mà có thể được phản ứng với hợp chất halo-nitrophenyl 16E để tạo thành bis-nitro dime 16F. Khử cả 2 nhóm nitro sẽ tạo thành tetraanilin 16G mà có thể được chuyển thành amidobenzimidazol dime (16H) bằng 1 trong 2 phương pháp: 1) Xử lý bằng xyanogen bromua để tạo thành bisaminobenzimidazol tiếp đó ghép cặp amit với axit pyrazol như 16I; hoặc 2) Xử lý bằng isothioxyanat (16J) cho đến khi phản ứng hoàn thành, tiếp đó bổ sung EDC (hoặc thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 16H, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác.

Phương pháp 16



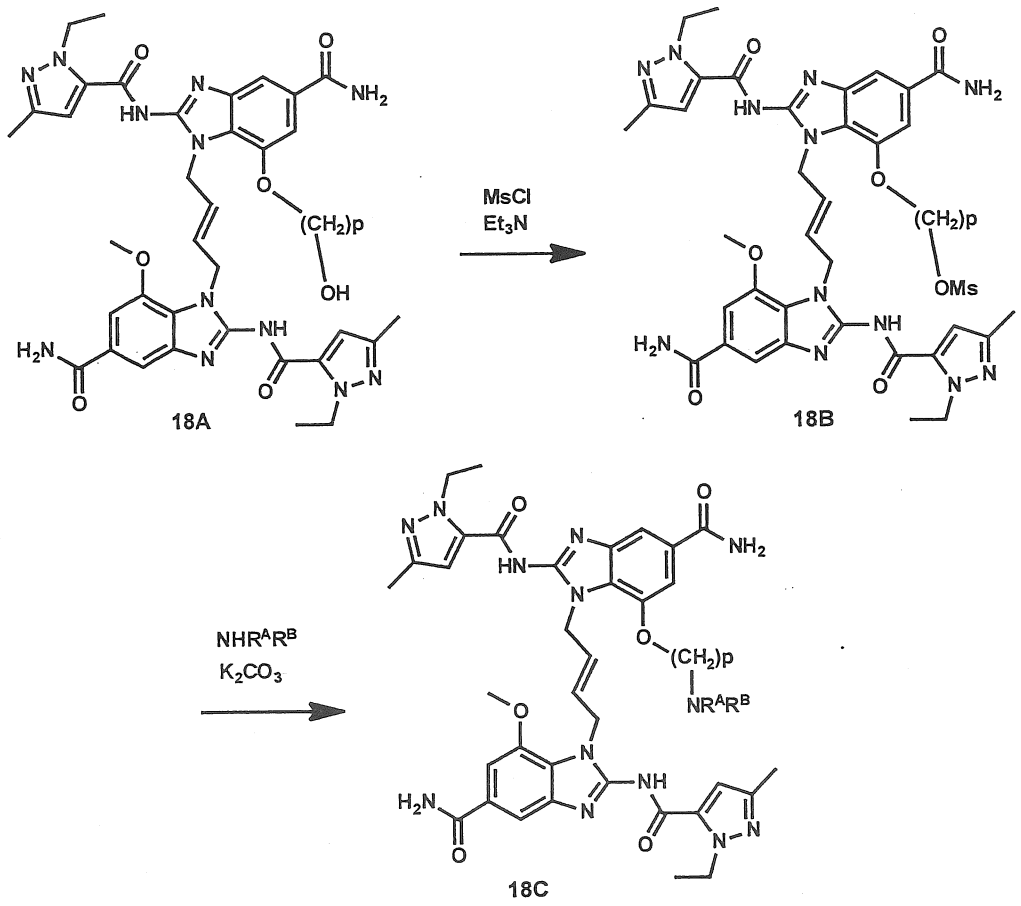
Phương pháp 17: M^2 là C_1-C_6alkyl hoặc $COOM^2$ có thể là este bất kỳ mà không hoạt động để thủy phân benzyl este. Tất cả các biến khác là như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Pyrazol este được thế như (pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-carboxylat (17D) có thể được tạo thành bằng cách este hóa 1*H*-pyrazol-carboxylat được thế (17A) để tạo thành este 17B tiếp đó alkyl hóa N dưới điều kiện mitsunobu. 4-iodo-pyrazol este (17G) có thể được tạo thành bằng cách este hóa axit pyrazol-carboxylic tương ứng (17E), tiếp đó iot hóa sử dụng 1-iodopyrrolidin-2,5-dion (NIS). Ghép cặp được xúc tác paladi pyrazol được alkyl hóa như 17D với 4-iodo-pyrazol-este (17G) tạo thành bispyrazol được liên kết (17H). Khử và thủy phân bispyrazol được liên kết sẽ tạo thành monoaxit bispyrazol (17I).

Phương pháp 17



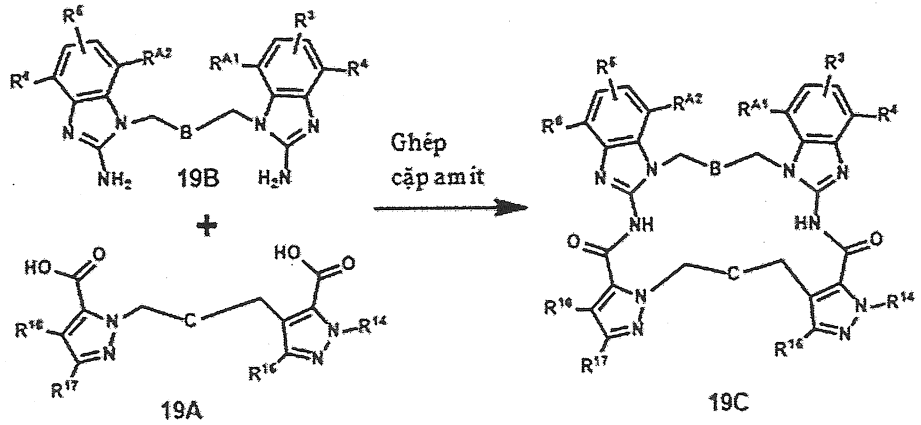
Phương pháp 18: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (A). (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxy-propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (18A) có thể được xử lý bằng metansulfonyl clorua và trietylamin. Sau khi hoàn thành bước 1, mesylat tạo thành (18B) được xử lý bằng amin (NHR^AR^B) và K_2CO_3 và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50-80°C cho đến khi hoàn thành để tạo thành hợp chất mong muốn (18C).

Phương pháp 18



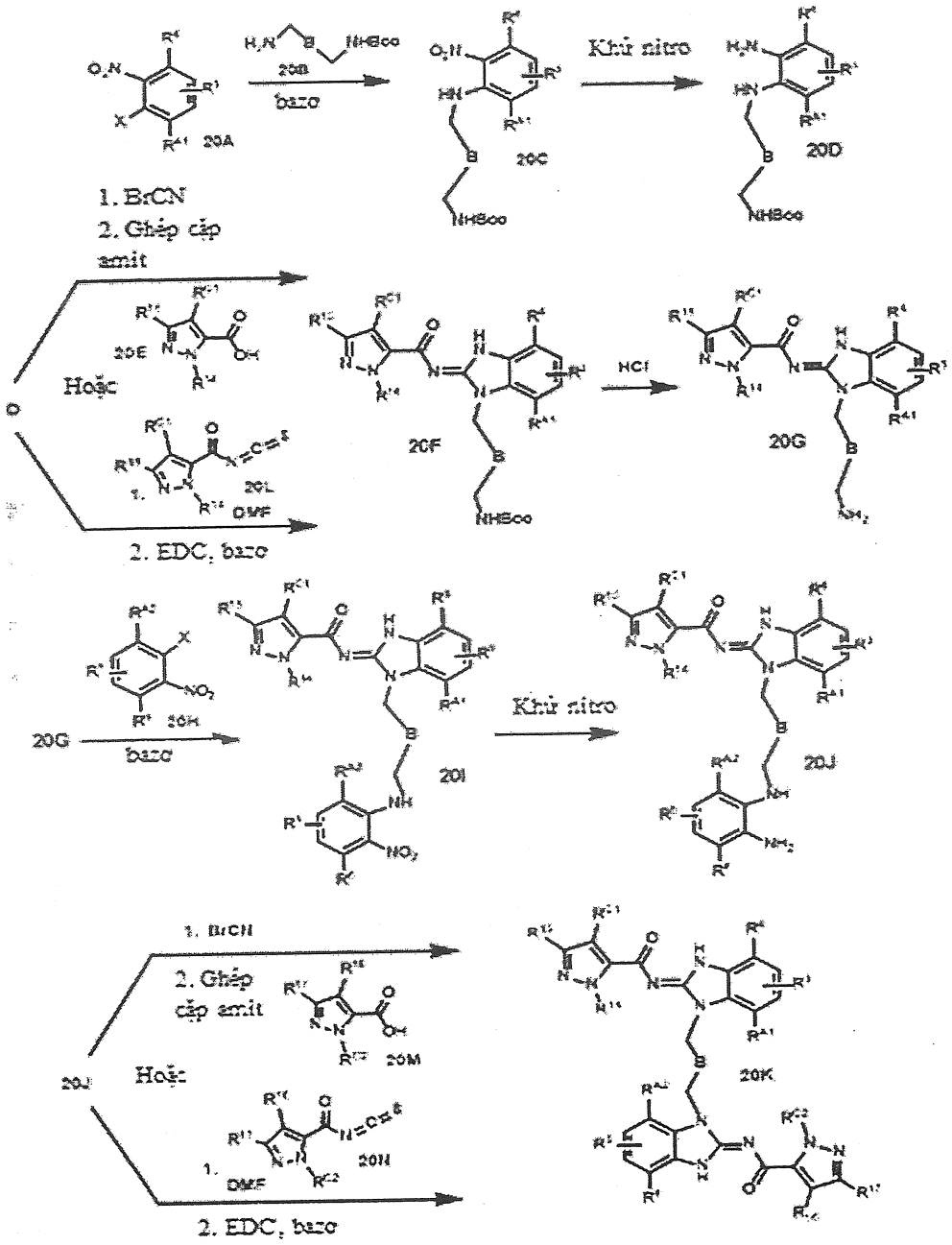
Phương pháp 19: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Bis-aminobenzimidazol được thế thích hợp (19B) chứa nhóm liên kết (B), được điều chế bằng một trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, được cho phản ứng với bispyrazol (19A) kết hợp nhóm liên kết (C) và thuốc thử ghép cặp amit để tạo thành bisamidobenzimidazol vòng lớn.

Phương pháp 19



Phương pháp 20: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Hợp chất halo-nitropheny được thế thích hợp (20A) được cho phản ứng với diamin được bảo vệ đơn chứa nhóm liên kết (B) như 20B để tạo thành nitro-anilin 20C. Khử nhóm nitro dưới điều kiện thích hợp sẽ tạo thành dianilin 20D, mà có thể được chuyển thành amidobenzimidazol 20F bằng 1 trong 2 phương pháp: 1) xử lý bằng xyanogen bromua tiếp đó ghép cặp amit với axit pyrazol như 20E; hoặc 2) xử lý bằng isothioxyanat (20L) cho đến khi phản ứng hoàn thành, tiếp đó bổ sung EDC (hoặc thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành. Khử bảo vệ nhóm bảo vệ amin tạo thành amin 20G, mà có thể được phản ứng với halo-nitrophenyl hợp chất 20H để tạo thành dimeric nitro anilin 20I. Khử nhóm nitro sẽ tạo thành bis-anilin 20J mà có thể được chuyển thành amidobenzimidazol dimer (20K) bằng 1 trong 2 phương pháp: 1) Xử lý bằng xyanogen bromua để tạo thành bisaminobenzimidazol tiếp đó ghép cặp amit với axit pyrazol như 20M; hoặc 2) Xử lý bằng isothioxyanat (20N) cho đến khi phản ứng hoàn thành, tiếp đó bổ sung EDC (hoặc thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 20K, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác.

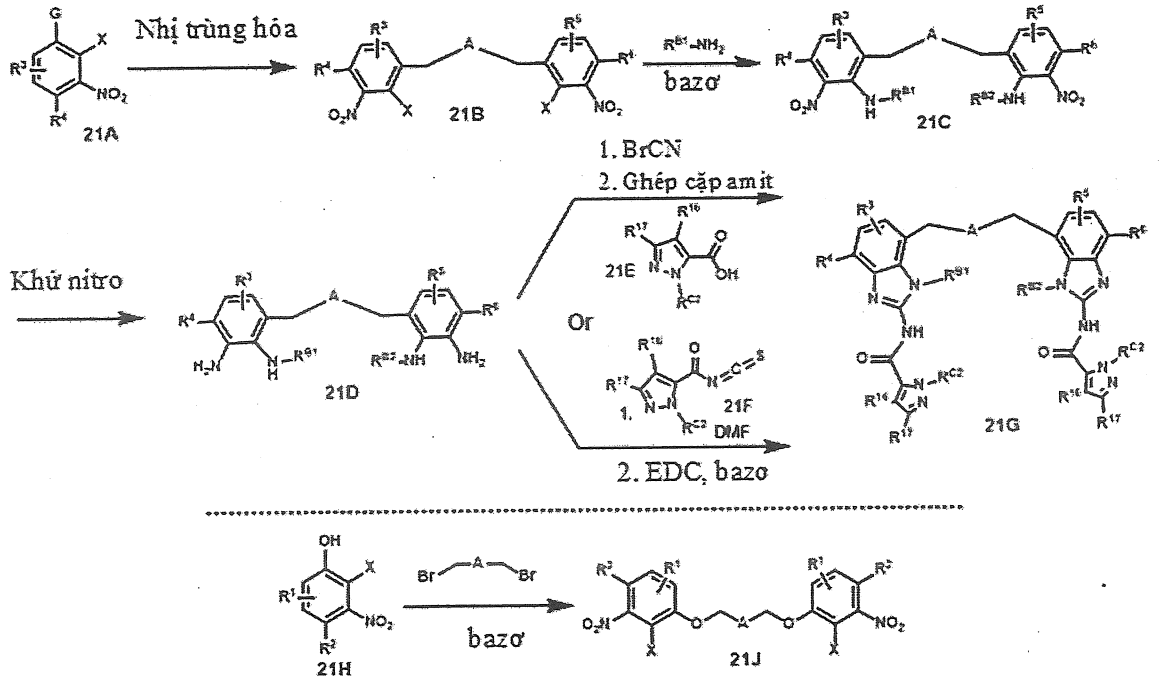
Phương pháp 20:



Phương pháp 21: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). 2 phân tử nitro-halo-phenyl được chức hóa thích hợp (21A) được nhị trùng để tạo thành bis-nitro dime 21B chứa nhóm liên kết (A). 21B sau đó được phản ứng với amin hoặc diamin để tạo thành dianilin 21C. Khử nhóm nitro, tạo thành tetraanilin 21C mà có thể được chuyển thành amidobenzimidazol dime (21G) bằng 1 trong 2 phương pháp: 1) Xử lý bằng xyanogen bromua để tạo thành bisaminobenzimidazol tiếp đó ghép cặp amit với axit pyrazol như 21E; hoặc 2) Xử lý bằng isothioxyanat (21F) cho đến khi phản ứng hoàn thành, tiếp đó bổ sung EDC (hoặc

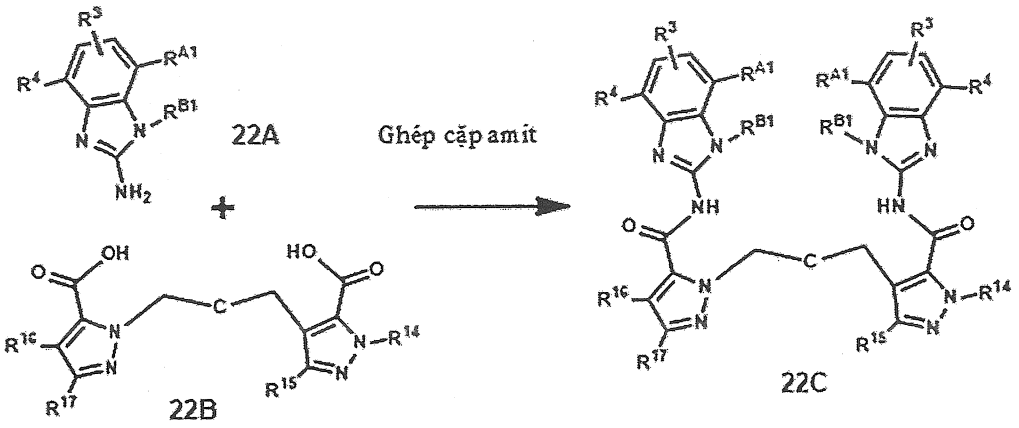
thuốc thử ghép cặp thích hợp khác) và trietylamin (hoặc bazơ thích hợp khác) và phản ứng được khuấy cho đến khi hoàn thành. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 21G, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác. Ví dụ thông thường về sự nhị trùng là phản ứng giữa nitro-phenol thích hợp (21H) với bis-halide và bazơ để tạo thành bis-phenol dime 21J.

Phương pháp 21



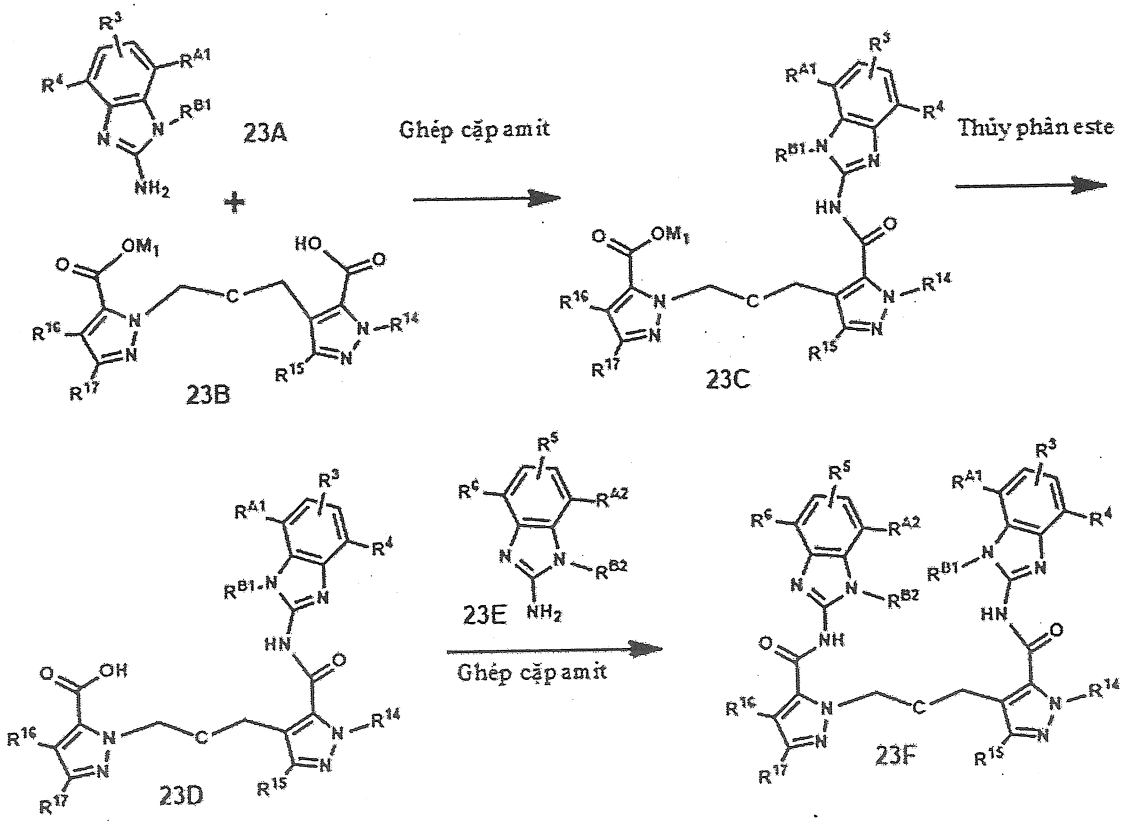
Phương pháp 22: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). A thích hợp được thế aminobenzimidazol (22A), được điều chế bằng một trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, được cho phản ứng với bispyrazol (22B) kết hợp nhóm liên kết (C) và thuốc thử ghép cặp amit để tạo thành bisamidobenzimidazol nhị trùng. Nếu nhóm chức thích hợp có trong 22C, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác.

Phương pháp 22



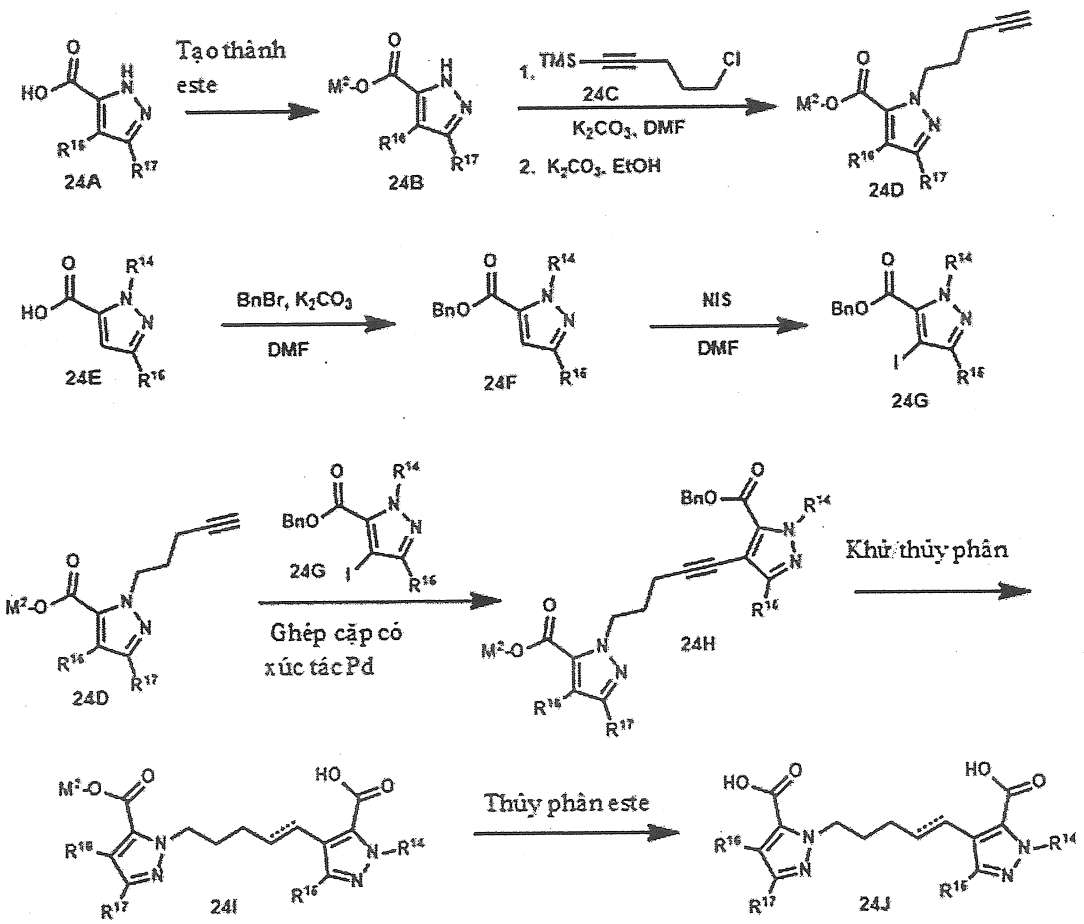
Phương pháp 23: Tất cả các biến như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Aminobenzimidazol được thế thích hợp (23A), được điều chế bằng một trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, được cho phản ứng với axit mono-carboxylic bispyrazol (23B) kết hợp nhóm liên kết (C), và thuốc thử ghép cặp amit để tạo thành amidobenzimidazol este như 23C. Thủy phân pyrazol este sẽ tạo thành axit 23D, mà có thể được ghép cặp với aminobenzimidazol thứ hai (23E) để tạo thành bisamidobenzimidazol nhị trùng (23F). Nếu nhóm chức thích hợp có trong 23F, chức năng hóa thêm các nhóm này sẽ có thể tạo thành hợp chất khác.

Phương pháp 23



Phương pháp 24: M^2 là C_1-C_6alkyl hoặc $COOM^2$ có thể là este bất kỳ mà không hoạt động để thủy phân benzyl este. Tất cả các biến khác là như được định nghĩa trong công thức (I-N), công thức (I-P) hoặc công thức (I). Pyrazol este được thế như (pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-carboxylat (24D) có thể được tạo thành bằng cách este hóa 1*H*-pyrazol-carboxylat được thế (24A) để tạo thành este 24B tiếp đó alkyl hóa N dưới các điều kiện thích hợp như alkyl halide và bazơ. Trong trường hợp sử dụng bằng (5-clopent-1-yn-1-yl)trimetylsilan, khử muối tiếp theo sẽ tạo thành pyrazol este 24D. 4-iodo-pyrazol este (24G) có thể được tạo thành bằng cách este hóa axit pyrazol-carboxylic tương ứng (24E), tiếp đó iot hóa sử dụng 1-iodopyrrolidin-2,5-dion (NIS). Ghép cặp được xúc tác paladi pyrazol được alkyl hóa như 24D với 4-iodo-pyrazol-este (24G) tạo thành bispyrazol được liên kết (24H). Khử và thủy phân bispyrazol được liên kết sẽ tạo thành mono axit bispyrazol (24I), mà có thể được thủy phân thêm để tạo thành diaxit bispyrazol 24J.

Phương pháp 24:



Cần phải hiểu rằng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở trên, thứ tự chính xác các bước tổng hợp mà các nhóm và gốc khác nhau được đưa vào phân tử là có thể thay đổi. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ đảm bảo được rằng nhóm hoặc gốc được đưa vào ở một giai đoạn của quá trình sẽ không bị ảnh hưởng bởi sự biến đổi và phản ứng, và lựa chọn thứ tự bước tổng hợp đó.

Tên chất trung gian và hợp chất cuối cùng được mô tả trong bản mô tả này được đặt sử dụng chương trình phần mềm đặt tên ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In inside of Perkin Elmer E-Notebook hoặc MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng trong một số trường hợp, các chương trình này có thể đặt tên hợp chất được mô tả bằng cấu trúc dưới dạng chất hỗn biến hoặc chất đồng phân của hợp chất đó. Cần hiểu rằng, phần mô tả bất kỳ liên quan đến hợp chất được đặt tên hoặc hợp chất được mô tả cấu trúc là bao gồm tất cả chất hỗn biến và chất đồng phân của hợp chất đó và hỗn hợp bất kỳ của chất hỗn biến và/hoặc chất đồng phân của chúng.

Định nghĩa về điều k iện phân tích LCMS được trình bày dưới đây và áp dụng đối với tất cả các hợp chất.

Phương pháp LCMS	**Phương pháp LCMS A**		
Chiều dài bước sóng	214nm và 254nm		
Thiết bị	Agilent 1200-6110		
Cột	Halo C18 4,6 × 50um		
Tốc độ dòng	1,8ml/phút		
Phương pháp gradient			
	Thời gian (phút)	ACN (FA 0,05%)	H_2O (FA 0,05%)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2,5	5	95

Phương pháp LCMS	**Phương pháp LCMS B**		
Chiều dài bước sóng	214nm và 254nm		
Thiết bị	Shimadzu 2020		
Cột	Halo C18 4,6 × 50 um		
Tốc độ dòng	1,5 ml/phút		
Phương pháp gradient			
	Thời gian (phút)	ACN (FA 0,05%)	H_2O (FA 0,05%)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4,5	5	95
	5	5	95

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS C

Thiết bị

LC: Shimadzu 10Avp (bộ điều chỉnh, bơm, và Đầu dò UV)

UV: Shimadzu 10AVp (214nm)

ELS: Sedere Sedex 75C (45C)

MS: *PE Sciex Single Quadrupole 150EX*

Độ phân cực (cực dương); Chế độ (profile); Thời gian quét (0.33s); Bước (0,2 m/z)

Capillary V (5500); Cone V (25-45)

---

or Waters ZQ Single Quadrupole

Độ phân cực (cực dương); Chế độ (liên tục); Thời gian quét (0,25s)

Capillary V (3500); Cone V (25-35)

Dụng cụ lấy mẫu tự động: CTC Leap; vòng 3ul; thể tích phun mặc định = 2ul (mặc định)

Cột: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1mm, đường kính hạt 1,9)

Bộ phát nhiệt: Phenomenex 50-55°C

Dung môi A: H_2O, TFA 0,02%

Dung môi B: MeCN, TFA 0,02%

Gradient:

Thời gian (phút)	Tốc độ (ml/phút)	Dung môi B
0,02, 1,44,0).		
1,90		95,0
1,91		4,0
2,00	Dừng	

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS D

Thiết bị

LC: Waters Acquity Binary Solvent Manager, Cột Manager 55C

Dụng cụ lấy mẫu tự động: CTC Leap PAL Autosampler

UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) hoặc Sedere Sedex 75C (45C)

MS: Waters Acquity SQD

Độ phân cực (cực âm hoặc cực dương); Chế độ (liên tục); Thời gian quét (0,15s)

Capillary V (3500); Cone V (25-35);

Cột: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1mm, đường kính hạt 1,9u)

Dung môi A: H_2O, TFA 0,02%

Dung môi B: MeCN, TFA 0,02%

Gradient:	Thời gian (phút)	Tốc độ (ml/phút)	Dung môi B
	0,02	1,6	2,0
	1,90		95,0
	1,91	dừng	4,0

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS E

Thiết bị LC: Waters Acquity I-Class Binary Dung môi Manager, Cột Manager 55C

Dụng cụ lấy mẫu tự động: CTC Leap PAL 3 Autosampler

UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) hoặc Sedere Sedex 85C (45C)

MS: Waters Acquity QDa Mass Detector

Độ phân cực (cực âm hoặc cực dương); Chế độ (liên tục); Thời gian quét (10Hz)

Capillary kV (0.8); Cone V (12);

Cột: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1mm, đường kính hạt 1,9u)

Dung môi A: H_2O, TFA 0,02%

Dung môi B: MeCN, TFA 0,02%

Gradient:	Thời gian (phút)	Tốc độ (ml/phút)	Dung môi B%
	0,02,	1,6	0,5
	1,90		90 đến 95.
	1,91,	dừng	0,5

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS F

Thiết bị

LC: Waters Acquity Binary Dung môi Manager, Cột Manager 55C

Dụng cụ lấy mẫu tự động: CTC Leap PAL Autosampler

UV:	Waters Acquity PDA (210-360nm)
ELS:	Waters Acquity ELSD (50C) hoặc Sedere Sedex 75C (45C)
MS:	Waters Acquity SQD
	Độ phân cực (cực âm hoặc cực dương); Chế độ (liên tục); Thời gian quét (0.15s)
	Capillary V (3500); Cone V (25-35);
Cột:	Waters BEH (C18, 30x2,1mm, đường kính hạt 1,7u)
Dung môi A:	H_2O, TFA 0,02%
Dung môi B:	MeCN, TFA 0,02%

Gradient:	Thời gian (phút)	Tốc độ (ml/phút)	Dung môi B
	0,02	1,5	1,0
	4,90		85,0
	4,91		1,0
	5,00	dừng	1,0

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS G

Phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC CSH C18 (đường kính trong 50mm x 2,1mm, đường kính đóng gói 1,7µm) ở 40^0C.

Dung môi được sử dụng là:

A = 0,1% v/v dung dịch axit formic trong nước.

B = 0,1% v/v dung dịch axit formic trong axetonitril

Gradient được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (ml/phút)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

Dò UV là tín hiệu được tính tổng từ chiều dài bước sóng từ 210nm đến 350nm. Thể tích phun: 0,5ul

Điều kiện MS

MS : Waters ZQ

Chế độ ion hóa : phun mù điện tử chế độ âm và dương quét luân phiên

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS H

Phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC CSH C18 (đường kính trong 50mm x 2,1mm, đường kính đóng gói 1,7µm) ở 40^0C.

Dung môi được sử dụng là:

A = 10mM Amoni bicarbonat trong nước được điều chỉnh độ pH đến 10 bằng dung dịch amoniac.

B = Axetonitril.

Gradient được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (ml/phút)	%A	%B
0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

Dò UV là tính hiệu được tính tổng từ chiều dài bước sóng 210nm đến 350nm.

Thể tích phun: 0.3ul

Điều kiện MS

MS : Waters ZQ

Chế độ ion hóa : Phun mù điện tử chế độ âm và dương quét luân phiên

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS I

Phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm đường kính tỏng, đường kính đóng gói 1,7µm) ở 40°C

Dung môi được sử dụng là:

A = 10mM amoni bicarbonat trong nước được điều chỉnh độ pH đến 10 bằng dung dịch amoni hydroxit 25%.

B = Axetonitril

Gradient được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (ml/phút)	%A	%B

0	1	97	3
0,05	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

Dò UV là tính hiệu được tính tổng từ chiều dài bước sóng 210nm đến 350nm.

Thể tích phun: 0,5

Điều kiện MS

MS : Waters Acquity SQD hoặc QDa mass detector

Chế độ ion hóa : chế độ âm và dương quét luân phiên

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS J

Phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC CSH C18 (đường kính trong 50mm x 2,1mm, đường kính đóng gói 1,7µm) ở 40^0C.

Dung môi được sử dụng là:

A = 0.1% v/v dung dịch axit formic trong nước.

B = 0.1% v/v dung dịch axit formic trong axetonitril.

Gradient được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (ml/phút)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

Dò UV là tính hiệu được tính tổng từ chiều dài bước sóng 210nm đến 350nm. Thể tích phun: 0,5ul

Điều kiện MS

MS : Waters Acquity SQD hoặc QDa mass detector

Chế độ ion hóa: Chế độ âm và dương quét luân phiên

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS K

Phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC CSH C18 (đường kính trong 50mm x 2,1mm, đường kính đóng gói 1,7µm) ở 40^0C.

Dung môi được sử dụng là:

A = 0,1% v/v dung dịch TFA trong nước.

B = 0,1% v/v dung dịch TFA trong axetonitril.

Gradient được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (ml/phút)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	5	95
1,9	1	5	95
2,0	1	97	3

Dò UV là tính hiệu được tính tổng từ chiều dài bước sóng 210nm đến 350nm. Thể tích phun: 0,5ul

Điều kiện MS

MS: Waters Acquity SQD hoặc QDa mass detector

Chế độ ion hóa: Phun mù điện tử chế độ âm và dương quét luân phiên

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS L

Thiết bị

LC: Waters Acquity I-Class Binary Dung môi Manager, I-Class Cột Manager 55C

Dụng cụ lấy mẫu tự động: CTC PAL 3 Autosampler

UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS: Sedere Sedex 85C (45C)

MS: Waters Acquity QDa Mass Detector

Độ phân cực (cực âm hoặc cực dương); Chế độ (liên tục); Thời gian quét (10Hz)

Capillary kV (0.8); Cone V (12);

Cột: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2,1mm, đường kính hạt 1,9u)

Dung môi A: H_2O, TFA 0,02%

Dung môi B: MeCN, TFA 0,02%

Gradient: Thời gian (phút) Tốc độ (ml/phút) Dung môi B %

0,02,	1,6	0,5
1,90		95
1,91		0,5
2,00	dừng	

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS M

Phân tích LCMS được thực hiện trên cột Waters Sunfire C18 (đường kính trong 50mm x 3,0mm. Đường kính đóng gói 5µm) ở nhiệt độ môi trường xung quang trong Agilent 1200 HPLC với Model 6140 Quad MS

Dung môi được sử dụng là: A = 0,1% v/v dung dịch TFA trong nước. B = 0,1% v/v dung dịch TFA trong acxtonitril.

Gradient được sử dụng là:

Thời gian	Dòng	%A	%B
0	1ml	90	10
2,5	1ml	0	100
4,2	1ml	0	100

Chiều dài bước sóng dò UV (độ rộng băng tần 8): 220nm và 254nm.

Thể tích phun: 1ul

Điều kiện MS

MS: Agilent 6140 Quad MS

Chế độ ion hóa: chế độ dương

Phương pháp LCMS: Phương pháp LCMS N

Phân tích LCMS được thực hiện trên cột Waters Sunfire C18 (đường kính trong 50mm x 3,0mm. Đường kính đóng gói 5µm) ở nhiệt độ môi trường xung quang trong Agilent 1200 HPLC với Model 6140 Quad MS

Dung môi được sử dụng là: A = 0,1% v/v dung dịch TFA trong nước. B = 0,1% v/v dung dịch TFA trong acxtonitril.

Gradient được sử dụng là:

Thời gian	Dòng	%A	%B
0	1ml	90	10
12	1ml	0	100
13	1ml	0	100

Chiều dài bước sóng dò UV (độ rộng băng tần 8): 220nm và 254nm.

Thể tích phun: 1ul

Điều kiện MS

MS: Agilent 6140 Quad MS

Chế độ ion hóa: chế độ dương

Các ký hiệu tắt sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này:

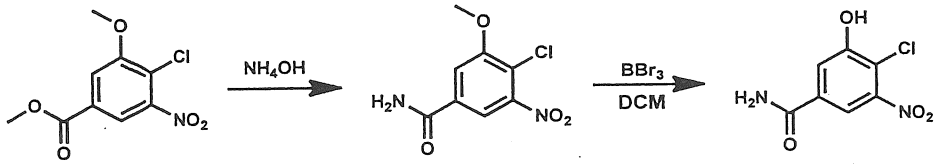
Ký hiệu tắt	**Nghĩa**
AcOH	axit axetic
aq.	chứa nước
BBr_3	boron tribromua
BOC, tBOC	*tert*-butoxycarbonyl
brine	nước natri clorua bão hòa
BuOH	butanol
$CDCl_3$	cloform được đơteri
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
CH_2Cl_2 hoặc DCM	metylen clorua hoặc diclometan
CH_3CN hoặc MeCN	axetonitril
CH_3NH_2	metylamin
d	ngày
DAST	dietylamino lưu huỳnh trifluorua
DCE	1,2-dicloetan
DIEA hoặc DIPEA	diisopropyl etylamin
DMA	dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit

EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
equiv	đương lượng
Et	etyl
Et_3N hoặc TEA	trietylamin
Et_2O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
FCC	sắc ký cột nhanh
h, hr	giờ
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1yl)-*N,N,N',N'*-tetrametylyronium hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
ICl	iodin monoclorua
IPA	rượu isopropyl
i-Pr_2NEt	*N',N'*-diisopropyletylamin
K_2CO_3	kali carbonat
KHMDS	kali bis(trimetylsilyl)amit
KO*t*-Bu	kali *tert*-butoxit
KOH	kali hydroxit
LCMS	phổ khối hiệu năng cao
$LiAlH_4$	lithi nhôm hydrua
LiHDMS	lithi hexametyldisilazide
LiOH	lithi hydroxit
Me	metyl
MeOH hoặc CH_3OH	metanol
$MgSO_4$	magiê sulfat
min	phút

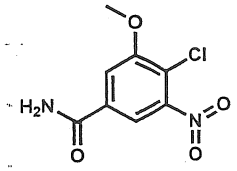
MS	phổ khối
µw	vi sóng
$NaBH_4$	natri borohydrua
Na_2CO_3	natri carbonat
$NaHCO_3$	natri bicarbonat
NaOH	natri hydroxit
Na_2SO_4	natri sulfat
NBS	N-bromosucxinimit
N_2H_2	hydrazin
NH_4Cl	amoni clorua
NH_4OH	amoni hydroxit
$NiCl_2 \cdot 6H_2O$	nicken (II) clorua hexahydrat
NMP	*N*-metyl-2-pyrrolidon
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	paladi trên cacbon
Ph	phenyl
$POCl_3$	phosphoryl clorua
PSI	lực pound trên mỗi inch vuông
RB	đáy tròn
rm hoặc rxn mixture	hỗn hợp phản ứng
rt/ RT	nhiệt độ trong phòng
satd.	bão hòa
sm	vật liệu bắt đầu
TBAF	tetra-*n*-butylamoni florua
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetrametyletylenediamin
TMSI	trimetylsilyl iodua
$TMSN_3$	trimetylsilyl azide
T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit

*t*R hoặc Rf hoặc Rt	thời gian lưu
TsOH	Axit *p*-toluensulfonic

Chất trung gian 1

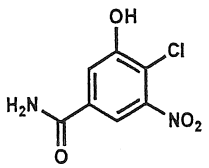


Bước 1: 4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzamit



Metyl 4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzoat (1000mg, 4,07mmol) được khuấy trong NH_4OH (10ml, 77mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ phản ứng được tăng lên 50°C trong 2 giờ. Thêm 2ml (~ 3,7 đương lượng) NH_4OH được bổ sung vào bình. Sau khi khuấy thêm 2 giờ ở nhiệt độ 50°C (tổng 4 giờ) phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc và được rửa giải bằng nước lạnh. Chất rắn được làm khô dưới chân không phòng thí nghiệm và được làm đông khô để tạo ra 4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzamit (710mg, 2,99mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,31 (br. s., 1 H), 8,06 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 4,02 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,71 phút, $[M+H]^+$ = 230,9.

Bước 2: 4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit

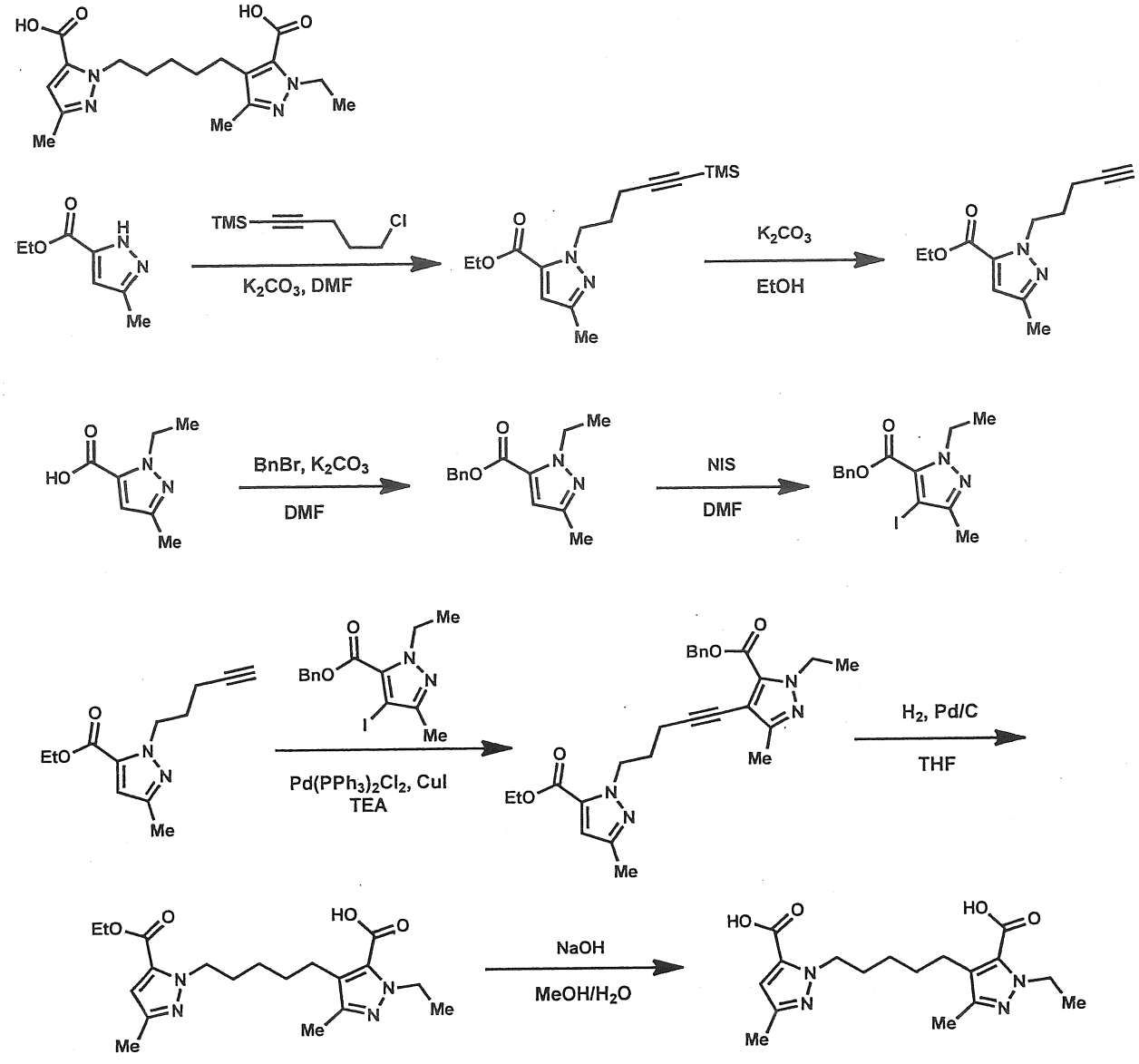


4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzamit (1g, 4,34mmol) được tạo huyền phù trong DCM khô (15ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. BBr_3 (17,4ml, 1M trong DCM) được bổ sung nhỏ giọt vào phản ứng. Huyền phù đặc nhanh chóng được tạo thành, huyền phù này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Phản ứng được rót vào nước đá (300ml) và được khuấy mạnh trong 30 phút. Huyền phù tạo thành được lọc và chất rắn được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (610mg, 2,82mmol, hiệu suất

65%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,53 (br. s., 1 H), 8,17 (br. s., 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,66 (br. s., 1 H). LC-MS (Phương pháp LCMS D) Rt = 0,60 phút, $[M+H]^+ = 217$.

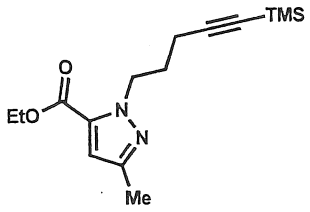
Chất trung gian 2

Axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic



Bước 1:

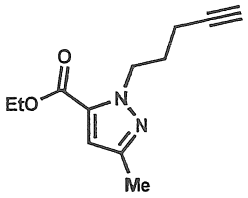
Etyl 3-metyl-1-(5-(trimetylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa etyl 3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (22g, 143mmol), (5-clopent-1-yn-1-yl)trimetylsilan (24,94g, 143mmol), K_2CO_3 (39,4g, 285mmol), và DMF (4ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm dưới khí quyển khí nitơ. Tiếp đó hỗn hợp được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để thu được etyl 3-metyl-1-(5-(trimetylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (12,5g, 42,7mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất dầu không màu. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 2,43 phút, $[M+H]^+ = 293$.

Bước 2:

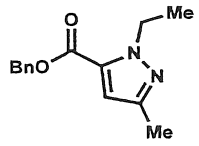
Etyl 3-metyl-1-(pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa etyl 3-metyl-1-(5-(trimetylsilyl)pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (37,7g, 129mmol), K_2CO_3 (44,5g, 322mmol), và EtOH (800ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong DCM, được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được etyl 3-metyl-1-(pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (20g, 91mmol, hiệu suất 70,4%) dưới dạng chất dầu không màu. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 2,08 phút, $[M+H]^+ = 221$.

Bước 3:

Benzyl 1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

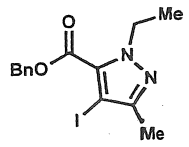


Hỗn hợp chứa axit 1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (20g, 130mmol), (bromometyl)benzen (22,2g, 130mmol), K_2CO_3 (26,9g, 195mmol), và DMF (200ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Tiếp đó hỗn hợp được hòa tan trong DCM, được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để thu được

benzyl 1-etyl-3-metyl-pyrazol-5-carboxylat (31,4g, 129mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất dầu không màu. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 2,09 phút, $[M+H]^+ = 245$.

Bước 4:

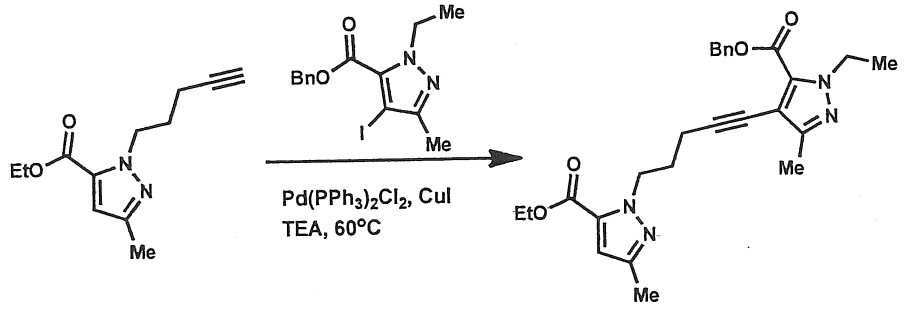
Benzyl 1-etyl-4-iodo-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa benzyl 1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (31,6g, 129mmol), 1-iodopyrrolidin-2,5-dion (34,9g, 155mmol) và DMF (400ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 ngày. Tiếp đó hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được hòa tan trong DCM, và được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để thu được benzyl 1-etyl-4-iodo-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (42,6g, 115mmol, hiệu suất 89%). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 2,31 phút, $[M+H]^+ = 371$.

Bước 5:

Benzyl 4-(5-(5-(etoxycarbonyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pent-1-yn-1-yl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

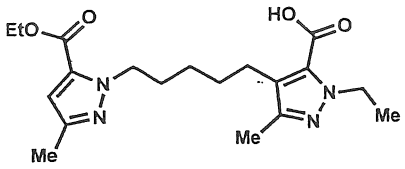


Hỗn hợp chứa etyl 3-metyl-1-(pent-4-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (10,0g, 45,4mmol), benzyl 1-etyl-4-iodo-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (16,8g, 45,4mmol), đồng(I) iodua (0,864g, 4,54mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,319g, 0,454mmol), và Et_3N (200ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm dưới khí quyển khí nitơ. Tiếp đó hỗn hợp được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1) để thu được benzyl 4-(5-(5-(etoxycarbonyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pent-1-yn-1-yl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-

carboxylat (9,5g, 20,5mmol, hiệu suất 45,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp B LCMS): Rt = 2,66 phút, $[M+H]^+ = 463$.

Bước 6:

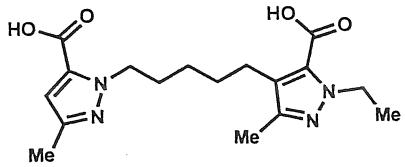
Axit 4-(5-(5-(Etoxycarbonyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic



Hỗn hợp chứa benzyl 4-(5-(5-(etoxycarbonyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pent-1-yn-1-yl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (19,0g, 41,10mmol), Pd/C 10% (0,22g, 2,05mmol), và THF (500ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển khí hydro (4 atm) trong 2 ngày. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được kết tinh lại từ EtOAc/ete dầu mỏ (1:5, v/v) để thu được axit 4-(5-(5-(etoxycarbonyl)-3-metyl-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-pyrazol-5-carboxylic (10,5g, 27,90mmol, hiệu suất 67,9%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ NMR (400 MHz, CDCl, v/v) để thu được axit 4-(5-(5-(etoxycarbonyl)-3-metyl-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-pyrazol-5-carboxylic (10,5g, 27,90mmol, 67,9% hiệu suất). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 6,63 (s, 1H), 4,57-4,48 (m, 4H), 4,38-4,32 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 8H). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,59 phút, $[M+H]^+ = 377$.

Bước 7:

Axit 4-4-(7-(5-carboxy-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)heptyl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic



Huyền phù chứa axit 4-(5-(5-(etoxycarbonyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (9,0g, 23,9mmol) trong MeOH (120ml) và nước (120ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung dung dịch nước NaOH 2M (60ml, 119,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp đó hỗn hợp được axit hóa đến độ pH = 4 bằng cách bổ sung dung dịch HCL

6M từ đó chất rắn được kết tủa từ hỗn hợp phản ứng. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (6,5g, 18,7mmol, hiệu suất 78,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,57 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 5H). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,40 phút, $[M+H]^+$ = 349.

Chất trung gian 3

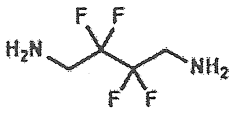
(3-Brompropoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan

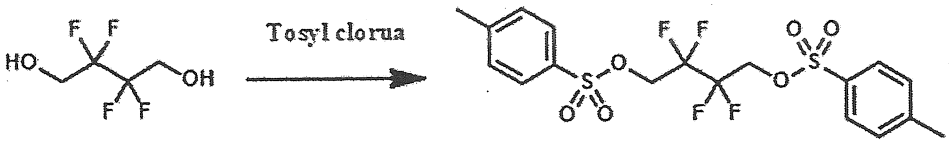


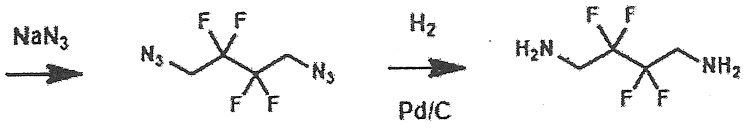
1H-imidazol (13,4g, 197mmol) trong DCM (100ml) được bổ sung 3-brompropan-1-ol (13,7g, 99mmol) tiếp đó bổ sung chậm *tert*-butylclodimetylsilan (17,8g, 118mmol) trong DCM (20ml). Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được cô thành ~100ml và được rót vào EtOAc (800ml), được rửa bằng nước axit xitric 5% (2 x 200ml) và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,0g, 39,5mmol, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, cloform-*d*) δ ppm 3,78 (t, J=5,70 Hz, 2 H), 3,56 (t, J=6,46 Hz, 2 H), 2,07 (t, J=5,83 Hz, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H).

Chất trung gian 4

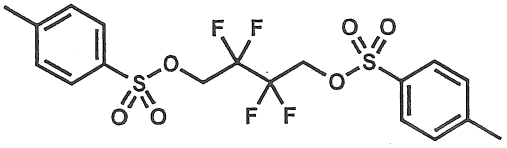
2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diamin





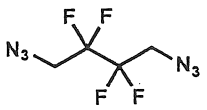


Bước 1: 2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl bis(4-metylbenzensulfonat)



2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diol (10,0g, 61,7mmol) trong pyridin (150ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (29,4g, 154mmol) trong 5 phút, và tiếp đó phản ứng được gia nhiệt đến 55 °C. Sau 1 ngày, phản ứng được dập tắt bằng nước đá, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được hòa tan trong DCM (200ml) và được rửa bằng nước H_2SO_4 5%(100ml X 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27,3g, 58,0mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,750 phút, $[M+H]^+$ = 470,9

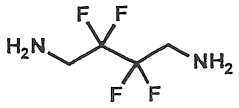
Bước 2: 1,4-Diazido-2,2,3,3-tetraflobutan



2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl bis(4-metylbenzensulfonat) (10,0g, 21,3mmol) và natri azit (5,53g, 85,0mmol) trong DMF (40ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng NaClO (dạng nước) và được chiết bằng DCM (5ml X 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (10ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô

để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,5g, 16,5mmol, hiệu suất 78%). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,520 phút, $[M+H]^+$ = 213,1

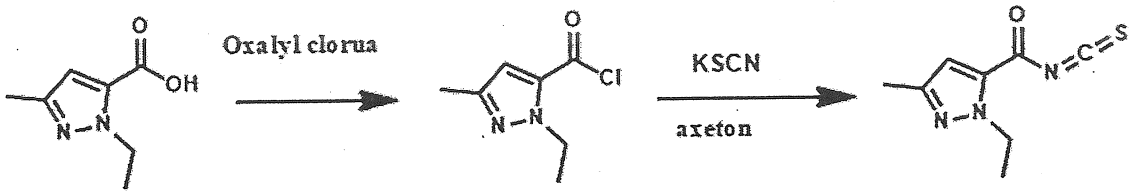
Bước 3: 2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diamin



Dung dịch chứa 1,4-diazido-2,2,3,3-tetraflobutan (36,0g, 170mmol) trong MeOH (350ml) được bổ sung Pd trên cacbon 10% (18,1g, 17,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C dưới hydro (4 atm) trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua đệm Xelit, được rửa bằng MeOH và phần lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (22,0g, 124mmol, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, cloform-*d*) δ ppm 3,12 – 3,37 (m, 4 H), 1,43 (br. s., 4 H).

Chất trung gian 5

1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl isothioxyanat



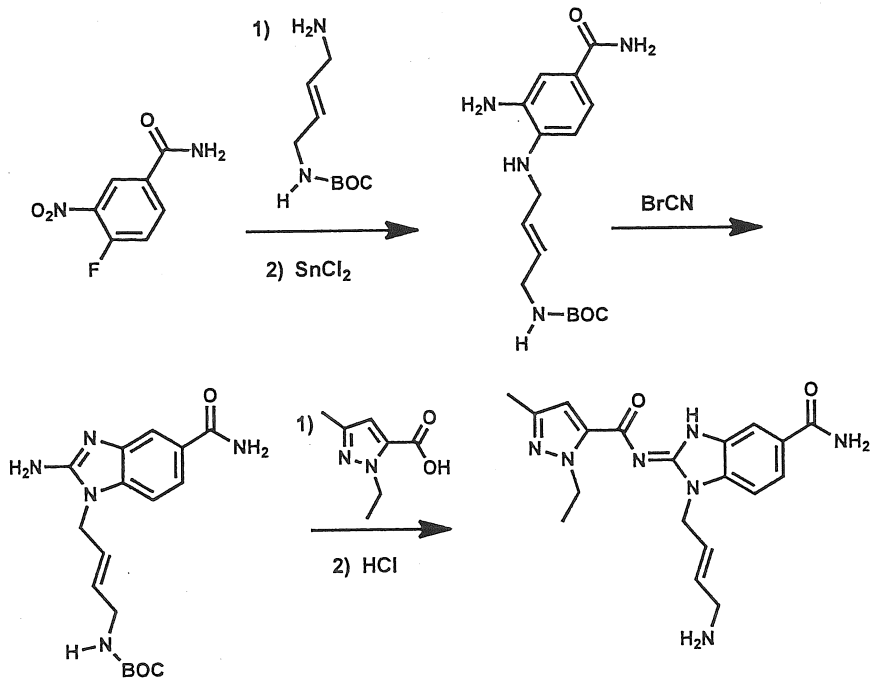
Bình đáy tròn dung tích 1l được bổ sung axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (25g, 162mmol) và DCM (500ml). Tiếp đó, dung dịch không đồng nhất này được bổ sung DMF (0,1ml, 1,291mmol) được bổ sung chậm oxalyl clorua (15,61ml, 178mmol). Trong quá trình bổ sung, quan sát thấy nổi bóng khí. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới chân không và chất thô được làm cùng bay hơi 2 lần bằng diclometan (mỗi lần 100ml). Giả sử hiệu suất là 100% và chất thô (1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl clorua (28,0g, 162mmol, hiệu suất 100%)) được sử dụng trực tiếp như nguyên trạng trong phản ứng tiếp theo.

Bình thót cổ đáy tròn dung tích 1l khô được bổ sung KSCN (18,92g, 195mmol) và axeton (463ml). Dung dịch đồng nhất sạch này được làm lạnh xuống 0°C. Sau 5 phút khuấy ở nhiệt độ 0°C, 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl clorua (28g, 162mmol) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong axeton (25ml). Sau khi hoàn thành bổ sung,

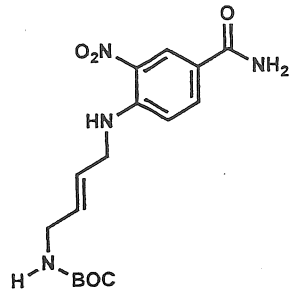
phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau 1 phút thêm KSCN được bổ sung (~2 g) và phản ứng được khuấy thêm 20 phút. Đồng thời, hexan (200ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch không đồng nhất thô được cô trong chân không đến 1/3 thể tích. Quá trình bổ sung hexan và cô được lặp lại 2 lần (mỗi lần 300ml hexan). Sau lần cô cuối cùng, hexan (200ml) được bổ sung và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, được rửa giải bằng hexan (100ml). Phần lọc màu vàng sáng thu được được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (cột silica Gold 330g; rửa giải bằng EtOAc/hexan 0-20%). Sản phẩm mong muốn được giải hấp ở ~7% EtOAc / hexan. Phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để tạo thành 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl isothioxyanat (27,5g, 139mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất lỏng không màu sạch. 1H NMR (400 MHz, cloform-*d*) δ ppm 6,77 (s, 1 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (t, *J*=7,22 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,16 phút, $[M+H]^+$ = 196,1. Sản phẩm aylxisothioxyanat phân hủy theo thời gian, do đó ~0,4M dung dịch 1,4-dioxan được điều chế và đông lạnh để tránh/làm chậm quá trình phân hủy. Dung dịch này được rã đông và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Chất trung gian 6

(*E*)-1-(4-Aminobut-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit hydroclorua

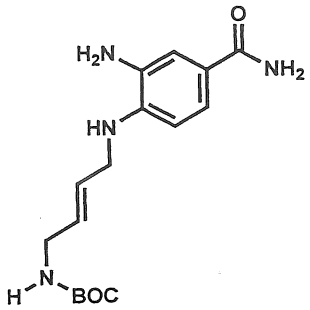


Bước 1: (*E*)-*tert*-Butyl (4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat



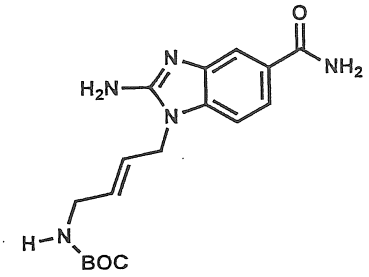
Hỗn hợp chứa 4-flo-3-nitrobenzamit (10,0g, 54,3mmol), (*E*)-*tert*-butyl (4-aminobut-2-en-1-yl)carbamat (10,62g, 57,0mmol) và K_2CO_3 (15,01g, 109mmol) trong DMSO (200ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được rót vào nước (2000ml) và được khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (18,3g, 52,2mmol, hiệu suất 96%). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,38 phút, $[2M+H]^+ = 700,5$

Bước 2: (*E*)-*tert*-Butyl (4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat



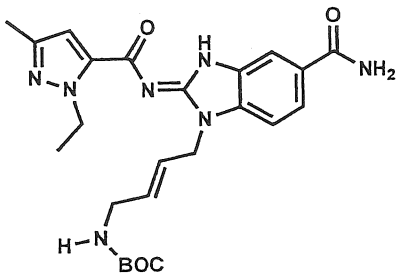
(*E*)-*tert*-butyl (4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat (18,3g, 52,2mmol) trong DMF (300ml) được bổ sung dihydrat clorua thiếc (58,9g, 261mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào nước $NaHCO_3$ bão hòa (2000ml), và được chiết bằng EtOAc (5 X 500ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (16,5g, 51,5mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất dầu màu vàng. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,275 phút, $[M-BOC+H]^+ = 221,1$

Bước 3: (*E*)-*tert*-Butyl (4-(2-amino-5-carbamoyl-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamat



Hỗn hợp chứa (*E*)-*tert*-butyl (4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat (16,5g, 51,5mmol) và xyanogen bromua (8,18g, 77mmol) trong THF (200ml) được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (500ml), và được chiết bằng EtOAc (5 X 300ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng silica gel, rửa giải bằng 50:1 đến 20:1 DCM trong MeOH (+ 3% NH_4OH) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (13,7g, 39,7mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,150 phút, $[M+H]^+ = 346,1$

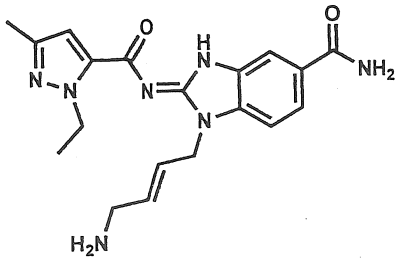
Bước 4: (*E*)-*tert*-Butyl (4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamat



1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (9,17g, 59,5mmol) trong DCM (500ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung EDC (20,53g, 107mmol) và HOBT (18,22g, 119mmol). Sau 15 phút, hỗn hợp chứa (*E*)-*tert*-butyl (4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamat (13,7g, 39,7mmol) trong DMF (50ml) được bổ sung, tiếp đó bổ sung TEA (27,6ml, 198mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy qua đêm và được cô. Phần cặn được pha loãng bằng nước (500ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 X 300ml), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng silica gel, rửa giải bằng 50:1 đến 20:1 DCM: MeOH để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được rửa bằng DCM (300ml) và được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (14,0g, 29,1mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn

màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 2 H), 7,80 - 7,78 (m, 1 H), 7,49 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,95 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,73 - 5,65 (m, 2 H), 4,83 (d, J=4,3 Hz, 2 H), 4,62 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,38 - 1,33 (m, 12 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,409 phút, $[M+H]^+$ = 482,0

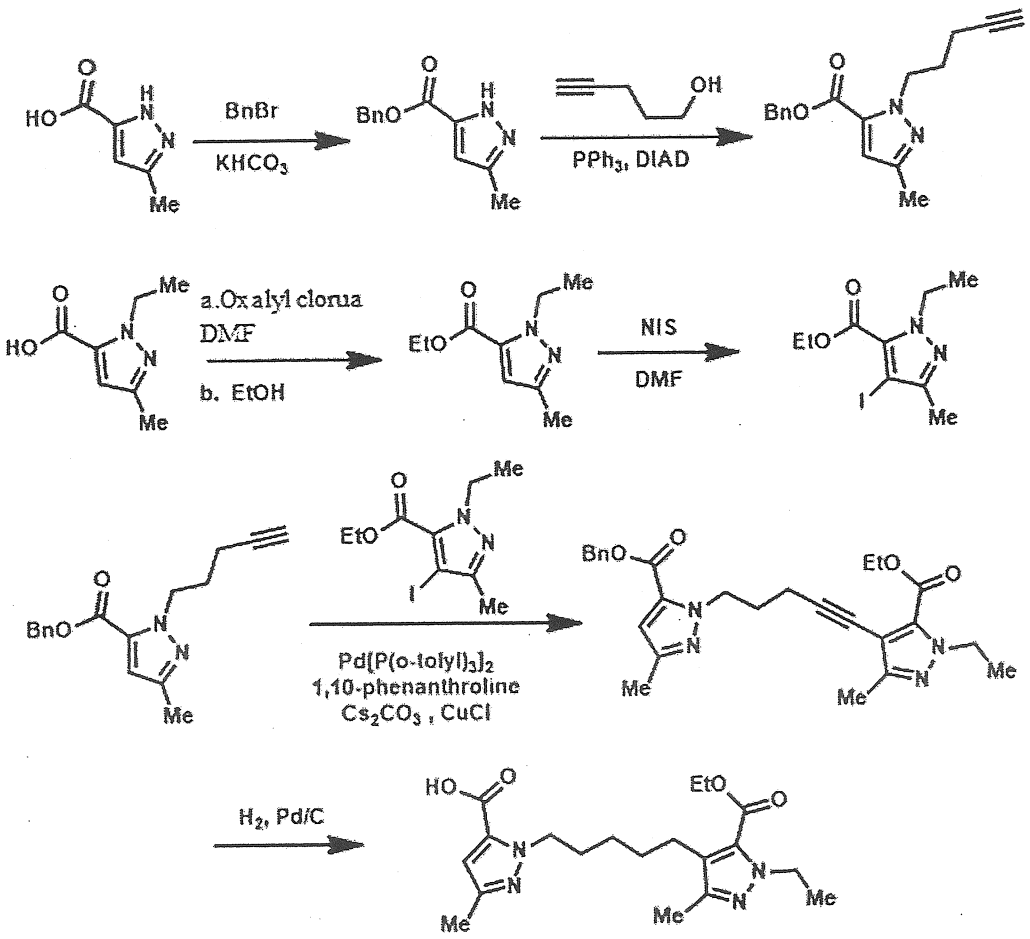
Bước 5: (*E*)-1-(4-Aminobut-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit hydroclorua



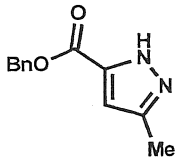
Huyền phù chứa (*E*)-*tert*-butyl (4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)carbamat (3,00g, 6,23mmol) trong dioxan (60ml) được bổ sung HCl 4N trong dioxan (15,6ml, 62,3mmol), sau đó là MeOH (15ml) để hòa tan một vài chất rắn còn lại. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng trở nên vẩn đục và được để khuấy trong khoảng 3 ngày. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,0g, 4,8mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 – 8,09 (br. s., 1 H), 7,82 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H), 6,70 (s, 1 H), 5,97 - 6,08 (m, 1 H), 5,68 - 5,80 (m, 1 H), 4,91 (d, J=4,31 Hz, 2 H), 4,60 (q, J=6,67 Hz, 2 H), 3,42 (br. s., 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,36 (t, J=6,97 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,53 phút, $[M+H]^+$ = 382,2

Chất trung gian 7

Axit 1-(5-(5-(etoxycarbonyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic

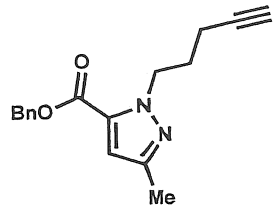


Bước 1: benzyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



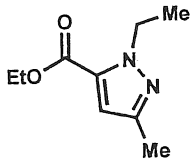
Hỗn hợp chứa 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (50mg, 0,396mmol) và $KHCO_3$ (47,6mg, 0,476mmol) trong DMSO (2ml) được khuấy trong 30 phút, và (brommetyl) benzen (0,045ml, 0,377mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (20ml), được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô bằng Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc và được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Combiflash, 0-50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (66mg, 0,305mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,19 (br. s., 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 5 H) 6,52 (s, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,86 phút, $[M+H]^+$ = 216,9.

Bước 2: benzyl 3-metyl-1-(pent-4-yn-1-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa DIAD (25,9ml, 133mmol) và triphenylphosphin (34,9g, 133mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (600ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C, và pent-4-yn-1-ol (11,36ml, 122mmol) được bổ sung sau đó. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và benzyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (24g, 111mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (1000ml), được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn dạng dầu được xử lý bằng EtOAc 10% trong hexan (500ml), và chất kết tủa màu trắng được tạo thành. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng EtOAc 10% trong hexan. Phần dịch lọc được kết hợp được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Combiflash, EtOAc 0-15% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27,5g, 97mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) □ ppm 7,34 - 7,47 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,63 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,19 - 2,26 (m, 2 H) 2,09 (quin, *J*=7,09 Hz, 2 H) 1,97 (br. s., 1 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,21 phút, $[M+H]^+$ = 283,0.

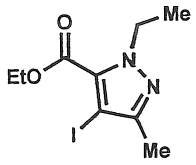
Bước 3: etyl 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



Oxalyl clorua (5,68ml, 64,9mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (5g, 32,4mmol) trong DCM (40ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 và 2 giọt DMF được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô và được làm khô *trong chân không* . Etanol (50ml, 856mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô và được làm khô trong chân không để tạo ra chất dầu màu vàng nhạt, chất dầu này được cho vào EtOAc (100ml), được rửa bằng bão hòa $NaHCO_3$ và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô và phần cặn thu được được làm khô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (5,5g, 30,2mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất

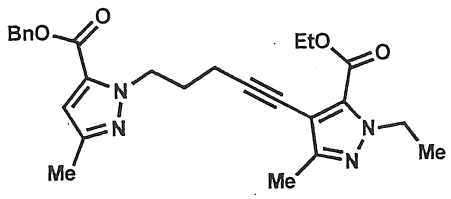
dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) □ ppm 6,63 (s, 1 H) 4,56 (q, *J*=7,11 Hz, 2 H) 4,35 (q, *J*=7,11 Hz, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 1,44 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H) 1,39 (t, *J*=7,28 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 0,81 phút, $[M+H]^+$ = 183,1.

Bước 4: etyl 1-etyl-4-iodo-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa etyl 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (5,5g, 30,2mmol) và NIS (8,15g, 36,2mmol) trong DMF (100ml) được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 3 ngày dưới N_2. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (200ml), được rửa bằng $Na_2S_2O_3$ bão hòa, LiCl 5%, và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (Combiflash, 0-7% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (9,1g, 29,5mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) □ ppm 4,57 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,43 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,45 - 1,50 (m, 3 H) 1,39 - 1,45 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp LCMS D): Rt = 1,12 phút, $[M+H]^+$ = 308,9.

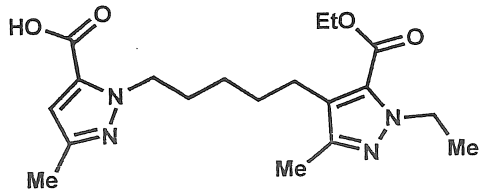
Bước 5: 1 etyl 4-(5-(5-((benzyloxy)carbonyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pent-1-yn-1-yl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



Bình thót cổ được thổi khí bằng nitơ trước được nạp Cs_2CO_3 (23,08g, 70,8mmol), 1,10-phenanthrolin (1,915g, 10,63mmol), đồng(I) clorua (0,175g, 1,771mmol),benzyl 3-metyl-1-(pent-4-yn-1-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (10g, 35,4mmol), etyl 1-etyl-4-iodo-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (13,10g, 42,5mmol), $Pd[P(o\text{-}tollyl)_3]_2$ (0,760g, 1,063mmol), và được khử khí Toluen (100ml). Hỗn hợp được khử khí trong 15 phút, được gia nhiệt đến 100 °C và được khuấy qua đêm (18 giờ) dưới N_2. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc. Chất rắn vô cơ được lọc ra và được rửa bằng EtOAc. Chất rắn hữu cơ được kết hợp được cô và phần cặn được

tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/Hexan 0-25%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11,38g, 24,60mmol, hiệu suất 69,5%) dưới dạng chất dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 7,34 - 7,47 (m, 5 H) 6,68 (s, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,67 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,51 (q, *J*=7,19 Hz, 2 H) 4,39 (q, *J*=7,03 Hz, 2 H) 2,51 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,17 (t, *J*=7,15 Hz, 2 H) 1,40 (t, *J*=7,03 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,43 phút, $[M+H]^+$ = 463,3.

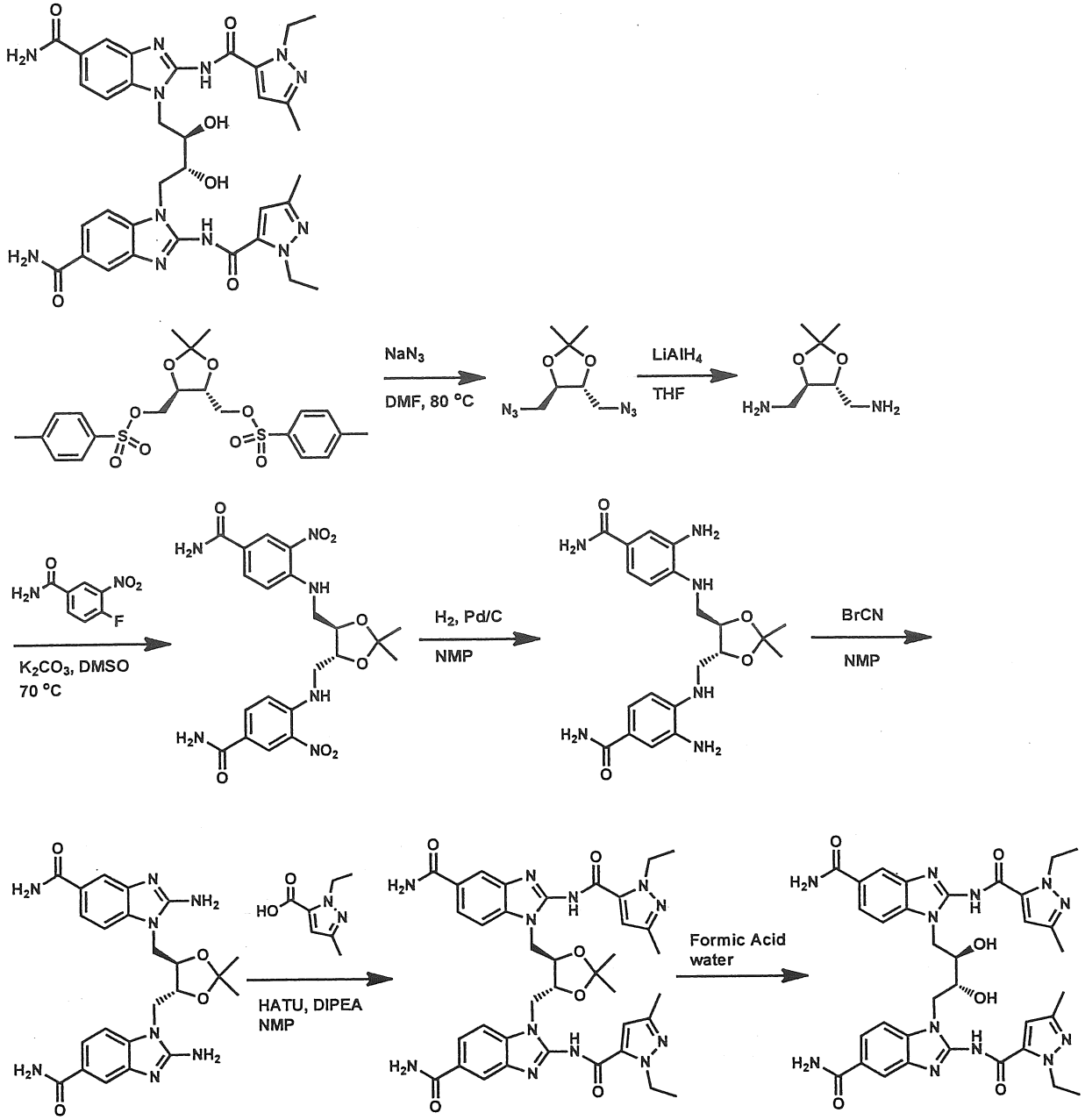
Bước 6: Axit 1-(5-(5-(etoxycarbonyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic



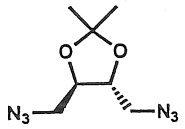
Bình thót cổ được nạp etyl 4-(5-(5-((benzyloxy)carbonyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pent-1-yn-1-yl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (11,3g, 24,43mmol) và Pd/C (2,60g, 2,443mmol) được bổ sung etanol (200ml). Bình này được thổi khí bằng N_2, tiếp đó hydrogen (qua bóng khí) và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro qua đêm (18 giờ). Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được cô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,89g, 23,62mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 13,14 (br. s., 1 H) 6,57 (s, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, 4 H) 4,28 (m, *J*=7,09 Hz, 2 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,72 (m, *J*=7,34 Hz, 2H) 1,41 (m, *J*=7,58 Hz, 2 H) 1,25 - 1,31 (m, 6 H) 1,16 - 1,24 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,07 phút, $[M+H]^+$ = 377,2.

Ví dụ 1

Muối axit 1,1'-((2R,3R)-2,3-dihydroxybutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic

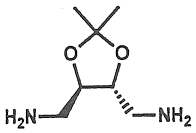


Bước 1: (4R,5R)-4,5-bis(azidometyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan



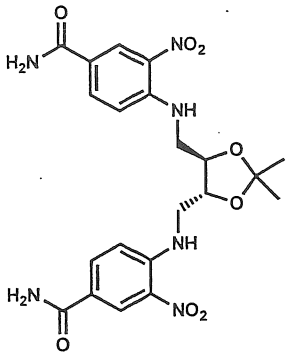
Hỗn hợp chứa ((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen) bis(4-metylbenzensulfonat) (3,874g, 8,23mmol) và natri azit (1,338g, 20,58mmol) trong DMF (20ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ. Phản ứng được cô *trong chân không* để loại bỏ DMF và phần cặn được hòa tan trong DCM/nước. Dung dịch 2 pha được chuyển vào phễu phân tách và các lớp được phân tách. Lớp DCM được rửa 2 lần bằng nước và một lần bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt (1,564g 7,37mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ ppm 4,10 (dd, *J*=2,78, 1,26 Hz, 2 H) 3,55 - 3,66 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 1,51 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,89 phút, $[M+H]^+$ = 214,0

Bước 2: ((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimetanamin



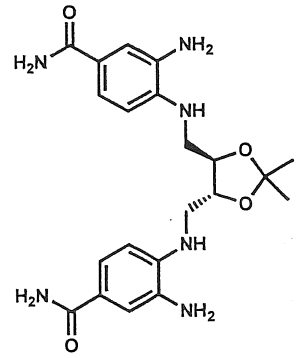
Dung dịch chứa (4R,5R)-4,5-bis(azidometyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (1,561g, 7,36mmol) trong THF khô (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250ml mở được bổ sung nhỏ giọt $LiAlH_4$ trong 2M THF (3,68ml, 7,36mmol) trong 10 phút. Phản ứng tiếp đó được pha loãng bằng THF (30ml) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm 1,24ml dung dịch nước Na_2SO_4 bão hòa nhỏ giọt vào phản ứng. Phản ứng màu vàng đã được dập tắt được khuấy trong 10 phút và tiếp đó được để làm ổn định. Chất rắn tạo thành được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất dầu màu vàng nhạt (977mg, 6,1mmol, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) □ ppm 3,72 - 3,91 (m, 2 H) 2,71 - 3,11 (m, 4 H) 1,18 - 1,65 (m, 6 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,11 phút, $[M+H]^+$ = 161,0

Bước 3: 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit)



Hỗn hợp chứa 4-flo-3-nitrobenzamit (2,233g, 12,13mmol), ((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimetanamin (0,9713g, 6,06mmol), và K_2CO_3 (1,843g, 13,34mmol) trong DMSO (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 90 phút. Phản ứng được làm gần nguội và được pha loãng bằng 200ml nước. Huyền phù màu cam tạo thành được khuấy mạnh trong 60 phút, được phân tách bằng cách lọc, chất rắn lọc ra được làm khô trong phễu Buchner trong 20 phút. Chất rắn hơi ướt được chuyển vào cốc chứa Et_2O và chất rắn được trộn thêm bằng que trộn để loại bỏ nước dư từ chất rắn. Chất rắn tạo thành được phân tách bằng cách lọc, được chuyển vào bình đáy tròn dung tích 250ml, và được làm khô trong 3 ngày ở nhiệt độ 56°C trong lò chân không để tạo ra sản phẩm được nêu ở tiêu đề (2,31g, 4,73mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất bột màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8,66 (d, J=2,27 Hz, 2 H) 8,50 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 7,98 - 8,10 (m, 4 H) 7,34 (br. s., 2 H) 7,19 (d, J=9,09 Hz, 2 H) 4,22 (br. s., 2 H) 3,64 - 3,86 (m, 4 H) 1,38 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt =0,78 phút, $[M+H]^+$ = 489,2

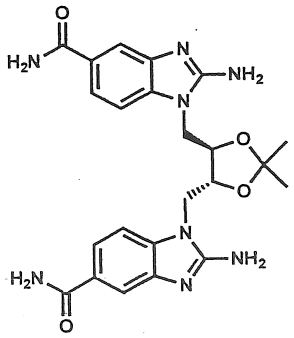
Bước 4: 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))bis(azanediyl))bis(3-aminobenzamit)



Hỗn hợp chứa 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen)) bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit) (2,293g, 4,69mmol) và Pd/C ướt 10% (230 mg) trong NMP (25ml) trong bình thót cổ đáy tròn 250ml được tạo chân không và được đặt dưới bóng hydro trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C

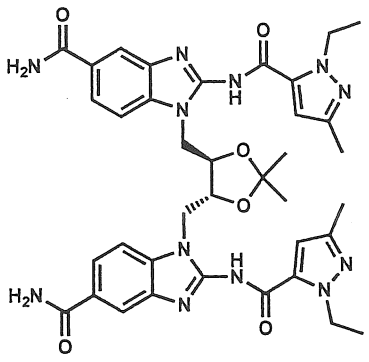
trong 20 giờ. Phản ứng tiếp đó được làm nguội và được lọc qua Xelit® đồng thời được rửa bằng 4ml NMP. Phần lọc chứa sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo dưới dạng dung dịch trong NMP. LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,50 phút, $[M+H]^+ = 429,2$

Bước 5: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2Hydrobromua



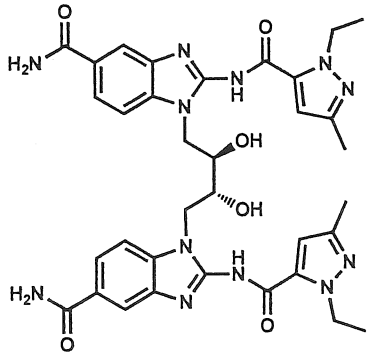
Dung dịch chứa 4,4'-((((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))-bis(azanediyl))bis(3-aminobenzamit) (1,0g, 2,334mmol) trong NMP (16ml) được xử lý bằng xyanogen bromua (0,618g, 5,83mmol) và phản ứng đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm xyanogen bromua (0,618 g) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm xyanogen bromua (1,236 gm, 5,0 đương lượng) được bổ sung sau đó và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5,5 giờ, phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 72°C trong 55 phút, được làm nguội, và được pha loãng bằng 160ml EtOAc. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 20 phút và chất rắn được phân tách bằng cách lọc được rửa bằngEtOAc. Chất rắn hút ẩm màu xanh đậm tạo thành được chuyển vào bình và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày để thu được sản phẩm được nêu ở tiêu đề (1,35g, 2,11mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu nâu đậm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,99 (br. s., 1 H) 8,87 (br. s., 3 H) 8,10 (br. s., 2 H) 7,85 - 7,91 (m, 4 H) 7,68 (d, J=9,09 Hz, 2 H) 7,49 (br. s., 2 H) 4,69 - 4,76 (m, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 4,36 (br. s., 2 H) 1,25 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,40 phút, $[M+H]^+ = 479,2$

Bước 6: Muối axit 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic



Hỗn hợp chứa 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 hydrobromua (0,6647g, 1,038mmol), 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (0,32g, 2,076mmol), HATU (0,868g, 2,284mmol), và DIPEA (1,088ml, 6,23mmol) trong NMP (4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC pha đảo (Gilson®, 13-43% MeCN/0,1%TFA nước, gradient 15 phút, cột Luna). Phân đoạn mong muốn được kết hợp, được cô *trong chân không* , và được đặt dưới chân không cao trong 15 giờ để thu được sản phẩm được nêu ở tiêu đề (140,0mg, 0,143mmol, hiệu suất 13,7%) dưới dạng chất rắn màu xanh đậm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,94 (br. s., 2 H) 7,98 (s, 4 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,47 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,38 (br. s., 2 H) 6,86 (s, 2 H) 4,75 (d, *J*=10,11 Hz, 2 H) 4,55 - 4,69 (m, 6 H) 4,40 (br. s., 2 H) 2,05 (s, 6 H) 1,37 (t, *J*=7,20 Hz, 6 H) 1,14 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,84 phút, $[M+H]^+$ = 751,6

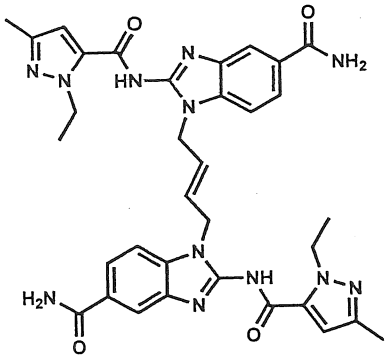
Bước 7: Muối axit 1,1'-((2R,3R)-2,3-dihydroxybutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic

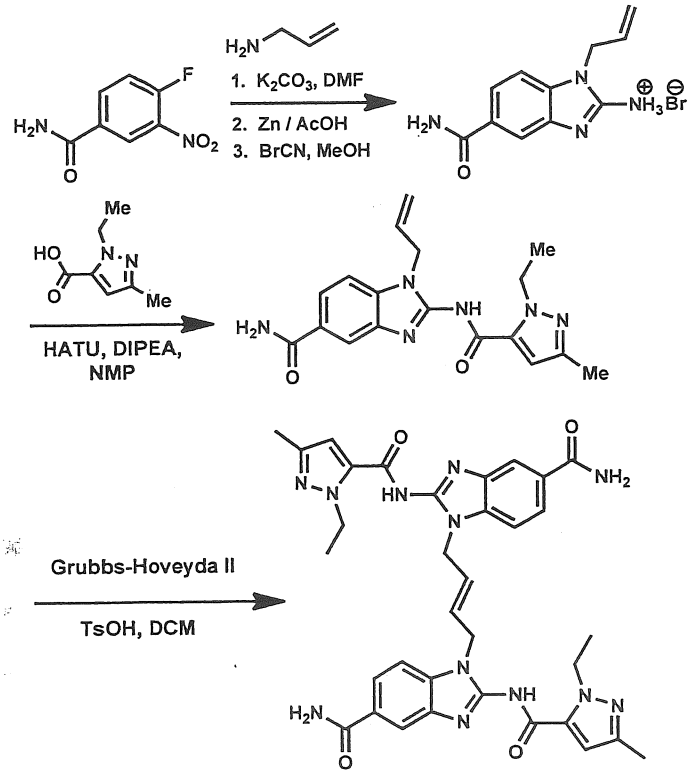


Muối axit 1,1'-(((4R,5R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(metylen))bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic (113,8mg, 0,116mmol) được hòa tan trong axit formic (3,0ml) và nước (0,3ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Phản ứng được cô *trong chân không* ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra chất rắn màu xanh lá cây. Chất rắn thô được pha loãng bằng 1,4ml DMSO và được tinh chế bằng HPLC (Gilson® Autoprep, cột axit Luna, 5-35% MeCN: 0,1%TFA nước, gradient 7 phút). Phân đoạn mong muốn được cô *trong chân không* và được đặt dưới chân không cao trong 3 ngày để tạo ra muối axit 1,1'-((2R,3R)-2,3-dihydroxybutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic (27mg, 0,029mmol, hiệu suất 24,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,89 (br. s., 2 H) 8,00 (s, 4 H) 7,79 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,55 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,35 (br. s., 2 H) 6,59 (s, 2 H) 5,50 (br. s, 2H), 4,51 - 4,67 (m, 4 H) 4,27 - 4,47 (m, 4 H) 4,09 (br. s., 2 H) 2,09 (s, 6 H) 1,32 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): rt=0,67 phút, $[M+H]^+$ = 711,6.

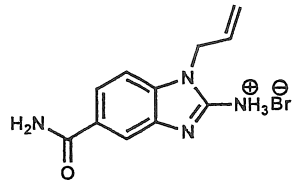
Ví dụ 2

(E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)





Bước 1: 1-allyl-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydrobromua

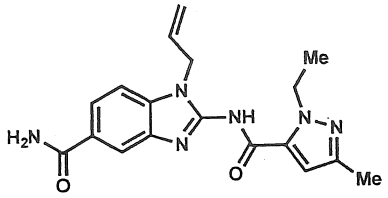


Dung dịch chứa 4-flo-3-nitrobenzamit (10,0g, 54,3mmol) trong DMF (60ml) được bổ sung allylamin (36,6ml, 489mmol) nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó, K_2CO_3 (15,01g, 109mmol) được bổ sung trong 1 phần và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. DMF tiếp đó được loại bỏ *trong chân không* , phần cặn được tạo huyền phù trong 500ml nước, chất kết tủa màu cam tạo thành được lọc ra, được rửa bằng nước, và được làm khô *trong chân không* .

Chất kết tủa nêu trên được hòa tan trong AcOH (600,0ml), bình thót cổ được đặt vào trong bể nước 20°C, và kẽm (10,65g, 163mmol) được bổ sung một cách cẩn thận thành từng phần nhỏ. Phản ứng được quan sát bằng LCMS và thêm kẽm (khoảng 3 đương lượng) được bổ sung thành từng phần nhỏ khi cần cho đến khi quá trình khử hoàn tất. Khi phản ứng hoàn thành bằng LCMS, chất rắn được lọc ra và phần lọc được cô *trong chân không* . Phần cặn còn lại sau bay hơi được hấp phụ trong DCM (500ml) và EtOH (150ml) và được rửa bằng nước K_2CO_3 15% (100ml). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô *trong chân không* .

Phần cặn bay hơi nêu trên được hòa tan trong MeOH (200,0ml), xyanogen bromua 5,0M trong CH_3CN (11,95ml, 59,7mmol) được bổ sung nhanh trong 1 phần, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* , tiếp đó được hòa tan lại trong MeOH (200,0ml). Hỗn hợp chứa toluen (100ml) và CH_3CN (100ml) được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được cô đến khô cạn ở nhiệt độ 40°C (0-1 mbar) và được làm khô *trong chân không* trong 16 giờ để thu được 1-allyl-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydrobromua (11,3g, 38,0mmol, hiệu suất 70,0%) dưới dạng chất bột màu tía đậm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,83 (s, 2 H), 8,07 (br. s., 1 H), 7,88 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,41, 1,38 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,43 (br. s., 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 1 H), 5,25 (dd, *J*=10,42, 0,88 Hz, 1 H), 5,17 (dd, *J*=17,32, 1,00 Hz, 1 H), 4,84 (d, *J*=5,02 Hz, 2 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,38 phút, $[M+H]^+$ = 216,9.

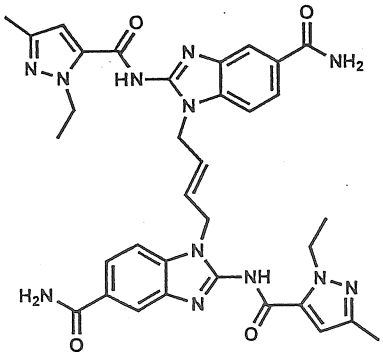
Bước 2: 1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Bình thót cổ đáy tròn dung tích 100ml được nạp 1-allyl-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydrobromua (2,5g, 8,41mmol), HATU (3,52g, 9,25mmol), axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (1,427g, 9,25mmol), và NMP (25ml). Sau khi khuấy 1 phút ở nhiệt độ trong phòng, DIPEA (7,33ml, 42,1mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ. Sau đó, 2,0ml nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó hỗn hợp được rót vào 500ml nước đá lạnh và được khuấy mạnh trong 1 giờ. Chất rắn màu tía đậm được lọc ra, nước muối (100ml) được bổ sung, và mẻ chất kết tủa hơi sáng tiếp theo được lọc ra. Phần dịch lọc màu hồng sáng tạo thành được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày sau đó chất kết tủa màu hồng sáng nhất được nghiền vụn ra khỏi dung dịch. Chất kết tủa cuối cùng này được lọc ra, được rửa bằng nước, và được làm khô trong không khí để thu được 1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (1,88g, 5,33mmol, hiệu suất 63,4%) dưới dạng chất bột màu hồng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (br. s., 1 H), 8,01 (s, 1 H),

7,96 (br. s., 1 H), 7,78 (dd, *J*=8,44, 1,59 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 7,32 (br. s., 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,94 - 6,05 (m, 1 H), 5,21 (dd, *J*=10,27, 1,22 Hz, 1 H), 5,15 (dd, *J*=17,12, 1,22 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J*=5,14 Hz, 2 H), 4,61 (q, *J*=6,93 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,35 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H) LCMS (Phương pháp LCMS E): Rt = 0,75 phút, $[M+H]^+$ = 353,2.

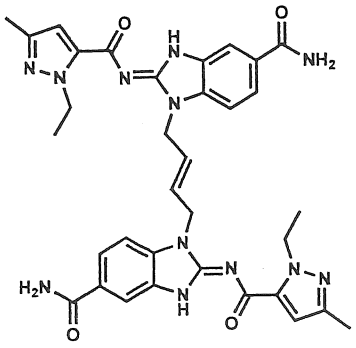
Bước 3: (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)



Dung dịch chứa 1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (70mg, 0,199mmol) trong DCM (1,0ml) và MeOH (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa axit p-toluensulfonic monohydrat (37,8mg, 0,199mmol) trong MeOH (1,0ml) và dung dịch màu sáng tạo thành được cô *trong chân không* . Phần cặn bay hơi dạng thủy tinh được khuấy bằng DCM (4,0ml) cho đến khi thu được huyền phù dạng sữa. [redacted] (18,67mg, 0,030mmol) được bổ sung vào ống nút kín Biotage® 5ml dưới khí quyển N_2. Sau đó huyền phù dạng sữa nêu trên được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó, 5,0ml MeOH được bổ sung, tiếp đó bổ sung dung dịch chứa 1,0 M KHMDS trong THF (0,25ml) trong MeOH (1,0ml). Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, được cô *trong chân không*, và được đưa vào sắc ký silica gel pha đảo (hộp silica gel Biotage® Ultra SNAP 25g; gradient MeOH/DCM 0-40%) để thu được chất rắn màu xanh lục. Chất rắn tiếp đó được rửa bằng 0,2ml MeOH để loại bỏ phần cặn ruteni màu xanh đậm để thu được (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (14mg, 0,02mmol, hiệu suất 19,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (br. s., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,94 (br. s, 2 H), 7,71 (dd, *J*=8,34, 1,26 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,34 (br. s., 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,93 (br. s., 2 H), 4,83 (br. s., 4 H), 4,53 (q, *J*=6,82 Hz, 4

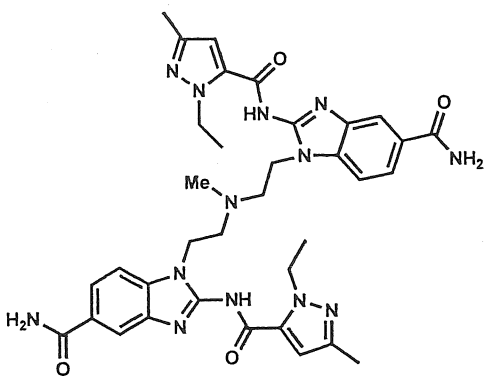
H), 2,12 (s, 6 H), 1,27 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,79 phút, $[M+H]^+ = 677,5$.

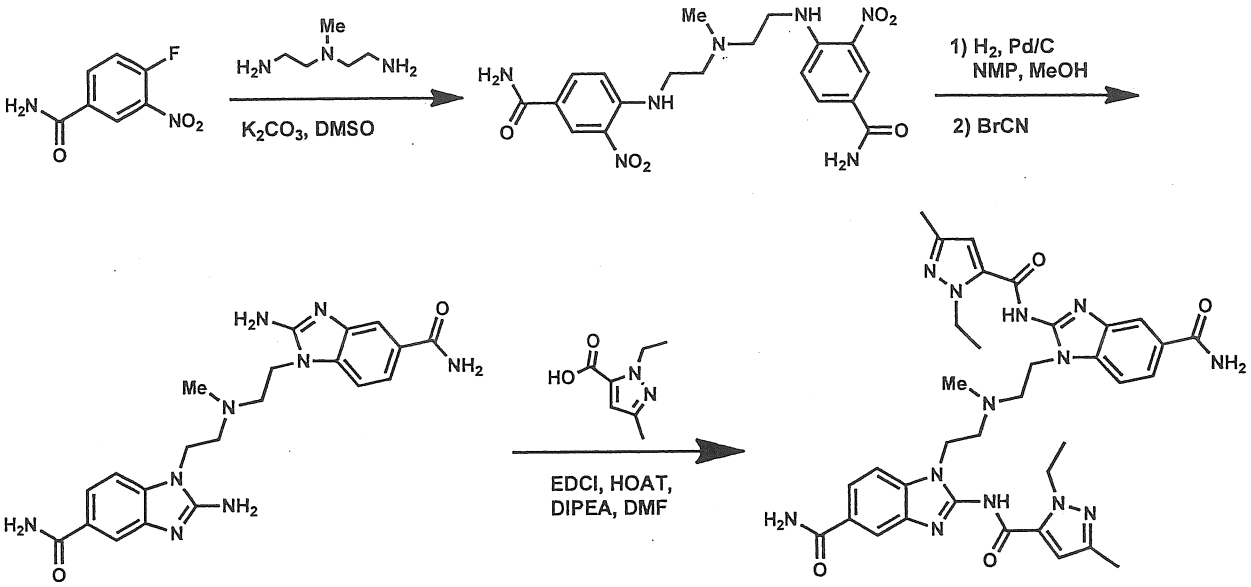
Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như (2E,2'E)-1,1'-((E)-but-2-en-1,4-diyl)bis(2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)



Ví dụ 3

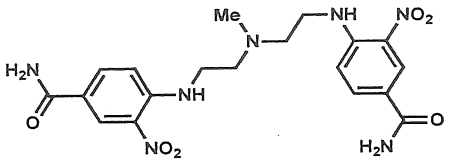
Muối axit 1,1'-((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit), triffloaxetic





Bước 1:

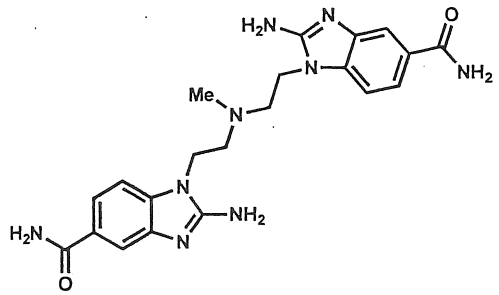
4,4'-(((Metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit)



Hỗn hợp chứa N^1-(2-aminoetyl)-N^1-metyletan-1,2-diamin (0,318g, 2,72mmol), K_2CO_3 (1,501g, 10,86mmol) và 4-flo-3-nitrobenzamit (1g, 5,43mmol) trong DMSO (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 4,4'-(((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit) (800mg, 1,62mmol, hiệu suất 59,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,01 phút, $[M+H]^+$ = 446.

Bước 2:

1,1'-((Metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit)

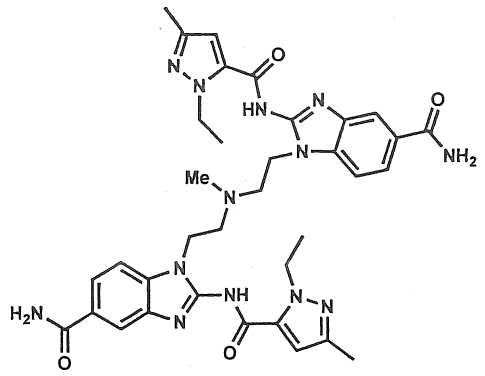


4,4'-(((Metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit) (700mg, 1,572mmol) và Pd/C 10% (84mg, 0,079mmol) trong NMP (20ml) và MeOH

(30ml) được khuấy dưới khí quyển khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Xyanogen bromua (416mg, 3,93mmol) được bổ sung sau đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Et_2O được bổ sung và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 1,1'-((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-amino-benzo-1*H*-[*d*]imidazol-5-carboxamit) (500mg, 1,03mmol, hiệu suất 65,8%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 0,94 phút, $[M+H]^+$ = 435,8.

Bước 3:

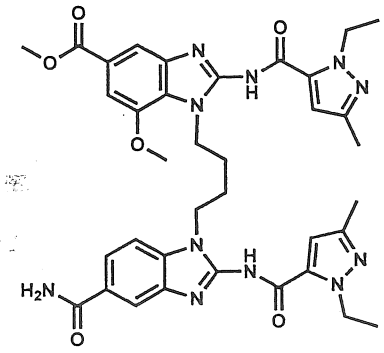
Muối axit 1,1'-((Metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit) triffloaxetic

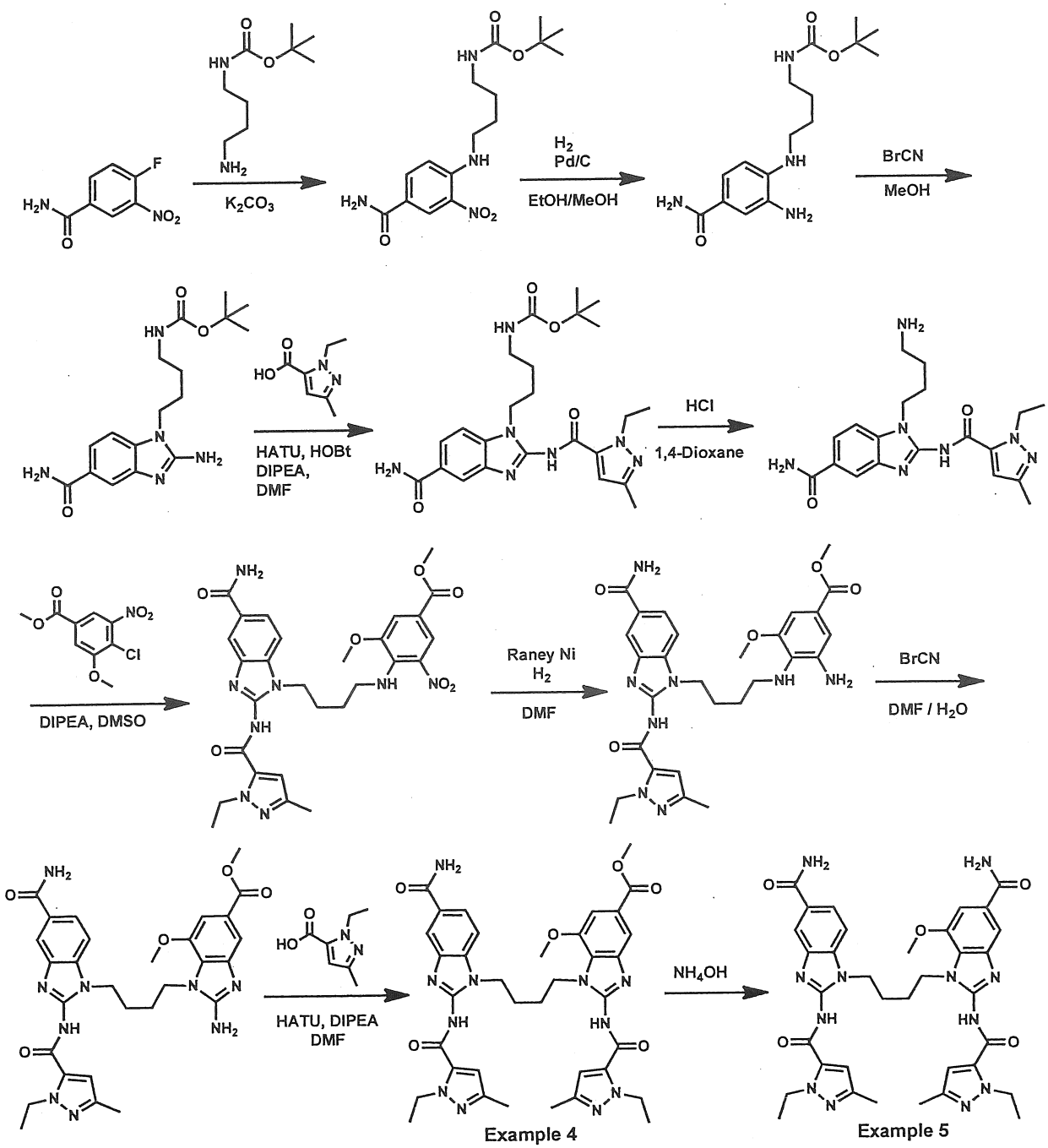


Hỗn hợp chứa axit 1,1'-((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit) (300mg, 0,689mmol), 1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (212mg, 1,378mmol), HOAt (281mg, 2,067mmol) và EDC hydroclorua (396mg, 2,067mmol) trong DMF (25ml) được bổ sung DIPEA (267mg, 2,067mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước (30ml) và được chiết bằng DCM (3 × 50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gilson®, cột Gemini® C18, gradient 35-95% MeCN:H_2O 0,1%TFA) để thu được muối axit 1,1'-((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit) triffloaxetic (130mg, 0,18mmol, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,82 (s, 1H), 7,98 (s, 4H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H), 4,18 (s, 4H), 3,35 (s, 8H), 2,09 (s, 6H), 1,32 -1,25 (m, 6H). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,14 phút, $[M+H]^+$ = 708.

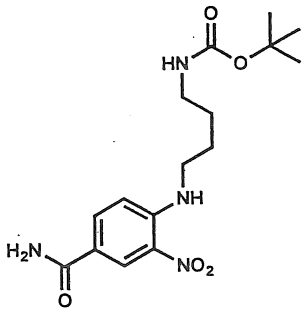
Ví dụ 4

Metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat





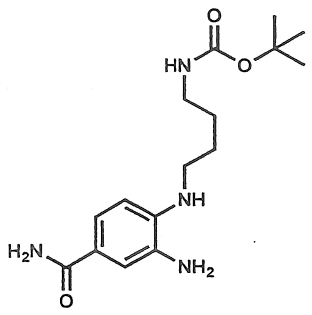
Bước 1: *tert*-butyl (4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)carbamat



Hỗn hợp chứa *tert*-butyl (4-aminobutyl)carbamat (5,00g, 26,6mmol), 4-flo-3-nitrobenzamit (4,89g, 26,6mmol), và K_2CO_3 (4,04g, 29,2mmol) trong DMSO (25mL)

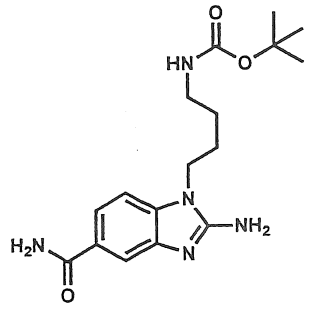
được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng chậm bằng 125ml nước thông qua phễu bổ sung. Chất rắn tạo thành được phân tách bằng cách lọc, được làm khô trong phễu Buchner, và được đặt trong lò chân không ở nhiệt độ 56°C trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (9,2g, 26,1mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)□□ ppm 8,67 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,40 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,12 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 6,87 (br. s., 1 H) 3,42 (q, *J*=6,57 Hz, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 1,60 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,86 phút, $[M+H]^+$ = 353.

Bước 2: *tert*-butyl (4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)butyl)carbamat



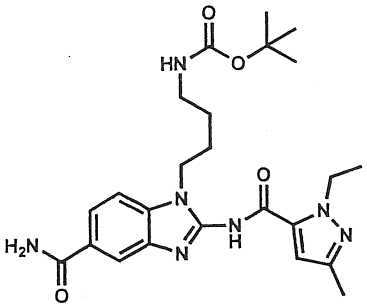
Bình thót cổ đáy tròn dung tích 500ml được nạp *tert*-butyl (4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)carbamat (9,2g, 26,1mmol), Pd/C 10% (0,920g, 8,64mmol) (loại Degussa ướt), EtOH (100ml) và MeOH (100ml). Bình thót cổ được tạo chân không và được đặt dưới bóng hydro đồng thời khuấy. Bình ngưng tụ được đặt trên đỉnh bình thót cổ và bóng khí hydro được đặt ở đỉnh bình ngưng tụ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp đó bình thót cổ được tạo chân không và huyền phù được lọc qua đệm xelit® sử dụng EtOH để rửa giải. Phần lọc được cô *trong chân không* và được đặt dưới chân không cao để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,4g, 26,1mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 7,44 (br. s., 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 6,85 (t, *J*=5,43 Hz, 1 H) 6,74 (br. s., 1 H) 6,37 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 4,89 (t, *J*=5,18 Hz, 1 H) 4,60 (br. s., 2 H) 3,07 (q, *J*=6,48 Hz, 2 H) 2,97 (q, *J*=6,40 Hz, 2 H) 1,45 - 1,64 (m, 4 H) 1,39 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,68 phút, $[M+H]^+$ = 323,1

Bước 3: *tert*-butyl (4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)carbamat, hydrobromua



tert-Butyl (4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)butyl)carbamat (8,40g, 26,1mmol) được hòa tan trong MeOH (110ml) và dung dịch chứa 5M xyanogen bromua trong CH_3CN (5,73ml, 28,7mmol) được bổ sung bằng ống tiêm. Phản ứng màu tối được nút kín và được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô *trong chân không* và được đặt dưới chân không cao để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11,17g, 26,1mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu tối. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,85 (br. s., 1 H) 8,74 (br. s., 2 H) 8,08 (br. s., 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,64 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,44 (br. s., 1 H) 6,89 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 4,15 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 2,96 (q, *J*=6,32 Hz, 2 H) 1,66 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 1,42 - 1,50 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,62 phút, $[M+H]^+$ = 348,1

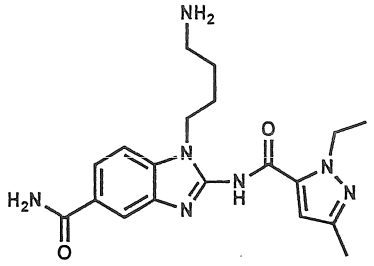
Bước 4: *tert*-butyl (4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)carbamat



Hỗn hợp chứa *tert*-butyl (4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)carbamat, hydrobromua (11,17g, 26,1mmol), 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (4,82g, 31,3mmol), HATU (11,90g, 31,3mmol), DIPEA (18,22ml, 104mmol), và HOBt (1,997g, 13,04mmol) trong DMF (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng 300ml nước và 300ml EtOAc, được chuyển vào phễu phân tách, và các lớp được phân tách và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (2 x 150ml). Lớp EtOAc kết hợp được rửa bằng bão hòa NH_4Cl (2 x 200ml),

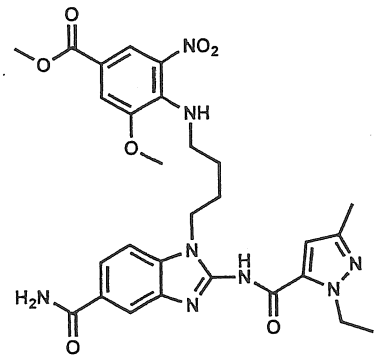
nước (1 x 200ml), và nước muối (2 x 200ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô *trong chân không* , và được đặt dưới chân không cao. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Isco® Combiflash, 0-20% MeOH: DCM, cột 330 gm, được tải lên 50ml DCM). Phân đoạn mong muốn được kết hợp, được cô *trong chân không* , và được đặt dưới chân không cao để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu tía, (9,53g, 19,71mmol, hiệu suất 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,85 (s, 1 H) 8,01 (br. s., 2 H) 7,81 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,36 (br. s., 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 4,64 (q, *J*=6,82 Hz, 2 H) 4,23 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H) 2,98 (d, *J*=5,81 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 1,76 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H) 1,40 - 1,48 (m, 2 H) 1,30 - 1,40 (m, 13 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,89 phút, $[M+H]^+ = 484,3$

Bước 5: 1-(4-aminobutyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2 hydroclorua



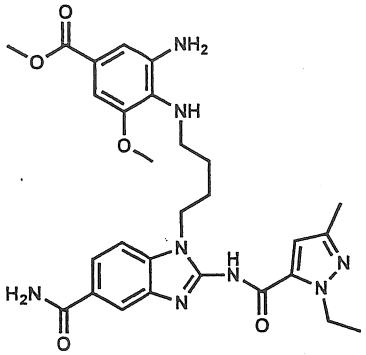
Bình thót cổ đáy tròn dung tích 500ml được làm lạnh bằng đá chứa *tert*-butyl (4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)carbamat (9,53g, 19,71mmol) được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (42,0ml, 168mmol). Bể đá được loại bỏ và huyền phù đặc màu tím được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Phản ứng tiếp đó được cô *trong chân không* , được đặt dưới chân không cao, và chất rắn tạo thành được đặt trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 15 giờ và được làm nguội dưới chân không cao để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề không tinh khiết dưới dạng chất rắn màu xám mà còn chứa 1,4-dioxan (11,89 gram, giả định là 19,7mmol, hiệu suất 100%). Vật liệu được sử dụng như nguyên trạng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,91 (br. s, 1 H) 8,03 (d, *J*=1,26 Hz, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 4 H) 7,62 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,38 (br. s., 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6-5 ppm (br. s, 1H), 4,63 (q, *J*=7,07 Hz, 2 H) 4,28 (t, *J*=6,57 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 1,52 - 1,60 (m, 2 H) 1,38 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt.=0,60 phút, $[M+H]^+ = 384,2$

Bước 6: Metyl 4-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzoat



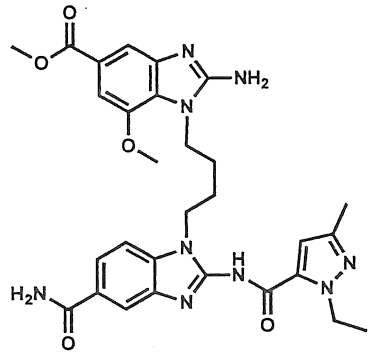
Bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 250ml được gắn bình ngưng tụ, thanh khuấy rộng, và nhiệt kế bên trong được nạp 1-(4-aminobutyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2 hydroclorua (9,38g, 20,55mmol) và metyl 4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzoat (5,048g, 20,55mmol). DMSO (50ml) được bổ sung, tiếp đó bổ sung DIPEA (17,95ml, 103mmol) và huyền phù màu tối được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong khoảng 24 giờ, được làm nguội, và được bổ sung nhỏ giọt vào 500ml nước được khuấy. Sau khi hoàn thành bổ sung, huyền phù màu cam tạo thành được khuấy trong 20 phút và được lọc. Chất hồ màu cam đỏ được phân tách được rửa bằng nước và hexan, được làm khô trong phễu Buchner, và tiếp đó trong lò chân không ở nhiệt độ 56°C trong 20 giờ. Chất rắn màu đó tiếp đó được nghiền thành bột với Et_2O (60mL) và được phân tách bằng cách lọc. Lặp lại việc nghiền và lọc. Chất rắn tạo thành được đặt trong lò chân không ở nhiệt độ 56°C trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11,17g, 18,85mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,78 (br. s., 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H) 7,79 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,60 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H) 4,23 (br. s., 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,53 (d, *J*=5,77 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 1,82 (br. s., 2 H) 1,62 (br. s., 2 H) 1,35 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt.=0,67 phút, $[M+H]^+$ = 711,6

Bước 7: Metyl 3-amino-4-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)amino)-5-metoxybenzoate



Metyl 4-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d] imidazol-1-yl)butyl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzoat (5,0g, 8,44mmol) được hòa tan hầu hết trong DMF (50ml) đồng thời khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình thót cổ đáy tròn 250ml. Raney niken (Raney 2800 niken trong nước, khoảng 10ml huyền phù đặc, Aldrich) được bổ sung và bình ngưng tụ được bổ sung ở đỉnh bình thót cổ. Bộ chuyển đổi khóa 3 chiều có gắn bóng hydro được đặt trên đỉnh bình ngưng tụ và hệ thống được tạo chân không, được nạp hydro, được tạo chân không, và cuối cùng được nạp hydro. Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 7 giờ. Thêm 8ml huyền phù đặc niken được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 14 giờ. Phản ứng được làm nguội và được lọc qua Xelit® trong khi được rửa bằng DMF. Phần lọc, dung dịch chứa [redacted] 100ml DMF và 20ml nước từ huyền phù đặc Raney niken, chứa sản phẩm mong muốn được sử dụng dưới dạng dung dịch trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. Hiệu suất định lượng được giả định. LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt.=0,73 phút, $[M+H]^+$ = 563,4

Bước 8: Metyl 2-amino-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat, hydrobromua

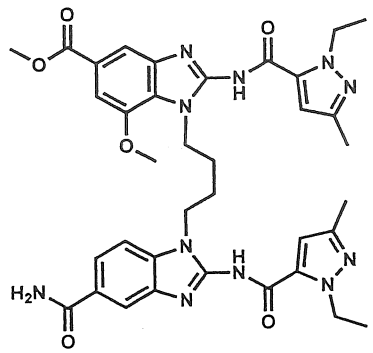


Metyl 3-amino-4-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)amino)-5-metoxybenzoat (dung dịch

trong DMF/nướctừ bước trước đó) được xử lý bằng xyanogen bromua 5M trong CH_3CN (1,875ml, 9,37mmol) và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Phản ứng được cô *trong chân không* và được đặt dưới chân không cao để tạo ra chất bán rắn màu nâu. Chất bán rắn này được nghiền thành bột với EtOAc, được khuấy mạnh trong 30 phút, và chất rắn tạo thành được phân tách bằng cách lọc và được làm khô trong phễu Buchner để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề không tinh khiết dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (5,08 g). Vật liệu không tinh khiết này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt.=0,72 phút, $[M+H]^+ = 588,5$.

Ví dụ 4

Bước 9: Metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat

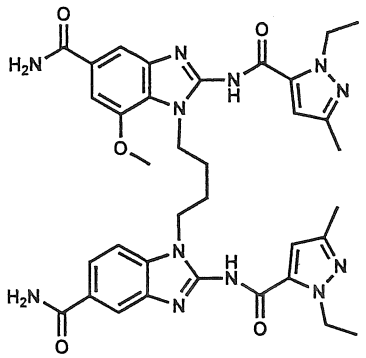


Hỗn hợp chứa metyl 2-amino-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat, hydrobromua (5,073g, 7,59mmol), axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (1,287g, 8,35mmol), HATU (3,46g, 9,11mmol), và DIPEA (3,98ml, 22,76mmol) trong DMF (30ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Phản ứng được cô *trong chân không* tiếp đó phần cặn thu được được nghiền với nước (100ml) và được khuấy trong 30 phút. Huyền phù tạo thành được lọc và được làm khô từng phần trong phễu Buchner để tạo ra chất rắn màu nâu đậm. Chất rắn được hòa tan hầu hết trong 150ml IPA 10%: cloform, được pha loãng bằng nước và được lọc. Các lớp lọc tiếp đó được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô, và được đặt dưới chân không cao để tạo ra chất rắn màu nâu vàng. Chất rắn được nghiền thành bột với IPA 10%: cloform ấm (100ml) và được lọc. Các lớp lọc được phân tách, lớp hữu

cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được bổ sung vào chất rắn màu nâu vàng ban đầu, được cô *trong chân không* và được đặt dưới chân không cao. Chất rắn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Biotage® Isolera, cột Gold 120gm, MeOH: DCM 0-10% trong 30 phút, được tải dưới dạng dung dịch trong DCM/MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được kết hợp, được cô, và được đặt dưới chân không cao để tạo ra chất rắn màu nâu vàng sáng. Chất rắn này được nghiền thành bột với DCM (50ml) và được phân tách bằng cách lọc, và được đặt trong lò chân không ở nhiệt độ 56°C trong 30 giờ để tạo ra metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0g, 1,4mmol, hiệu suất 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,89 (s, 1 H) 12,82 (s, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 6,59 (d, *J*=5,02 Hz, 2 H) 4,50 - 4,64 (m, 4 H) 4,38 (br. s., 2 H) 4,27 (br. s., 2 H) 3,87 (d, *J*=3,76 Hz, 6 H) 2,10 (s, 6 H) 1,86 (br. s., 4 H) 1,23 - 1,39 (m, 6 H). LCMS (Phương pháp LCMS D): Rt.=1,00 phút, $[M+H]^+$ = 724,5.

Ví dụ 5

Muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2 triffloaxetic

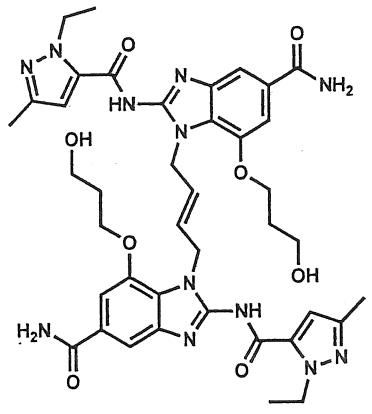


Metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d] imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat (0,1624g, 0,224mmol) được tạo huyền phù trong NH_4OH (50ml, 725mmol) và phản ứng được khuấy trong 6 ngày ở nhiệt độ trong phòng.

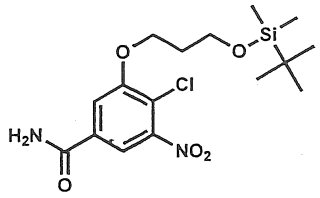
Phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn được tinh chế bằng HPLC (Gilson® Autoprep, cột axit Luna, được tải dưới dạng dung dịch trong DMSO, 20%-50% MeCN:nước w/0,1% TFA). Phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được tinh chế lại (Gilson® Autoprep, cột axit Luna, được nạp dưới dạng dung dịch trong DMSO, 20-50% MeCN:nước w/0,1% TFA) và phân đoạn mong muốn được kết hợp, được cô, được đặt dưới chân không cao, và tiếp đó được làm khô trong lò chân không trong 15 giờ ở nhiệt độ 56°C để thu được muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2 triffloaxetic dưới dạng chất rắn màu trắng (76mg, 0,081mmol, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,79 (br. s., 1 H) 7,97 (d, *J*=1,47 Hz, 3 H) 7,76 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 3 H) 6,60 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 4,57 (quin, *J*=7,09 Hz, 4 H) 4,37 (br. s., 2 H) 4,28 (br. s., 2 H) 3,82 (s, 3H) 2,11 (d, *J*=4,16 Hz, 6 H) 1,86 (br. s., 4 H) 1,31 (td, *J*=7,03, 4,52 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt.=0,85 phút, $[M+H]^+$ = 709,5

Ví dụ 6

Muối axit (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic

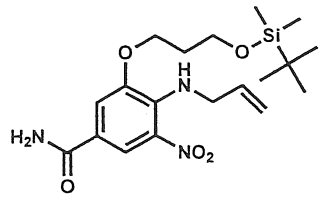


Bước 1: 3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-clo-5-nitrobenzamit



(3-brompropoxy)(*tert*-butyl)dimetylsilan (7,3g, 28,8mmol) được hòa tan trong DMF khô (75ml), 4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (4,8g, 22,16mmol) được bổ sung, tiếp đó được bổ sung K_2CO_3 (6,13g, 44,3mmol) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 100°C dưới nitơ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào EtOAc (600ml), được rửa bằng nước (600ml), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 20-80% hexan/EtOAc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,43g, 19,1mmol, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8,29 (br. s., 1 H), 8,05 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 4,30 (t, *J*=5,99 Hz, 2 H), 3,80 (t, *J*=5,99 Hz, 2 H), 1,98 (quin, *J*=5,99 Hz, 2 H), 0,80 - 0,90 (m, 9 H), 0,02 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,40 phút, $[M + H]^+$ = 389.

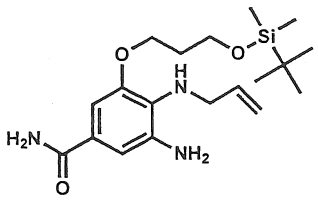
Bước 2: 4-(allylamino)-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-5-nitrobenzamit



3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-clo-5-nitrobenzamit (2,05g, 5,27mmol) được hòa tan trong NMP khô (12ml), allylamin (1,204g, 21,08mmol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút. Thêm allylamin (900mg, 15,8mmol) được bổ sung vào phản ứng và được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C thêm 20 phút. Phản ứng được rót vào EtOAc (150ml), được rửa bằng nước (150ml), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 20-80% hexan/EtOAc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,99g, 4,86mmol, hiệu suất 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,02 (br. s., 1 H), 7,74 (t, *J*=6,02 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,31 (br. s., 1 H), 5,89 (ddt, *J*=16,53, 10,89, 5,36, 5,36 Hz, 1 H), 5,05 - 5,19 (m, 2

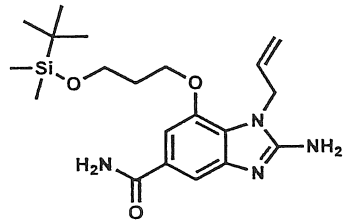
H), 4,09 - 4,22 (m, 4 H), 3,79 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 1,99 (t, *J*=5,77 Hz, 2 H), 0,87 (s, 9 H), 0,04 (s, 6 H). LC-MS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,41 phút, $[M + H]^+ = 410$.

Bước 3: 4-(allylamino)-3-amino-5-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)benzamit



4-(allylamino)-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-5-nitrobenzamit (1,91g, 4,66mmol) được hòa tan trong AcOH (13,3ml), bột kẽm (1,220g, 18,65mmol) được bổ sung (trong 1 phần) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Sau 45 phút thêm phần kẽm được bổ sung (610mg, 9,32mmol) và được khuấy thêm 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được lọc, phần lọc được rót vào EtOAc (125ml), được rửa bằng nước Na_2CO_3 10% (125ml), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 7,60 (br. s., 1 H), 6,93 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H), 5,82 - 5,95 (m, 1 H), 5,14 (dd, *J*=17,12, 1,96 Hz, 1 H), 4,95 - 5,08 (m, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 2 H), 3,60 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 4 H), 0,75 - 0,92 (m, 9 H), -0,02 - 0,08 (m, 6 H). LC-MS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,04 phút, $[M + H]^+ = 380$.

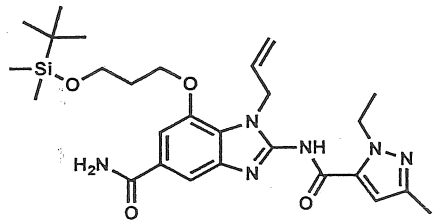
Bước 4: 1-allyl-2-amino-7-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydrobromua



4-(allylamino)-3-amino-5-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)benzamit (1,769g, 4,66mmol) được hòa tan trong MeOH khô (25ml), xyanogen bromua (0,543g, 5,13mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn được khuấy với EtOAc (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn được phân tách bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,56g, 3,21mmol, hiệu suất 69%). ^{1}H NMR

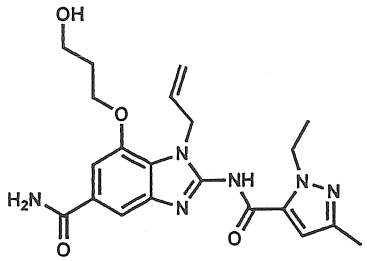
(400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,94 (br. s., 1 H), 8,60 (br. s., 2 H), 8,08 (br. s., 1 H), 7,51 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=0,98 Hz, 2 H), 5,92 - 6,08 (m, 1 H), 5,21 (dd, *J*=10,51, 0,98 Hz, 1 H), 4,98 - 5,08 (m, 1 H), 4,92 (d, *J*=4,65 Hz, 1 H), 4,16 - 4,29 (m, 2 H), 3,74 - 3,81 (m, 2 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 0,81 - 0,91 (m, 9 H), -0,04 - 0,07 (m, 6 H). LC-MS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,02 phút, $[M + H]^+ = 405$.

Bước 5: 1-allyl-7-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (0,579g, 3,76mmol), HATU (1,429g, 3,76mmol) và HOBt (0,240g, 1,565mmol) được kết hợp với DMF khô (12ml). Et_3N (1,7ml, 12,52mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. 1-allyl-2-amino-7-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydrobromua (1,52g, 3,13mmol) được bổ sung vào phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới nitơ. Phản ứng được rót vào EtOAc (120ml), được rửa bằng nước (120ml), nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô *trong chân không* . Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng 80-100% EtOAc/hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,07g, 1,98mmol, hiệu suất 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,85 (br. s., 1 H), 7,91 - 8,05 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,32 (br. s., 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,96 - 6,13 (m, 1 H), 5,14 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H), 4,91 - 5,03 (m, 3 H), 4,61 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H), 4,24 (t, *J*=5,87 Hz, 2 H), 3,81 (t, *J*=6,11 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 1,34 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H), 0,80 - 0,92 (m, 9 H), 0,04 (s, 6 H). LC-MS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,40 phút, $[M + H]^+ = 541$.

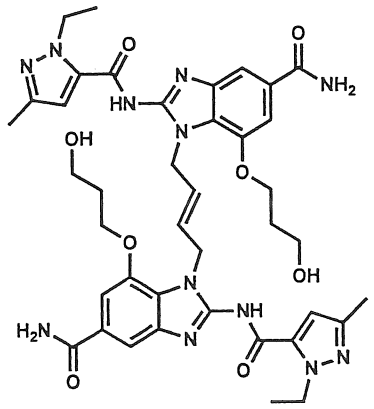
Bước 6: 1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



1-allyl-7-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (700mg, 1,30mmol) được hòa tan trong THF khô (6ml), AcOH (0,15ml, 2,60mmol) được bổ sung, tiếp theo TBAF (2,6ml, 1M trong THF) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ và được rót vào EtOAc và nước (mỗi loại 40ml) và được lắc mạnh. Vật liệu không hòa tan được lọc và được làm khô để thu được 1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (460mg, 1,08mmol, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,84 (br. s., 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,32 (br. s., 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,98 - 6,12 (m, 1 H), 5,15 (d, *J*=9,05 Hz, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 3 H), 4,54 - 4,68 (m, 3 H), 4,24 (t, *J*=6,24 giờz, 2 H), 3,63 (q, *J*=6,11 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,97 (quin, *J*=6,17 Hz, 2 H), 1,35 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H). LC-MS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,79 phút, $[M + H]^+$ = 427.

Ví dụ 6

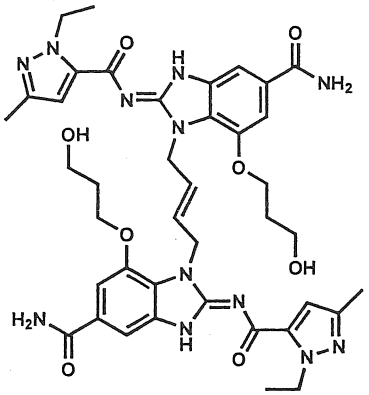
Bước 7: Muối axit (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic



1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (100mg, 0,23mmol) được hòa tan trong 1:1 DCM:MeOH (5ml). Dung dịch được bổ sung TsOH-H_2O (45mg, 0,23mmol) dưới dạng dung dịch

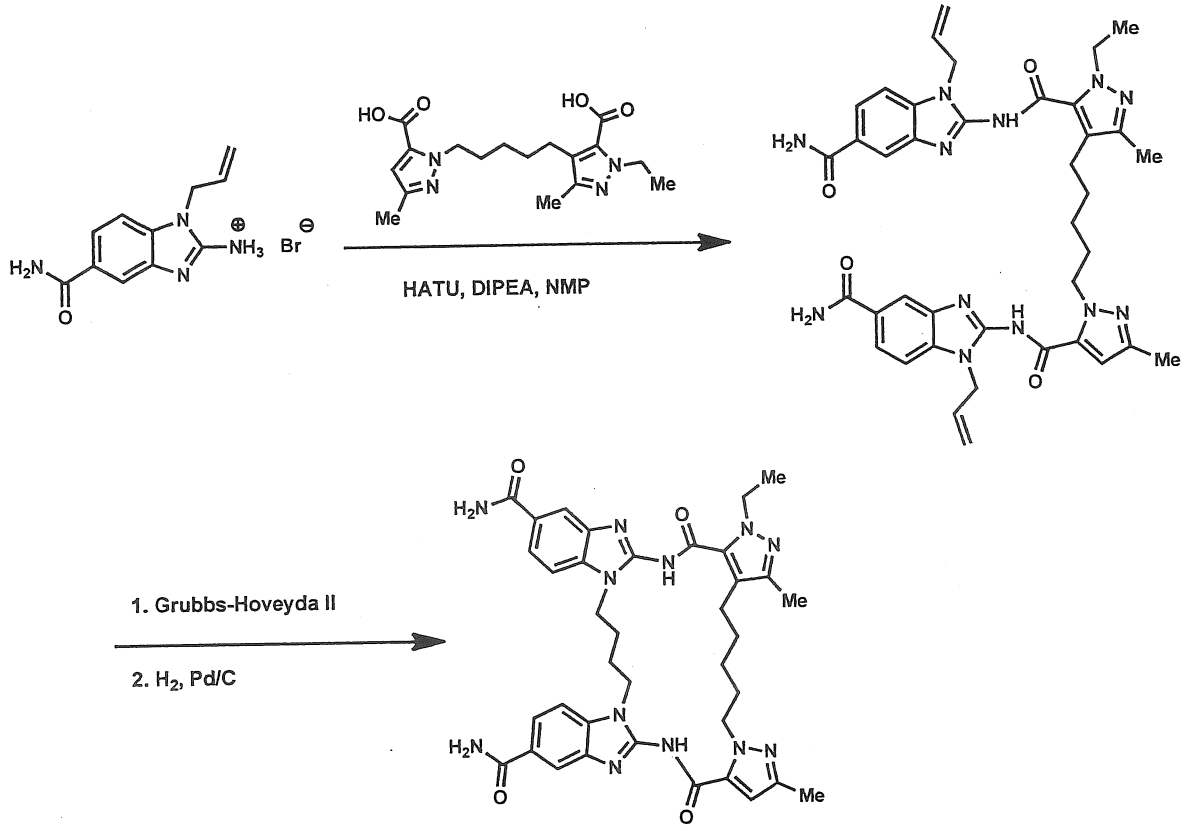
trong MeOH (1,5ml) và phản ứng được cô *trong chân không* . Phần cặn được bổ sung DCM (5ml) và huyền phù cuối cùng được chuyển vào lọ vi sóng chứa (1,3-dimesitylimidazolidin-2-ylidene)(2-isopropoxy benzyliden)ruteni(VI) clorua (22mg, 0,035mmol). Bình thót cổ được khử khí và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80 °C trong lò phản ứng vi sóng trong 3 giờ. Phản ứng được xử lý bằng MeOH (3ml) và được làm bay hơi dưới nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC (Gilson®, rửa giải bằng 10-60% ACN/nước/0,1% TFA) và phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và được làm đông khô để thu được muối axit (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic (57mg, hiệu suất 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,84 (br. s., 2 H) 7,99 (br. s., 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,35 (br. s., 2 H) 7,31 (s, 2 H) 6,52 (s, 2 H) 5,81 (br. s., 2 H) 4,91 (br. s., 4 H) 4,52 (q, *J*=6,93 Hz, 5 H) 4,02 (t, *J*=6,36 Hz, 5 H) 3,41 (t, *J*=5,99 Hz, 4 H) 2,06 - 2,15 (m, 6 H) 1,59 - 1,70 (m, 4 H) 1,27 (t, *J*=7,09 Hz, 6 H). LC-MS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,81 phút, $[M + H]^+$ = 825.

Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như muối axit (2E,2'E)-1,1'-((E)-but-2-en-1,4-diyl)bis(2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2 triffloaxetic

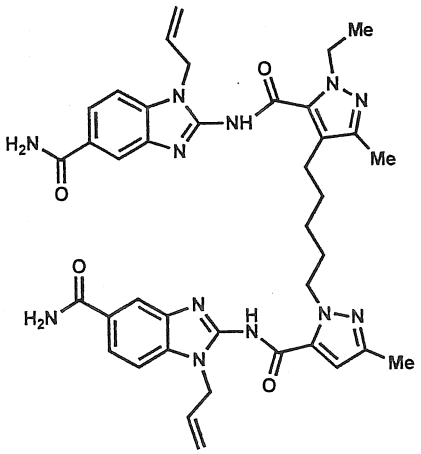


Ví dụ 7

8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit

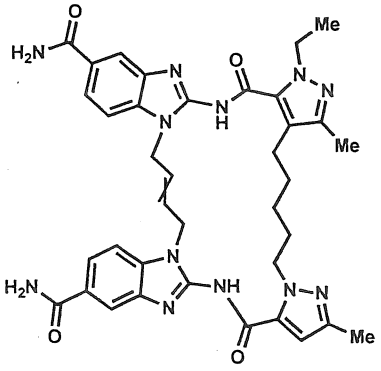


Bước 1: 1-allyl-2-(1-(5-(5-((1-allyl-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ống nút kín dung tích 5,0ml Biotage® được nạp axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (634mg, 1,820mmol), 1-allyl-2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydrobromua (1352mg, 4,55mmol), HATU (1730mg, 4,55mmol), và NMP (13ml). Sau khi khuấy 1 phút ở nhiệt độ trong phòng, DIPEA (3,17ml, 18,20mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, tiếp đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ. Sau đó, 5,0ml nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Tiếp đó hỗn hợp được rót vào 250ml nước đá lạnh và được khuấy mạnh for 1 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc ra, được rửa bằng nước, được hòa tan từ phần lọc sử dụng MeOH/DCM, được cô *trong chân không* , và được đưa vào sắc ký silica gel (Biotage® Ultra SNAP 100g SiO_2 cột: 0-40% MeOH/EtOAc) để tạo ra 1-allyl-2-(1-(5-(5-((1-allyl-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (840mg, 1,128mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu hồng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 12,81 (s, 1 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 7,97 (br. s., 2 H), 7,77 (ddd, *J*=8,34, 3,66, 1,39 Hz, 2 H), 7,41 (dd, *J*=16,93, 8,34 Hz, 2 H), 7,34 (br. s., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 2 H), 4,99 - 5,22 (m, 4 H), 4,82 (dd, *J*=11,62, 4,80 Hz, 4 H), 4,50 - 4,61 (m, 4 H), 2,73 (t, *J*=7,45 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, 5 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,93 phút, $[M+H]^+$ = 745,7.

Bước 2: 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit

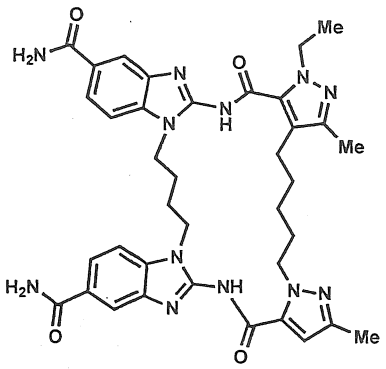


4 ống nút kín dung tích 20ml Biotage® được nạp tổng lượng 1-allyl-2-(1-(5-(5-((1-allyl-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-

yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (160mg, 0,215mmol), chất xúc tác Hoveyda-Grubbs II (26,9mg, 0,043mmol), và mới được khử khí 1,2-dicloetan (DCE) (80ml). Các ống nút kín này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng trong 4 giờ ở nhiệt độ 100°C. Sau khi hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, MeOH (1,0ml) được bổ sung vào từng ống và dung dịch màu sáng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Dung dịch chứa kali 2-isoxyanoaxetat (15mg trong 1,5ml MeOH) được bổ sung vào từng ống và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Các ống được kết hợp, được cô *trong chân không* , tiếp đó phần cặn bay hơi được hấp phụ trong lượng DCM/MeOH tối thiểu, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel (cột Biotage® Ultra SNAP 100g SiO_2; 0-40% MeOH/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (61mg) dưới dạng chất rắn màu xanh nhạt với hỗn hợp chứa đồng phân alken. Sản phẩm được tinh chế thêm (cột Biotage® Ultra SNAP 25g SiO_2; gradient 0-20% MeOH/DCM) để tạo ra 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit dưới dạng hỗn hợp *trans:cis* theo tỷ lệ 7:1 (54mg, 0,075mmol, hiệu suất 35%). Đặc tính của chất đồng phân *trans*: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 7,98 (br. s., 4 H), 7,77 (dd, *J*=7,71, 3,16 Hz, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 4,90 (d, *J*=7,83 Hz, 4 H), 4,73 (t, *J*=6,95 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=6,99 Hz, 2 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,72 (br. s., 2 H), 1,44 (br. s., 2 H), 1,30 (t, *J*=7,07 Hz, 5 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+$ = 717,6.

Ví dụ 7

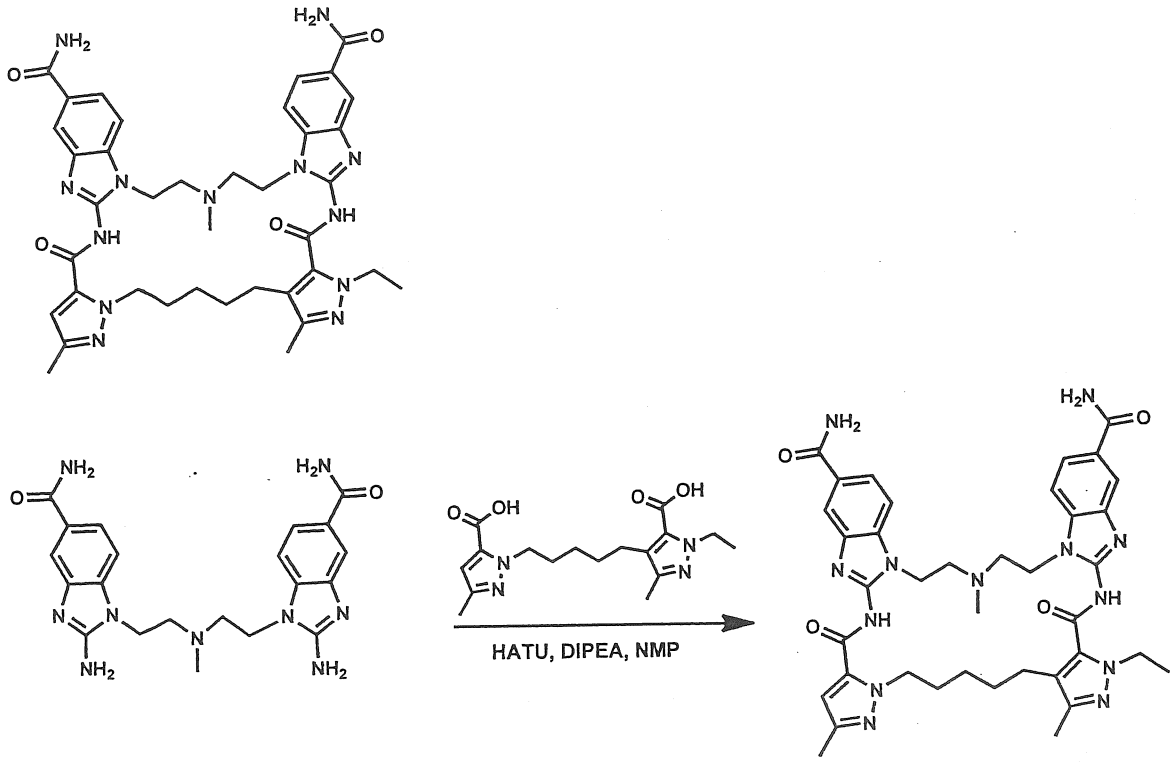
Bước 3: 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit



Bình thót cổ đáy tròn được nạp Pd/C 10% (200mg, 0,188mmol) và được làm sạch bằng nitơ. Dung dịch chứa 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit (100mg, 0,140mmol, hỗn hợp *trans:cis* theo tỷ lệ 7:1) trong hỗn hợp chứa MeOH (20,0ml) và THF (20,0ml) được bổ sung, bình này được thổi khí bằng hydrogen, và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro (1 atm) trong 23 giờ. Bình thót cổ tiếp đó được mở trong không khí, được khuấy mạnh trong 15 phút và được lọc, Pd/C được rửa bằng MeOH/THF, phần lọc được cô *trong chân không* , và được đưa vào sắc ký silica gel (Cột Biotage® Ultra SNAP 25g SiO_2; 0-20% MeOH/DCM) để tạo ra 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit (56mg, 0,078mmol, hiệu suất 55,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (br. s., 2 H), 8,02 (s, 4 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,67 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,37 (br. s., 2 H), 6,57 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=6,57 Hz, 2 H), 4,48 (q, *J*=6,99 Hz, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (br. s., 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,35 - 1,42 (m, 2 H), 1,29 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,81 phút, $[M+H]^+$ = 719,7.

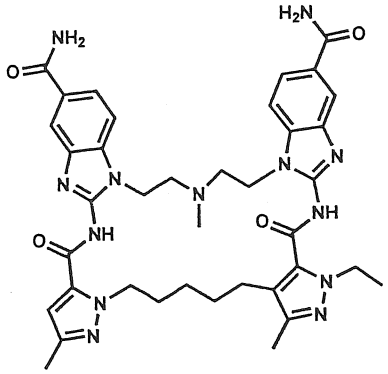
Ví dụ 8

8-Etyl-10,18,30-trimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipyrazolo[5,1-*m*:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3,24-dicarboxamit



Ví dụ 8

8-Etyl-10,18,30-trimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipyrazolo[5,1-m:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3,24-dicarboxamit

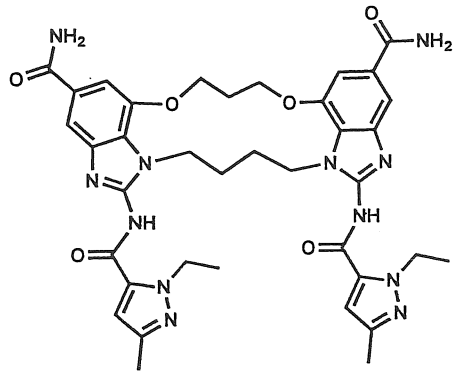


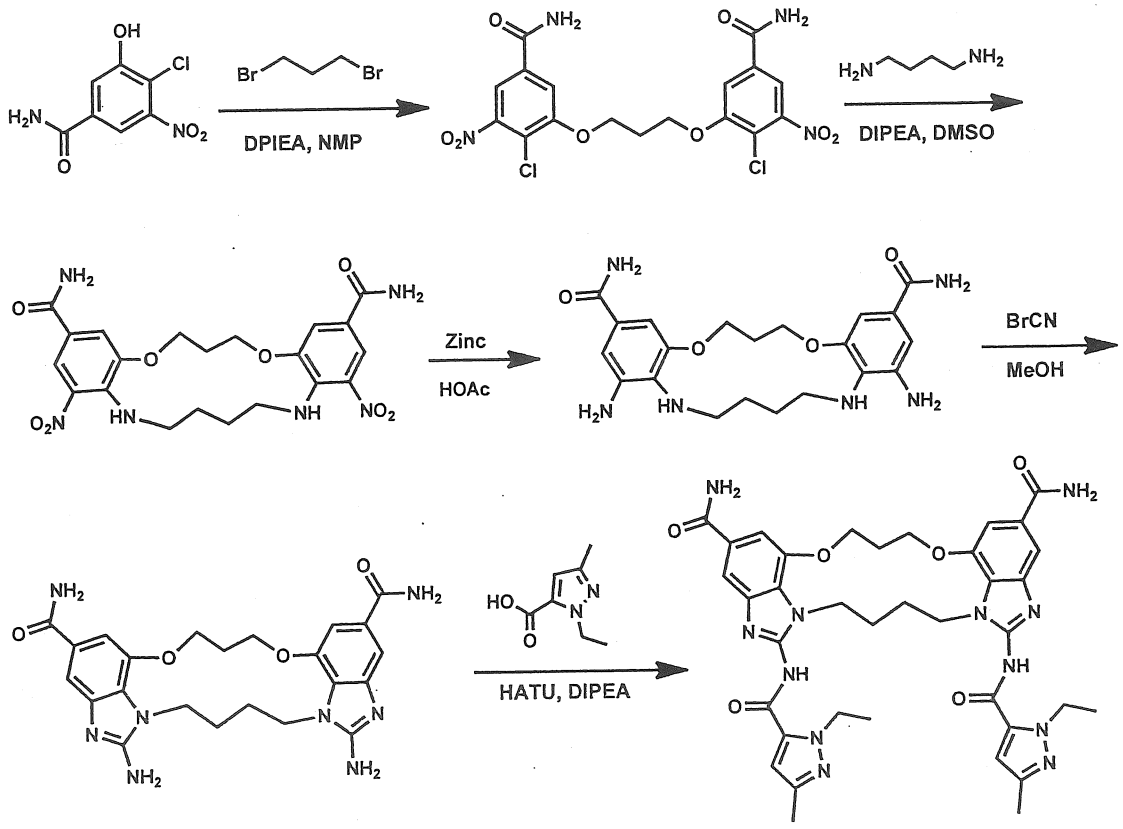
Dung dịch chứa 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat (576mg, 1,516mmol), 1,1'-((metylazanediyl)bis(etan-2,1-diyl))bis(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit) (300mg, 0,689mmol, từ vídụ 3) và axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1*H*-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylic (240mg, 0,689mmol) trong NMP (10ml) được bổ sung DIPEA (267mg, 2,067mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và tiếp đó phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ (150 W). Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp

được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 × 20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gilson®, Gemini® C18, gradient 2-95% MeCN:H_2O 0,1%TFA) để thu được 8-etyl-10,18,30-trimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipyrazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3,24-dicarboxamit (25mg, 0,03mmol, hiệu suất 4,56%) dưới dạng chất rắn màu nâu ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 8,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 2H), 4,70 - 4,67 (m, 2H), 4,57 - 4,51 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,18 - 2,15 (m, 6H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 6H), 1,17 - 1,07 (s, 2H). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,26 phút, $[M+H]^+$ = 748.

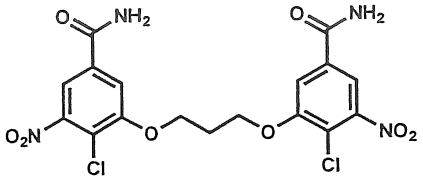
Ví dụ 9

1,15-bis(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaxyclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diinden-4,12-dicarboxamit



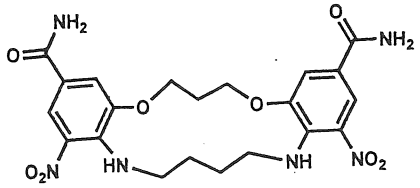


Bước 1: 5,5'-(propan-1,3-diylbis(oxy))bis(4-clo-3-nitrobenzamit)



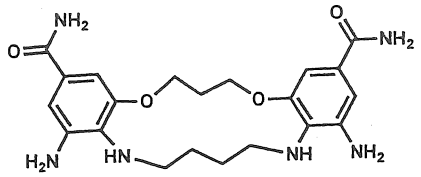
4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (2g, 9,23mmol), 1,3-dibrompropan (932mg, 4,62mmol), DIPEA (3,23ml, 18,47mmol) được khuấy trong NMP (5ml) trong lọ vi sóng dung tích 20ml. Phản ứng tiếp đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút. Nước (30ml) được bổ sung vào phản ứng và chất kết tủa được phân tách bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn tiếp đó được làm khô *trong chân không ở nhiệt độ* 55°C qua đêm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3g, 5,71mmol, hiệu suất 61,8%). LCMS (Phương pháp D LCMS) Rt = 0,99 phút, $[M+H]^+$ = 473,1.

Bước 2: 1,13-dinitro-7,8,14,15,16,17,18,19-octahydro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaxyclopentadexin-3,11-dicarboxamit



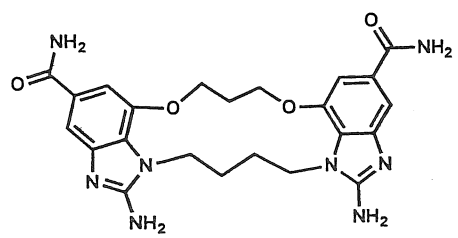
5,5'-(propan-1,3-diylbis(oxy))bis(4-clo-3-nitrobenzamit) (2700mg, 5,71mmol), butan-1,4-diamin (503mg, 5,71mmol), DIPEA (2,491ml, 14,26mmol), được khuấy trong DMSO (8ml) trong ống vi sóng dung tích 20ml. Ống này tiếp đó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Phản ứng được pha loãng bằng nước và được lọc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam. Chất rắn tiếp đó được làm khô *trong chân không ở nhiệt độ* 55°C qua đêm để tạo ra chất rắn màu cam (khoảng 2,5g, 5,12mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8,20 - 8,16 (m, 2 H), 8,05 - 7,95 (m, 4 H), 7,62 (d, *J*=1,71 Hz, 2 H), 4,32 (t, *J*=5,26 Hz, 4 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 2,47 - 2,38 (m, 2 H), 1,65 (br. s., 4 H). LCMS (Phương pháp LCMS D) Rt = 0,93 phút, $[M+H]^+$ = 489,2.

Bước 3: 1,13-diamino-7,8,14,15,16,17,18,19-octahydro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9]dioxadiazaxyclopentadexin -3,11-dicarboxamit



Bình thót cổ dung tích 50ml, 1,13-dinitro-7,8,14,15,16,17,18,19-octahydro-6H-dibenzo[b,j][1,12,4,9] dioxadiazaxyclopentadexin-3,11-dicarboxamit (2,5g, 5,12mmol) được khuấy trong AcOH (14,7ml, 256mmol). Kẽm (1,67g, 25,6mmol) được bổ sung từng phần sau đó và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô *trong chân không* . Vật liệu được tinh chế bằng HPLC (cột Gilson®, Gemini®: CH_3CN, 0,1% NH_4OH/nước gradient 2-20%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (90mg, 0,2mmol, hiệu suất 3,9%). LCMS (Phương pháp D LCMS) Rt = 0,39 phút, $[M+H]^+$= 429,3.

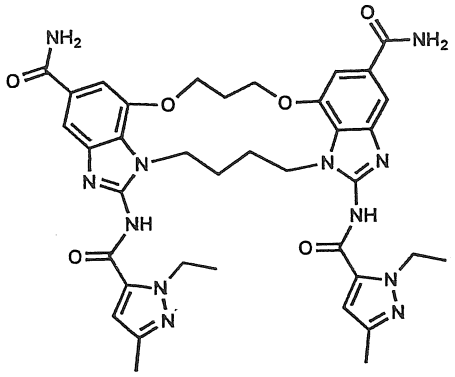
Bước 4: 1,15-diamino-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaxyclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diinden-4,12-dicarboxamit



Ống phản ứng dung tích 20ml, 1,13-diamino-7,8,14,15,16,17,18,19-octahydro-6H-dibenzo[b,j] [1,12,4,9]dioxadiazaxyclopentadecin-3,11-dicarboxamit (140mg, 0,327mmol) được khuấy trong MeOH (5ml) và được xử lý bằng xyanogen bromua (69,2mg, 0,653mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (10ml) được bổ sung sau đó vào hỗn hợp phản ứng, chất rắn được phân tách bằng cách lọc và được làm khô *trong chân không* qua đêm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (100mg, 0,188mmol, hiệu suất 57,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) □ ppm 7,04 (d, *J*=2,01 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J*=1,76 Hz, 2 H), 4,30 (s, 4 H), 3,04 (br. s., 4 H), 2,46 - 2,33 (m, 2 H), 1,45 (br. s., 4 H). LCMS (Phương pháp D LCMS) Rt = 0,47 phút, $[M+H]^+$ = 479,3.

Ví dụ 9

Bước 5: 1,15-bis(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaxyclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diinden-4,12-dicarboxamit

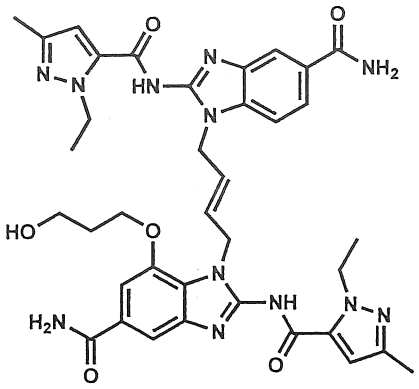


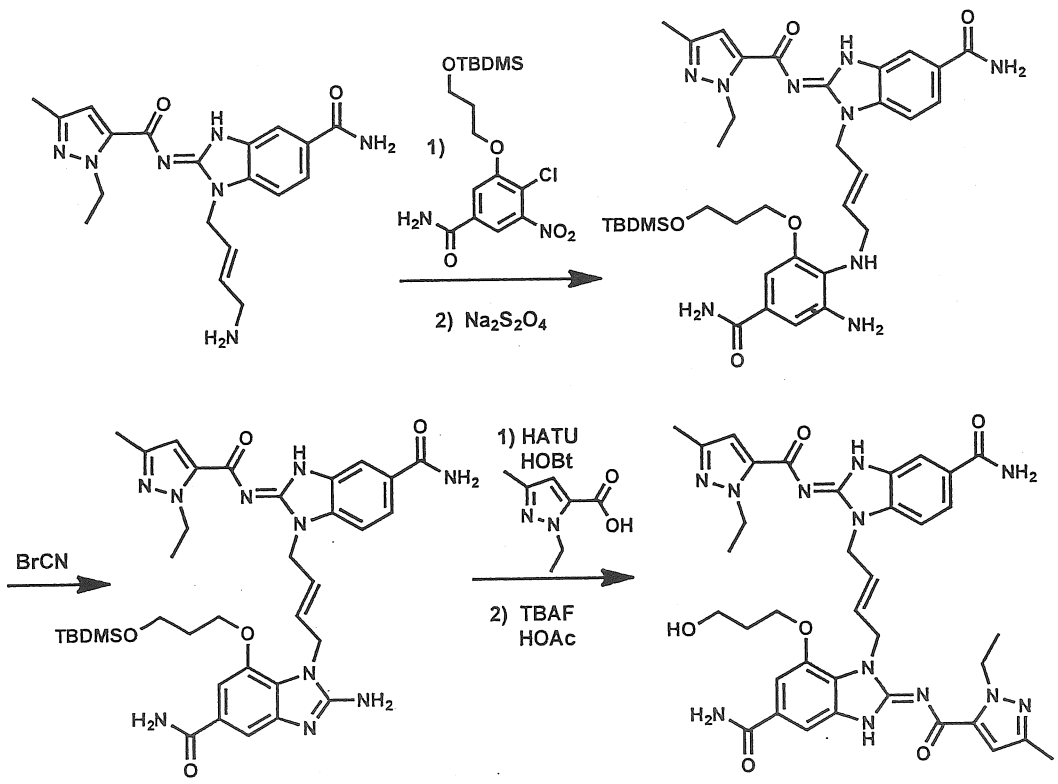
Ống phản ứng dung tích 20ml được bổ sung axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (90mg, 0,581mmol), 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflo-phosphat(V) (221mg, 0,581mmol), DIPEA (0,135ml, 0,775mmol), DMF (5ml), tiếp đó được bổ sung 1,15-diamino-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaxyclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diinden-4,12-dicarboxamit (90mg, 0,194mmol). Lọ phản ứng được nút kín và được gia nhiệt đến 140°C trong 30 phút. Nước (20ml) được bổ sung vào dung dịch và chất rắn tạo thành được phân tách bằng cách lọc và được làm khô trong không khí để tạo ra chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô tiếp đó được hòa tan trong DMSO (6ml) và nước được bổ

sung (20mL). Chất rắn tạo thành được phân tách bằng cách lọc và được làm khô *trong chân không* để thu được 1,15-bis(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-8,9,16,17,18,19-hexahydro-7H-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraazaxyclopentadeca[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']diinden-4,12-dicarboxamit (50mg, 0,063mmol, hiệu suất 32,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 12,84 (br. s., 2 H), 8,00 (br. s., 2 H), 7,67 (s, 2 H), 7,46 (s, 2 H), 7,37 (br. s., 2 H), 6,59 (s, 2 H), 4,60 (d, J=6,78 Hz, 4 H), 4,48 (d, J=4,52 Hz, 4 H), 4,38 (br. s., 4 H), 2,55 (s, 6 H), 2,12 (s, 4 H), 2,06 (d, J=6,02 Hz, 2 H), 1,33 (t, J=7,03 Hz, 6 H) LCMS (Phương pháp D LCMS) Rt = 0,92 phút, $[M+H]^+$ = 751,5.

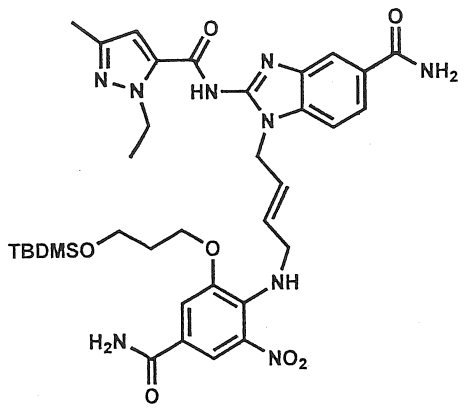
Ví dụ 10

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit





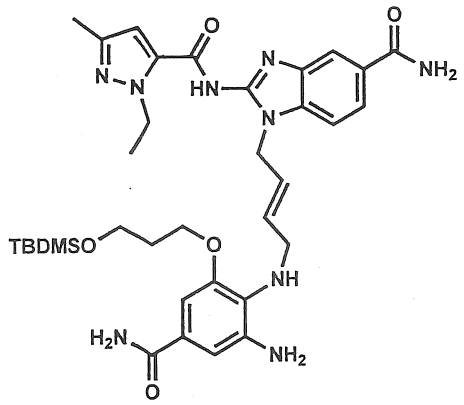
Bước 1: (*E*)-1-(4-((2-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-carbamoyl-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ống vi sóng chứa (*E*)-1-(4-aminobut-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit hydroclorua (517mg, 1,24mmol, trong DMSO (10ml) được xử lý bằng TEA (0,28ml, 2,0mmol), sau đó bằng K_2CO_3 (274mg, 1,98mmol) và 3-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-clo-5-nitrobenzamit (385mg, 0,990mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 75°C. Sau 7 giờ, hỗn hợp được cô, và phần cặn được tinh chế bằng silica gel, rửa giải bằng 10 – 90% EtOAc để loại bỏ tạp chất, tiếp đó bằng MeOH 0 -10% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (200mg, 0,273mmol, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

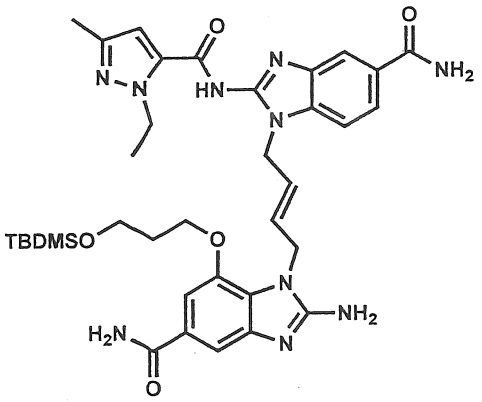
d_6) δ ppm 8,16 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,94 - 8,08 (m, 3 H), 7,74 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 6,62 (s, 1 H), 5,74 – 5,81 (m, 2 H), 4,80 (br. s., 2 H), 4,59 (d, *J*=6,84 Hz, 2 H), 4,13 (br. s., 2 H), 4,01 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,63 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,76 - 1,88 (m, 2 H), 1,33 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H), 0,74 - 0,82 (m, 9 H), -0,06 (s, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,23 phút, $[M+H]^+$ = 734,6

Bước 2: (*E*)-1-(4-((2-Amino-6-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-carbamoylphenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



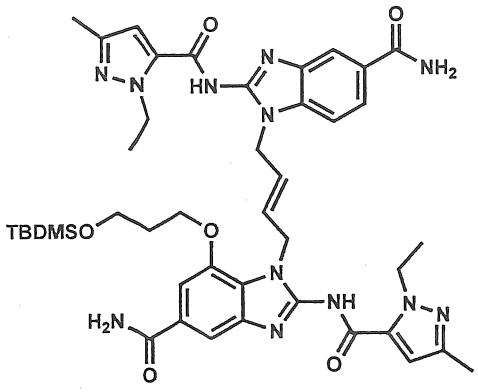
(E)-1-(4-((2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-carbamoyl-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (1g, 1,363mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (20ml) và amoni hydroxit (4,62ml, 34,1mmol) được bổ sung và được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri hydrosulfit (1,675g, 8,18mmol) trong nước (5ml) được bổ sung sau đó. Sau 60 phút, EtOAc (300ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng nước (50ml x 3). Pha hữu cơ được phân tách, được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (710mg, 1,009mmol, hiệu suất 74,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (br. s., 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 7,75 (dd, *J*=8,49, 1,14 Hz, 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 2 H), 7,00 (br. s., 1 H), 6,84 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,79 - 5,96 (m, 1 H), 5,64 - 5,78 (m, 1 H), 4,81 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 4,68 (br. s., 2 H), 4,61 (d, *J*=7,10 Hz, 2 H), 3,92 (t, *J*=5,83 Hz, 2 H), 3,84 (br. s., 1 H), 3,63 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,57 (br. s., 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 1,34 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H), 0,68 - 0,83 (m, 9 H), -0,06 (s, 6 H); LCMS (Phương pháp J LCMS): Rt = 1,05 phút, $[M+H]^+$ = 704,3

Bước 3: (*E*)-2-Amino-7-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



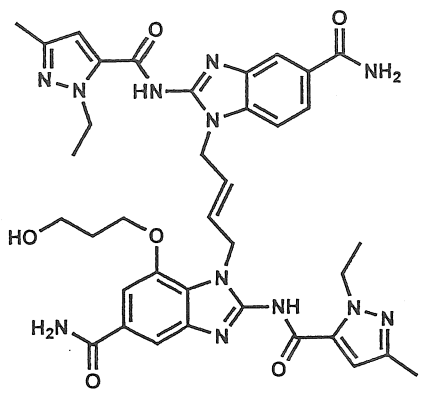
Dung dịch chứa (*E*)-1-(4-((2-amino-6-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-carbamoylphenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (120mg, 0,170mmol) trong MeOH (5ml) được bổ sung xyanogen bromua (36mg, 0,34mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được cô, và EtOAc được bổ sung (10ml). Sau khi khuấy 30 phút, chất rắn được phân tách bằng cách lọc, và được rửa bằng EtOAc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (120mg, 0,165mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,00 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J*=8,36, 1,77 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,36 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,82 - 5,99 (m, 2 H), 4,96 - 5,01 (m, 2 H), 4,56 - 4,65 (m, 2 H), 4,12 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,62 - 3,75 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 3 H), 1,79 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 1,24 - 1,54 (m, 5 H), 0,84 - 0,98 (m, 9 H), -0,01 - 0,11 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,97 phút, $[M+H]^+$ = 729,5

Bước 4: (*E*)-7-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



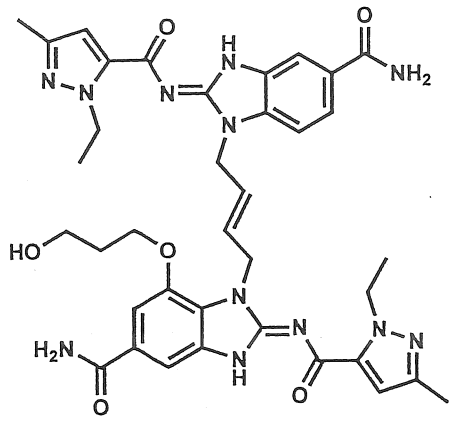
Dung dịch chứa axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (33mg, 0,21mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung HATU (75mg, 0,20mmol) và HOBt (12,6mg, 0,082mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng 10 phút, trietylamin (0,09ml, 0,66mmol) được bổ sung, tiếp đó được bổ sung (*E*)-2-amino-7-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (120mg, 0,165mmol) và phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 ngày, chất rắn kết tủa khỏi phản ứng bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước. Chất rắn được phân tách bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn tiếp đó được tinh chế bằng silica gel (Cột 12g HP Gold), rửa giải bằng MeOH 0-20% trong DCM. Phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (29mg, 0,034mmol, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_4) δ ppm 12,53 (br. s., 2 H), 8,00 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=6,84 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H), 6,83 (br. s., 2 H), 6,66 (d, *J*=2,28 Hz, 2 H), 6,06 (dt, *J*=15,46, 5,58 Hz, 1 H), 5,87 (dt, *J*=15,46, 5,83 Hz, 1 H), 5,09 (d, *J*=5,32 Hz, 2 H), 4,89 (d, *J*=5,58 Hz, 2 H), 4,59 - 4,72 (m, 4 H), 3,97 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,20 (s, 6 H), 1,73 – 1,78 (m, 2 H), 1,40 (td, *J*=7,03, 1,14 Hz, 6 H), 0,82 - 0,94 (m, 9 H), -0,03 - 0,09 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,21 phút, $[M/2+H]^+$ = 433,6

Bước 5: (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

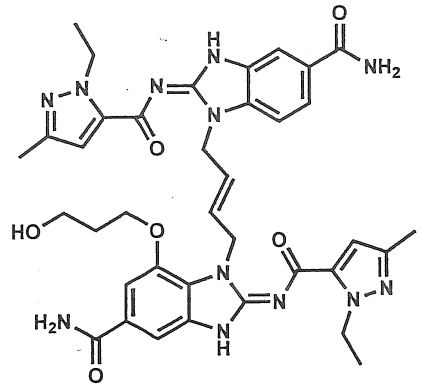


Dung dịch chứa (*E*)-7-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (25mg, 0,029mmol) và 1M TBAF trong THF (0,058ml, 0,058mmol) trong THF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung axit axetic (3,3µl, 0,058mmol). Sau 12 giờ phản ứng được cô, được nghiền thành bột với dietyl ete và EtOAc, và được tinh chế thêm bằng silica gel (cột 12g Gold) rửa giải bằng 0 - 25% metanol trong DCM. Phân đoạn mong muốn được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (7mg, 9 µmol, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, THF-d_4) δ ppm 12,51 (br. s., 2 H), 8,01 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 3 H), 7,33 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,14 – 7,20 (m, 2 H), 6,00 - 6,15 (m, 2 H), 5,82 - 5,96 (m, 2 H), 5,05 – 5,13 (m, 4 H), 4,04 (t, *J*=6,59 Hz, 4 H), 3,78 - 3,90 (m, 5 H), 2,19 (d, *J*=2,03 Hz, 6 H), 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 1,36 – 1,44 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,79 phút, $[M+H]^+$ = 751,4.

Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

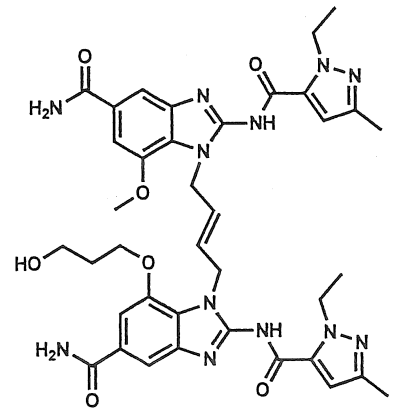


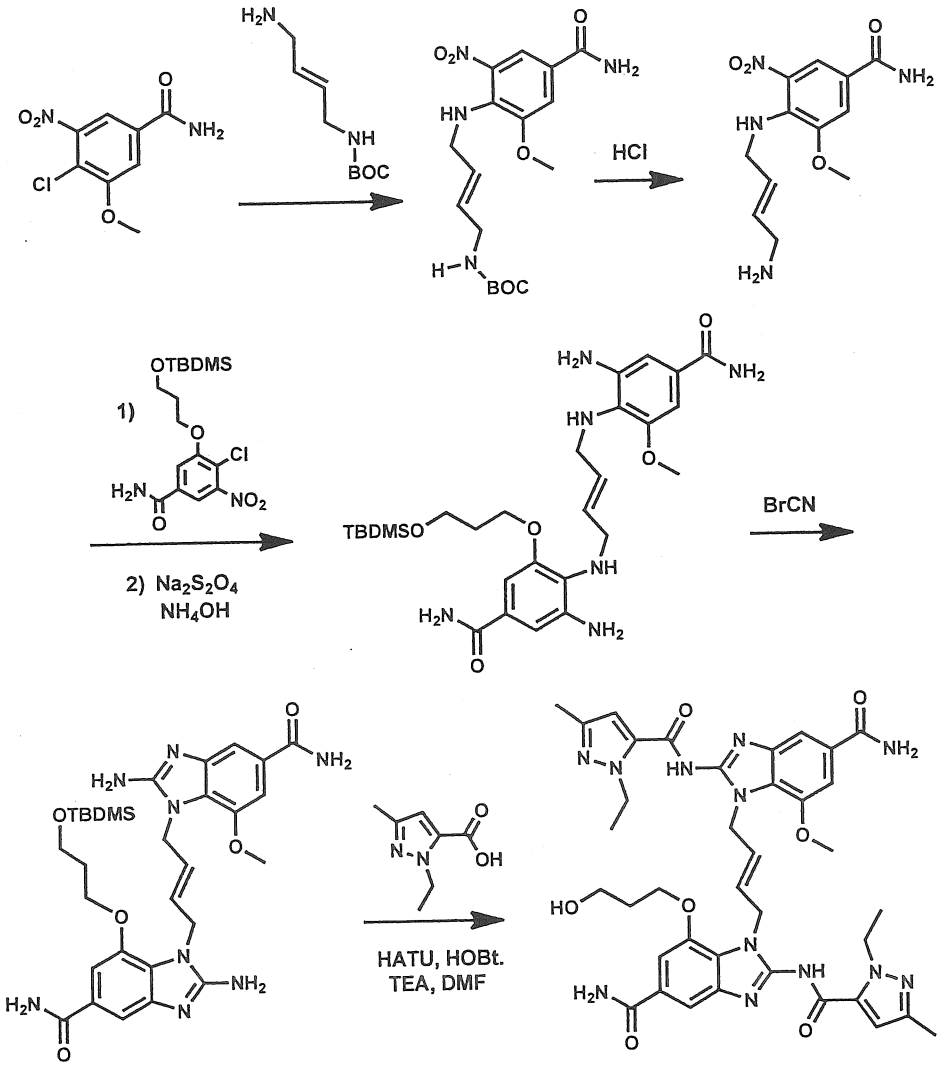
hoặc (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



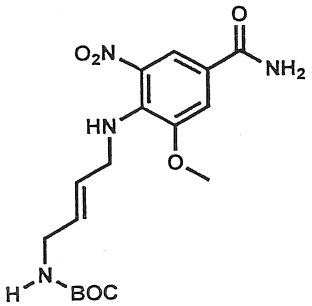
Ví dụ 11

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit





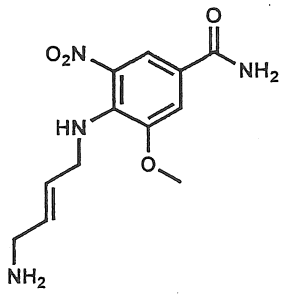
Bước 1: (*E*)-*tert*-Butyl (4-((4-carbamoyl-2-metoxy-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat



Huyền phù chứa 4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzamit (1,50g, 6,50mmol) trong EtOH (25ml) được bổ sung (*E*)-*tert*-butyl (4-aminobut-2-en-1-yl)carbamat (1,454g, 7,81mmol) và DIEA (3,4ml, 20mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong ống nút kín qua đêm và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn màu cam tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,10g, 5,52mmol, hiệu suất 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (d, J=1,77 Hz, 1

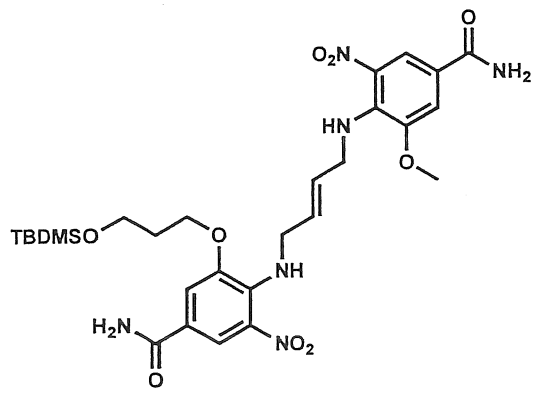
H) 8,03 (br. s., 1 H) 7,76 (t, J=6,08 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,34 (br. s., 1 H) 6,95 (t, J=5,45 Hz, 1 H) 5,53 (br. s., 2 H) 4,09 (br. s., 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,48 (br. s., 2 H) 1,35 (s, 9 H); LCMS (Phương pháp LCMS D): Rt = 0,89 phút, $[M\text{-}t\text{-Bu+H}]^+$ = 325,1

Bước 2: (*E*)-4-((4-Aminobut-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit, hydroclorua



Huyền phù chứa *tert*-butyl (E)-(4-((4-carbamoyl-2-metoxy-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat (20g, 47,3mmol) trong metanol (50ml) được bổ sung chậm HCl 4M trong dioxan (100ml, 400mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp đó chất rắn tạo thành được phân tách bằng cách lọc, được rửa bằng Et_2O 3 lần (100ml X3), và được làm khô dưới cột chân không cao để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (13,90g, 43,9mmol, hiệu suất 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,22 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 7,76 - 8,16 (br. m., 5 H), 7,60 (d, *J*=2,03 Hz, 1 H), 7,37 (br. s., 1 H), 5,87 (dt, *J*=15,52, 5,80 Hz, 1 H), 5,62 (dt, *J*=15,65, 6,37 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=5,32 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,40 (t, *J*=5,70 Hz, 2 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,41 phút, $[M+H]^+$ = 281,1

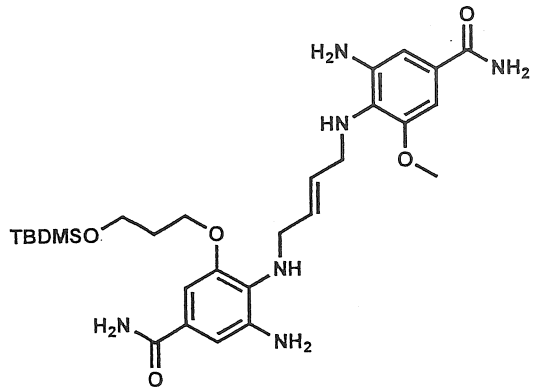
Bước 3: (*E*)-3-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-((4-((4-carbamoyl-2-metoxy-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-nitrobenzamit



Huyền phù chứa (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit, hydroclorua (9,77g, 30,9mmol) trong 1-Butanol (90ml) được bổ sung natri bicarbonat

(5,18g, 61,7mmol) và DIEA (22,45ml, 129mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tiếp đó 3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-clo-5-nitrobenzamit (10g, 25,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Dung dịch được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và chất rắn màu cam đậm tạo thành được phân tách bằng cách lọc và được rửa EtOH (15ml). Vật liệu thô tiếp đó được khuấy trong nước (100mL) trong 10 phút, được lọc và được rửa lại bằng nước (100ml), EtOAc (50mL) và EtOH (20ml). Vật liệu được làm khô trong lò chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10g, 14,54mmol, hiệu suất 56,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (t, J=1,77 Hz, 2 H), 8,04 (br. s., 2 H), 7,72 (d, J=5,83 Hz, 2 H), 7,53 (s, 2 H), 7,35 (br. s., 2 H), 5,53 - 5,68 (m, 2 H), 3,99 - 4,16 (m, 6 H), 3,74 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 3,43 (br. s., 3 H), 1,92 (t, J=6,08 Hz, 2 H), 0,74 - 0,88 (m, 9 H), 0,00 (s, 6 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 1,32 phút, $[M+H]^+$ = 633,4

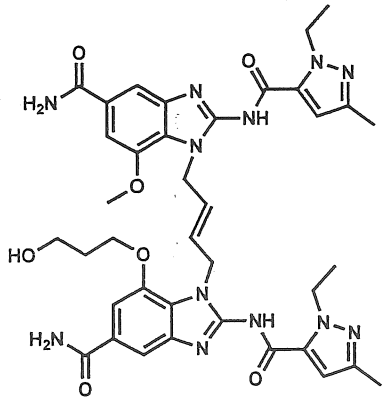
Bước 4: (*E*)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metoxyphenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)benzamit



Dung dịch chứa (E)-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-4-((4-((4-carbamoyl-2-metoxy-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-nitrobenzamit (5g, 7,90mmol) trong metanol (120ml) ở nhiệt độ 0°C, được bổ sung natri hydrosulfit (16,19g, 79mmol) trong nước (50ml) và amoni hydroxit (25,6ml, 198mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không . Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (cột Isco) rửa giải bằng hexan: (EtOH: EtOAc 3:1) với NH_4OH 2%thêm vào (gradient 0-100%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,1g, 3,34mmol, hiệu suất 42,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 (br. s., 2 H), 6,99 (d, J=5,58 Hz, 2 H), 6,72 - 6,91 (m, 6 H), 5,62 - 5,73 (m, 2 H), 4,66 (d,

J=8,36 Hz, 4 H), 4,00 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 4 H), 3,40 – 3,49 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 1,90 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 0,79 - 0,91 (m, 9 H), -0,03 - 0,07 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,46 phút, $[M+H]^+$ = 573,3

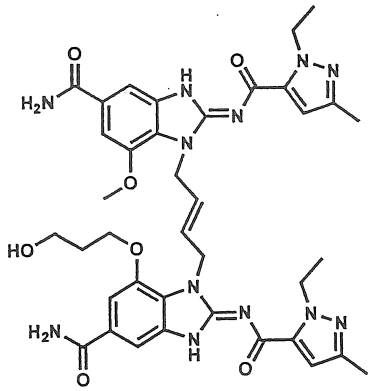
Bước 5: (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



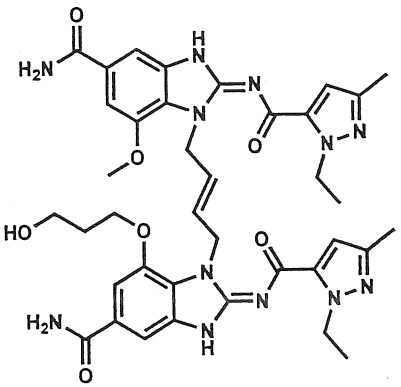
Dung dịch chứa (*E*)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metoxyphenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)benzamit (1,02g, 1,78mmol) trong MeOH (15ml) được bổ sung xyanogen bromua (943mg, 8,90mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, chất rắn màu vàng nhạt kết tủa, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng EtOAc và được xác định bằng LCMS là hỗn hợp chứa ~2/3 hợp chất được TBDMS bảo vệ (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit và khoảng 1/3 rượu khử bảo vệ (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit. Hỗn hợp này ([redacted] 900mg) được bổ sung, sau TEA (1,07ml, 7,7mmol), vào dung dịch chứa axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (0,89g, 5,78mmol), HATU (2,2g, 5,78mmol) và HOBt (443mg, 2,89mmol) trong DMF (10ml) mà đã được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 giờ, nước NaOH 5N (3ml) được bổ sung. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, nước (30ml) được bổ sung, và chất kết tủa màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng silica gel (cột 40g Isco), rửa giải bằng MeOH 0 – 30% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (545mg, 0,684mmol, hiệu suất 38% trong 2 bước). ^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (br. s., 2 H), 7,99 (br. s., 2 H), 7,64 (d, *J*=3,04 Hz, 2 H), 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 6,52 (s, 2 H), 5,84 (br. s., 2 H), 4,91 (br. s., 4 H), 4,53 (d, *J*=6,34 Hz, 4 H), 4,06 (t, *J*=6,34 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,45 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 2,10 (d, *J*=2,53 Hz, 6 H), 1,71 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 1,27 (td, *J*=7,03, 1,90 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,85 phút, $[M/2+H]^+$ = 391,3833

Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

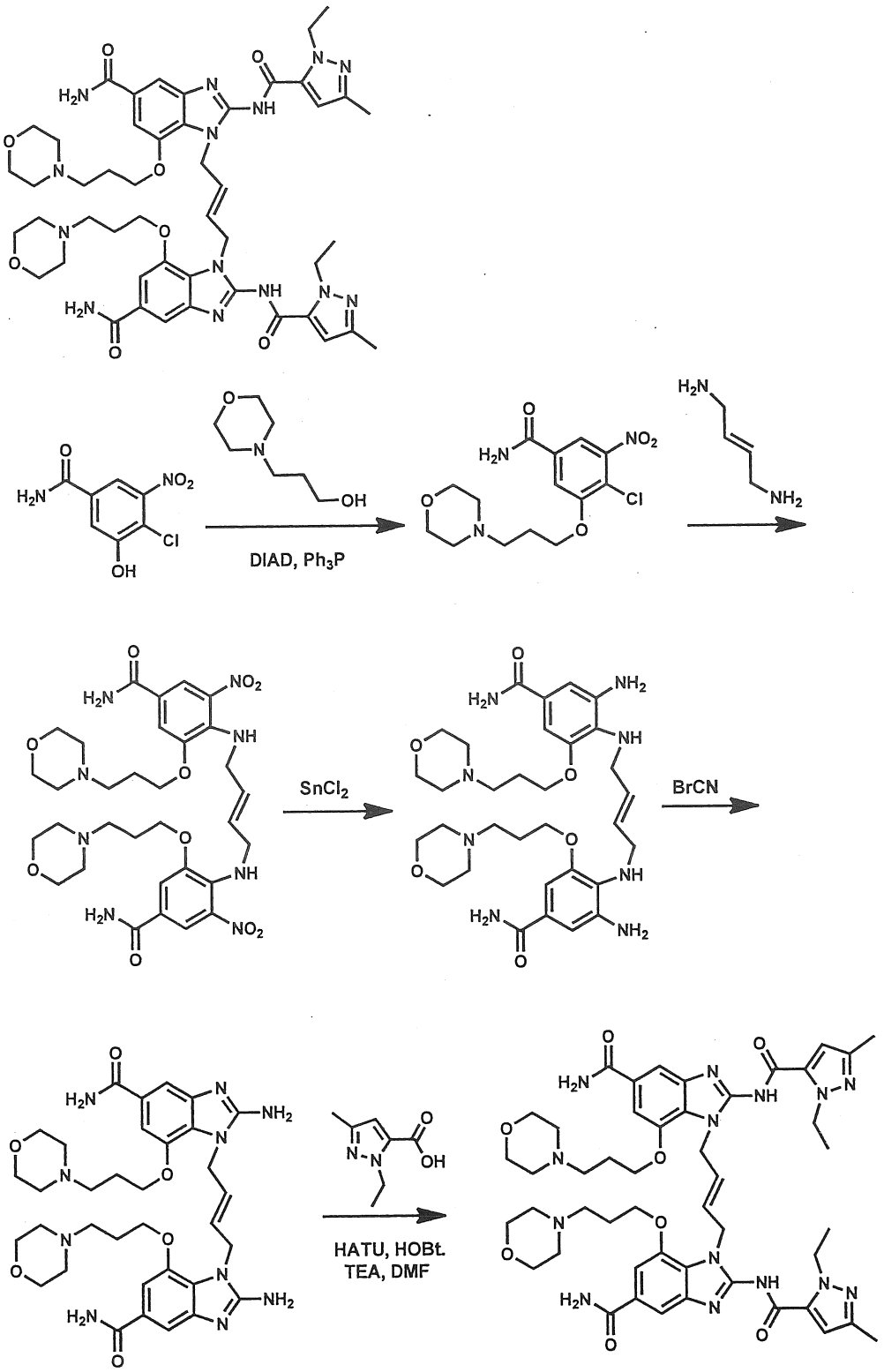


or (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

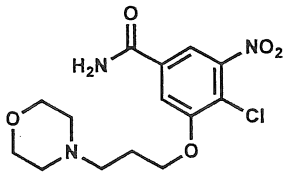


Ví dụ 12

(*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)



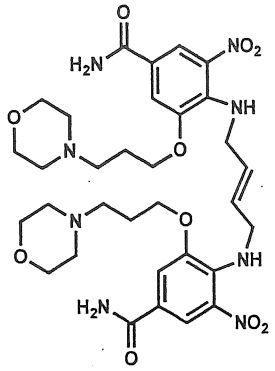
Bước 1: 4-Clo-3-(3-morpholinopropoxy)-5-nitrobenzamit



Huyền phù chứa 4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (1,00g, 4,62mmol), 3-morpholinopropan-1-ol (1,00g, 6,89mmol) và triphenylphosphin (1,82g, 6,93mmol) trong

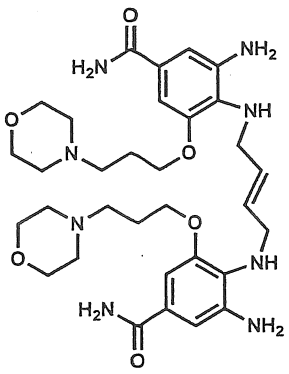
DCM (46ml) được bổ sung DIAD (1,35ml, 6,93mmol). Sau khi khuấy 1 giờ, thêm triphenylphosphin (480mg, 1,83mmol) được bổ sung, và sau khi bổ sung 30 phút, DIAD (0,40ml, 2,1mmol) được bổ sung. Sau 1 giờ, phản ứng được phân tách thành nước amoni clorua bão hòa và DCM. Lớp hữu cơ được tải khô và được tinh chế trên silica gel (cột ISCO-Rf 4g), rửa giải bằng 0 -100% (EtOAc: EtOH 3:1) trong hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (630mg, 1,83mmol, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,28 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,57 (t, *J*=4,56 Hz, 4 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,37 (br. s., 4 H), 1,97 (dd, *J*=13,94, 7,35 Hz, 2 H); LCMS (Phương pháp LCMS D): Rt = 0,51 phút, $[M+H]^+$ = 344,1

Bước 2: (*E*)-4,4'-(But-2-en-1,4-diylbis(azanediyl))bis(3-(3-morpholinopropoxy)-5-nitrobenzamit)



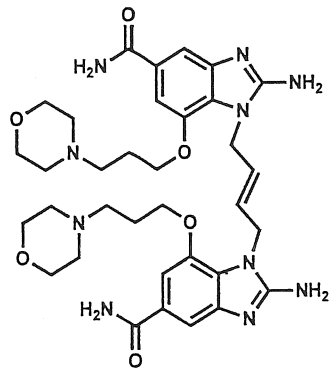
Huyền phù chứa (*E*)-but-2-en-1,4-diamin dihydroclorua (171mg, 1,07mmol) và 4-clo-3-(3-morpholinopropoxy)-5-nitrobenzamit (630mg, 1,65mmol) trong EtOH (4ml) được bổ sung DIEA (1,0ml, 5,8mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong khối gia nhiệt, và sau 47 giờ, thêm (*E*)-but-2-en-1,4-diamin dihydroclorua (30mg, 0,19mmol) được bổ sung. Tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong khoảng 3 ngày, tiếp đó phản ứng được nạp khô và được tinh chế trên silica gel (ISCO-Rf 120g cột), rửa giải bằng 0 - 40% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (130mg, 0,186mmol, hiệu suất 11%) dưới chất rắn màu cam nhạt ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,18 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H), 8,04 (br. s., 2 H), 7,76 - 7,85 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=1,52 Hz, 2 H), 7,35 (br. s., 2 H), 5,63 (br. s., 2 H), 4,13 (br. s., 4 H), 4,01 (t, *J*=6,34 Hz, 4 H), 3,55 (t, *J*=4,56 Hz, 8 H), 2,27 - 2,42 (m, 12 H), 1,86 (t, *J*=6,72 Hz, 4 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,53 phút, $[M+H]^+$ = 701,4623

Bước 3: (*E*)-4,4'-(But-2-en-1,4-diylbis(azanediyl))bis(3-amino-5-(3-morpholinopropoxy)benzamit) dihydroclorua



Thiếc (II) clorua (40,6mg, 0,214mmol) trong HCl đặc trong nước (892µl, 10,7mmol) được bổ sung (*E*)-4,4'-(but-2-en-1,4-diylbis(azanediyl))bis(3-(3-morpholinopropoxy)-5-nitrobenzamit) (15mg, 0,021mmol). Sau 20 phút, phản ứng được để lạnh trong tủ lạnh và sau 15 phút chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (12mg, 0,017mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (br. s., 2 H), 7,99 (br. s., 2 H), 7,41 (br. s., 2 H), 7,05 (s, 2 H), 6,91 (br. s., 2 H), 5,94 (br. s., 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 8 H), 3,78 – 3,88 (m, 8 H), 3,48 (d, *J*=12,17 Hz, 4 H), 3,35 - 3,43 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,21 (br. s., 4 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,34 phút, $[M/2+H]^+$ = 321,3990

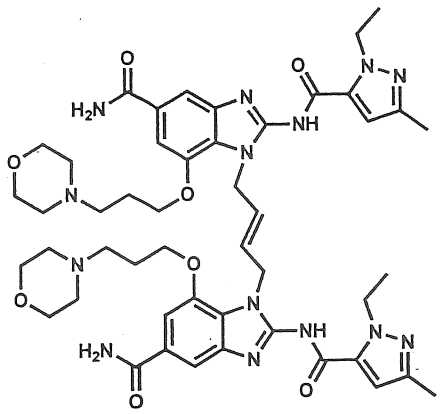
Bước 4: (*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(2-amino-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) dihydrobromua



Dung dịch chứa (*E*)-4,4'-(but-2-en-1,4-diylbis(azanediyl))bis(3-amino-5-(3-morpholinopropoxy)benzamit) dihydroclorua (102mg, 0,143mmol) trong nước (1,4ml) được bổ sung xyanogen bromua (136mg, 1,29mmol). Sau 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào axetonitril (~100ml), và chất rắn màu trắng tạo

thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (76mg, 0,09mmol, hiệu suất 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,21 (br. s., 2 H), 11,16 (br. s., 2 H), 8,88 (br. s., 2 H), 8,13 (br. s., 2 H), 7,55 (s, 2 H), 7,50 (br. s., 2 H), 7,42 (s, 2 H), 5,71 (br. s., 2 H), 4,91 (br. s., 4 H), 4,13 (br. s., 4 H), 3,97 (br. s., 4 H), 3,82 (br. s., 4 H), 3,29 – 3,40 (m, 4 H), 3,17 (br. s., 4 H), 2,99 - 3,09 (m, 4 H) 2,08 (br. s., 4 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,28 phút, $[M+H]^+$ = 691,6058

Bước 5: (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imid-azol-5-carboxamit)

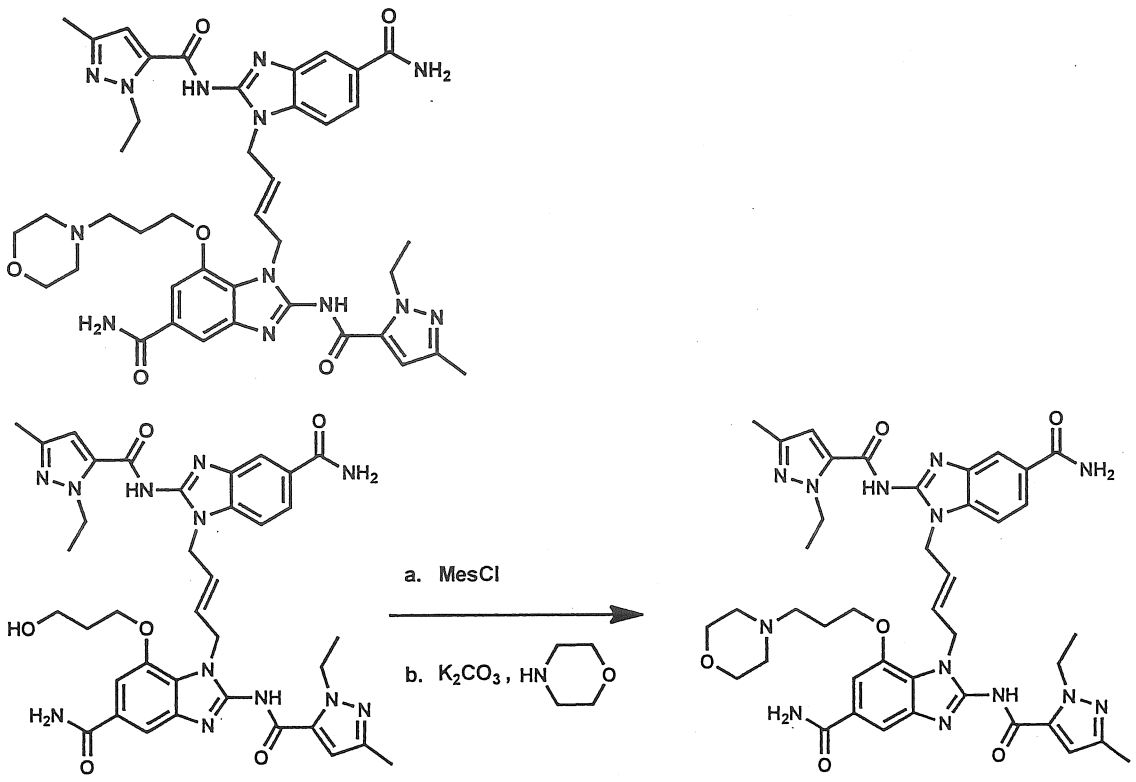


Dung dịch chứa axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (133mg, 0,862mmol), HATU (328mg, 0,862mmol) và HOBt (66,0mg, 0,431mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1150µl) được bổ sung huyền phù chứa (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-amino-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), dihydrobromua (209mg, 0,245mmol) và TEA (240µl, 1,724mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (4598µl). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô đến khô cạn dưới dòng nitơ. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol và được nạp khô trên silica gel để tinh chế bằng ISCO-Rf, 40g, 0%-50% metanol, DCM. Các phân đoạn mong muốn được cô đến khô cạn để thu được (E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imid-azol-5-carboxamit) (112mg, 0,115mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (br. s., 2 H), 7,98 (br. s., 2 H), 7,66 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,36 (br. s., 2 H), 7,25 (s, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 5,82 (br. s., 2 H), 4,92 (br. s., 4 H), 4,57 (q, *J*=7,10 Hz, 4 H), 3,85 (t, *J*=5,96 Hz, 4 H), 3,45 (t, *J*=4,18 Hz, 8 H), 2,09 - 2,24 (m, 18 H), 1,54 (t, *J*=6,72 Hz, 4 H),

1,32 (t, *J*=7,10 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,65 phút, $[M+H]^+$ = 963,938

Ví dụ 13

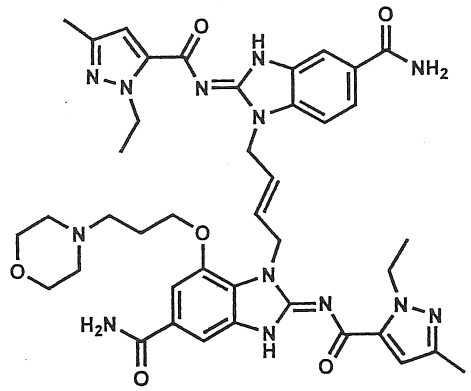
(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



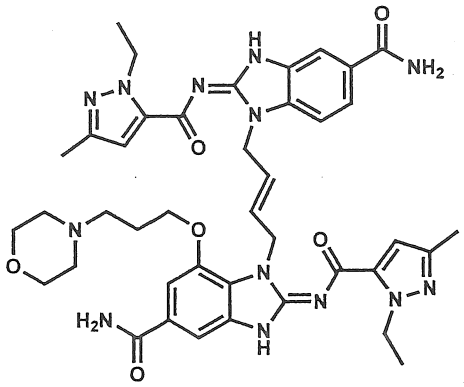
Bước 1: (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxy-propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (17mg, 0,023mmol) trong THF (3ml) được bổ sung trietylamin (9,5µl, 0,068mmol). Sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, metansulfonyl clorua (2,1µl, 0,027mmol) được bổ sung. Sau 2 giờ, LCMS cho thấy sự có mặt của (*E*)-3-((5-Carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl metansulfonat, và hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,80 phút, $[M+H]^+$ = 751,6010.

Bước 2: Dung dịch chứa (*E*)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl metansulfonat (18mg, 0,022mmol) trong THF (5ml) được bổ sung morpholin (9,5µl, 0,11mmol) và K_2CO_3 (9,0mg, 0,065mmol). Sau 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được gia nhiệt đến 45°C trong 2 giờ và tiếp đó được cô. Phần cặn được tinh chế bằng silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (7mg, 9µmol, hiệu suất 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,99 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,92 - 6,05 (m, 1 H), 5,73 - 5,88 (m, 1 H), 4,51 - 4,71 (m, 4 H), 4,00 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 8 H), 2,27 - 2,46 (m, 6 H), 2,22 (d, *J*=10,39 Hz, 6 H), 1,83 (dt, *J*=14,19, 6,84 Hz, 2 H), 1,26 - 1,44 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,73 phút, $[M/2+H]^+$ = 410,9876

Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

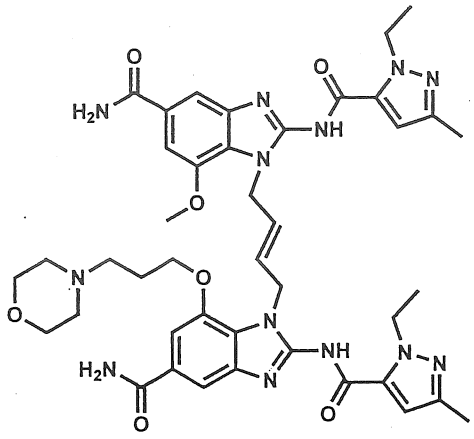


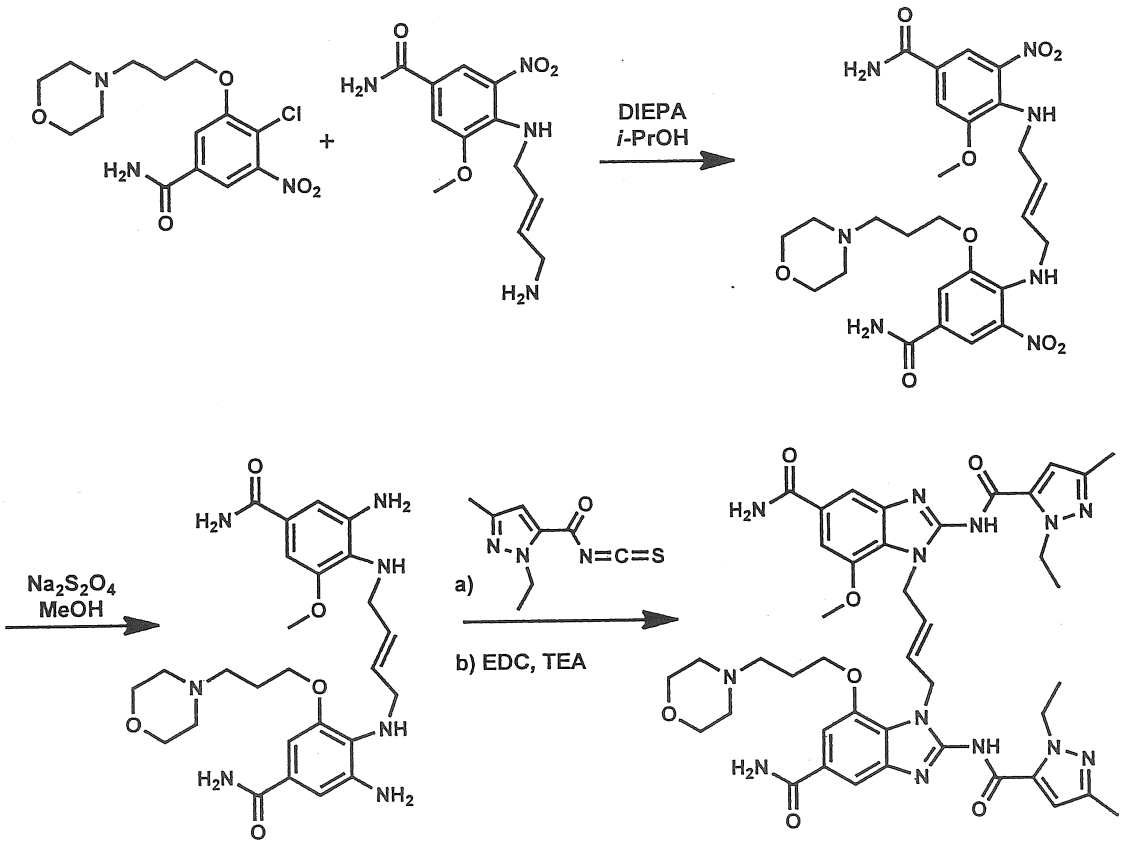
hoặc (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



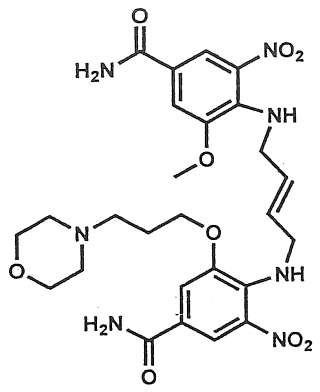
Ví dụ 14

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit tris hydroclorua



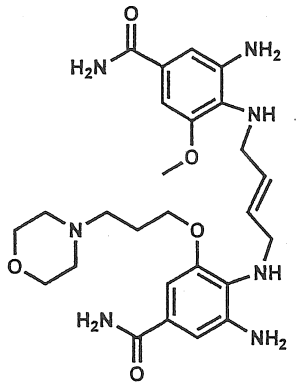


Bước 1: (*E*)-4-((4-((4-Carbamoyl-2-(3-morpholinopropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit



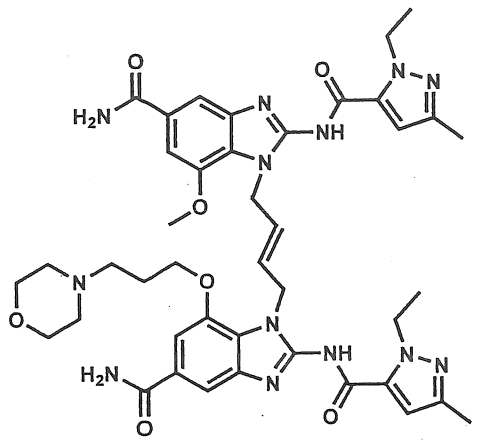
(E)-4-((4-aminobut-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit, hydroclorua (1,7g, 5,37mmol), 4-clo-3-(3-morpholinopropoxy)-5-nitrobenzamit (1,655g, 4,81mmol) *i*-PrOH(15ml) và DIPEA (2,94ml, 16,85mmol) được chia vào 2 lọ dung tích 24ml, tiếp đó các lọ được đậy nắp được gia nhiệt đến 120°C trong 42 giờ. Chất rắn được phân tách bằng cách lọc, được rửa giải bằng *i*-PrOH (2 x 3ml) để thu được (*E*)- 4-((4-((4-carbamoyl-2-(3-morpholinopropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit (1,95g, 2,79mmol, hiệu suất 51,9%) dưới dạng chất rắn màu đỏ gạch. LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,60 phút, $[M+H]^+$ =588,2

Bước 2: (*E*)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-morpholinopropoxy)phenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-metoxybenzamit



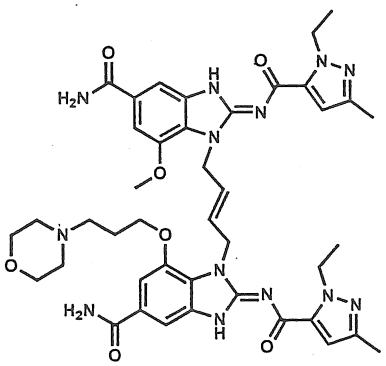
(*E*)-4-((4-((4-carbamoyl-2-(3-morpholinopropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit (4,6g, 6,65mmol) trong MeOH (83,0ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung natri hydrosulfit (19,08g, 93,0mmol) trong nước (70ml). Sau 15 phút, Natri bicarbonat rắn (24 gram) được bổ sung. Sau 10 phút, phản ứng được lọc, và chất rắn được rửa giải bằng MeOH (4 X 20ml). Phần dịch lọc được kết hợp được cô trên Xelit, và được tinh chế bằng cách nạp khô trên silica gel (cột 80g Gold), rửa giải bằng 2 – 40% (10:1 MeOH: nước NH_4OH) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,81g, 3,26mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng màng màu vàng đậm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (br. s., 2 H), 6,99 (br. s., 2 H), 6,85 (dd, *J*=5,07, 1,77 Hz, 2 H), 6,78 (dd, *J*=4,31, 1,77 Hz, 2 H), 5,63 - 5,72 (m, 2 H), 4,66 (d, *J*=8,11 Hz, 4 H), 3,96 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,60 (m, 6 H), 3,17 (br. s., 4 H), 2,43 (t, *J*=7,10 Hz, 2 H), 2,35 (br. s., 4 H), 1,87 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,37 phút, $[M+H]^+$ = 528,4

Bước 3: (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit tris hydroclorua

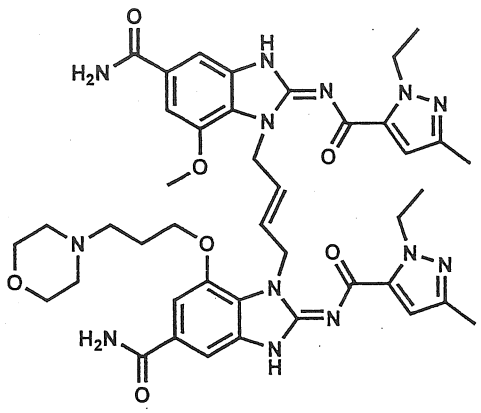


(*E*)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-morpholinopropoxy)phenyl)amino)-but-2-en-1-yl)amino)-5-metoxybenzamit (368mg, 0,697mmol) trong DMF (6,97ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 0,4M 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl isothioxyanat trong dioxan (2,0ml, 0,80mmol). Sau ~10 phút, phần 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl isothioxyanat 0,4M khác trong dioxan (0,5ml, 0,20mmol) được bổ sung, sau khoảng 15 phút bổ sung phần cuối (0,5ml, 0,20mmol). Sau tổng 35 phút thời gian phản ứng, EDC (334mg, 1,74mmol) được bổ sungm tiếp đó bổ sung trietylamin (0,486ml, 3,49mmol). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm (~14 giờ). Phản ứng được dập tắt bằng nước: dung dịch nước bão hòa NH_4Cl theo tỷ lệ 3:1 (40ml) và được chiết bằng cloform: etanol theo tỷ lệ 3:1 (2 X 40ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20ml), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng silica gel (cột 40g Gold), rửa giải bằng 2 – 40% (10:1 MeOH: aq NH_4OH) trong DCM để tạo ra vật liệu tinh khiết dưới dạng bazơ tự do. Sản phẩm này được hòa tan từng phần trong MeOH và được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (0,35ml, 1,40mmol), tiếp đó được cô. Phần cặn được hấp phụ trong MeCN-nước và được làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (403,6mg, 0,421mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,70 (dd, *J*=2,66, 1,14 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H), 6,72 (d, *J*=3,04 Hz, 2 H), 5,79 - 6,12 (m, 2 H), 5,19 (dd, *J*=11,03, 5,45 Hz, 4 H), 4,61 - 4,81 (m, 4 H), 4,00 - 4,25 (m, 4 H), 3,79 - 3,96 (m, 5 H), 3,45(d, *J*=12,42 Hz, 2 H), 3,28 – 3,36 (m, 2 H), 3,14 (td, *J*=12,23, 3,68 Hz, 2 H), 2,28 (s, 6 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 1,46 (td, *J*=7,10, 3,80 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,68 phút, $[M+H]^+$ = 850,6. Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit tris hydroclorua

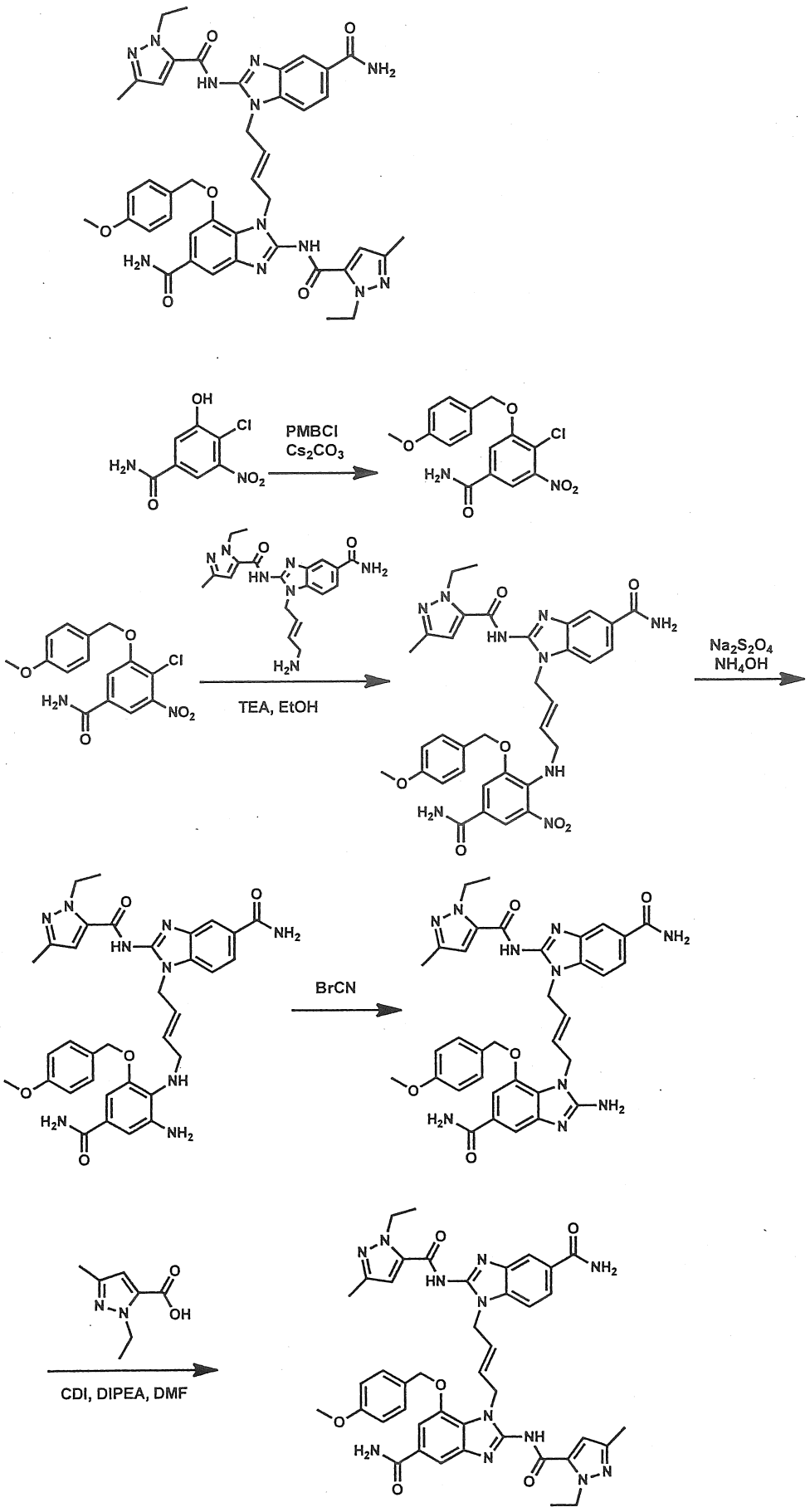


hoặc (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit tris hydroclorua

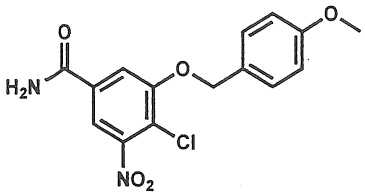


Ví dụ 15

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxybenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

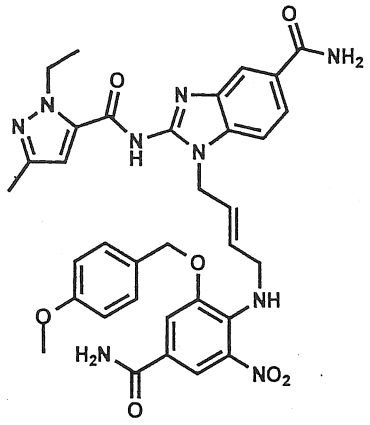


Bước 1: 4-clo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-nitrobenzamit



4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (942mg, 4,35mmol) được hòa tan trong DMF (7ml), Cs_2CO_3 (1,559g, 4,78mmol) được bổ sung, tiếp đó 4-metoxybenzyl clorua (0,622ml, 4,57mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước (15ml) được bổ sung nhỏ giọt đồng thời khuấy mạnh và chất rắn tạo thành được khuấy trong 5 phút, được thu gom bằng cách lọc và được rửa giải bằng nước để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,26g, 3,74mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ (ppm) 7,80 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,13 (br. s., 1H), 5,82 (br. s., 1H), 5,25 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,03, $[M+H]^+$ = 337,1.

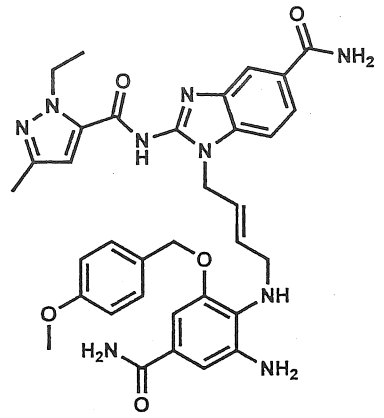
Bước 2: (E)-1-(4-((4-carbamoyl-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Hỗn hợp chứa (E)-1-(4-aminobut-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, Hydroclorua (1,543g, 3,69mmol, chất trung gian 6) và TEA (1,871ml, 13,42mmol) được khuấy trong EtOH (7ml) trong 5 phút được bổ sung 4-clo-3-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-nitrobenzamit (1,13g, 3,36mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lọ vi sóng bịt kín ở nhiệt độ 120°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng DCM (50ml) và nước (50ml) và phần cặn màu tối xuất hiện. Các lớp được phân tách và phần cặn được kết hợp

với chất hữu cơ và được cô. Hỗn hợp thô được bổ sung MeOH 10% trong DCM và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa giải bằng DCM. Phần lọc được cô được bổ sung lại 10% MeOH trong DCM và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa giải bằng DCM. 2 mẻ chất rắn được kết hợp để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (559mg, 0,82mmol, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ (ppm) 12,86 (br. s., 1H), 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,93-8,05 (m, 3H), 7,86 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,65-5,75 (m, 1H), 5,49-5,58 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,75 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,58 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,98, $[M+H]^+$ = 682,5.

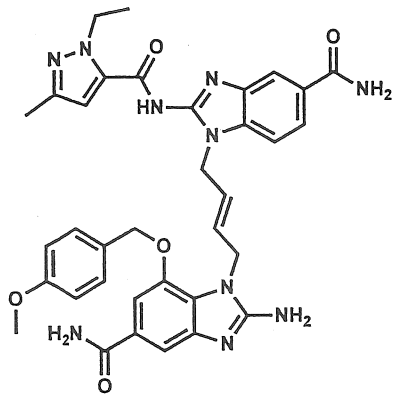
Bước 3: (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-((4-metoxybenzyl)oxy)phenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



(E)-1-(4-((4-carbamoyl-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (557mg, 0,817mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung amoni hydroxit (1,136ml, 8,17mmol), tiếp đó bổ sung nhỏ giọt natri hydrosulfit (837mg, 4,09mmol) trong nước (5ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, chất rắn hữu cơ được kết hợp được rửa bằng NH_4Cl bão hòa và nước muối và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (335mg, 0,51mmol, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ (ppm) 12,85 (br. s., 1H), 8,00 (s, 2H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,36 (br. s., 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,03 (br. s., 1H), 6,83-6,91 (m, 4H), 6,64 (s, 1H),

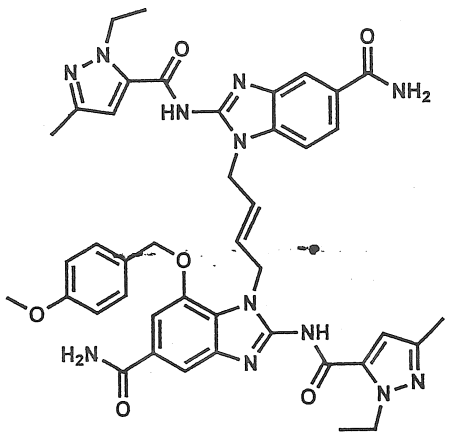
5,75-5,84 (m, 1H), 5,64-5,73 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,78 (d, J=5,1 Hz, 2H), 4,69 (br. s., 2H), 4,59 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (br. m., 2H), 2,17 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,76, $[M+H]^+$ = 652,5.

Bước 4: (E)-2-amino-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-((4-metoxybenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydrobromua



Huyền phù chứa (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-((4-metoxy-benzyl)oxy)phenyl)amino)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo-[d]imidazol-5-carboxamit (333mg, 0,460mmol) trong MeOH (3ml) được bổ sung xyanogen bromua (97mg, 0,920mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa giải bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (235mg, 0,28mmol, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ (ppm) 13,07 (br. s., 1H), 12,90 (s, 1H), 8,70 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,46 (br. s., 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,83-5,92 (m, 1H), 5,53-5,62 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,53 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,72, $[M+H]^+$ = 677,5.

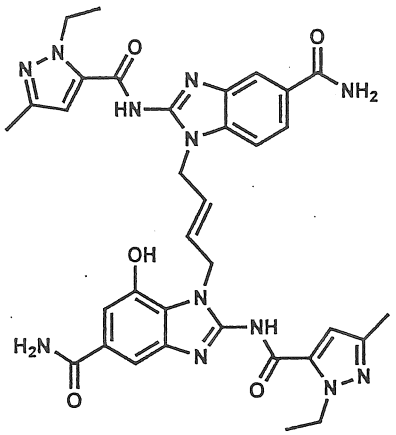
Bước 5: (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxybenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Dung dịch chứa 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (51,4mg, 0,333mmol) và CDI (63,1mg, 0,389mmol) trong DMF (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 60 °C trong 10 phút, tiếp đó (E)-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxybenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydrobromua (233mg, 0,278mmol) và DIPEA (0,194ml, 1,111mmol) được bổ sung. Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ, thêm CDI (20 mg) và axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (20 mg) được bổ sung và tiếp tục được gia nhiệt trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung các khoanh đá nhỏ đồng thời khuấy, nước (5ml) được bổ sung nhỏ giọt. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa giải bằng nước để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (225mg, 0,27mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ (ppm) 12,88 (br. s., 2H), 8,00 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,46 (br. s., 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,75 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 2H), 5,94 (m, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,85 (br. s., 2H), 4,78 (br. s., 2H), 4,53 (br. m., 4H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,22-1,33 (m, 6H); LCMS (Phương pháp F LCMS): Rt = 2,27 phút, $[M+H]^+$ = 813,9.

Ví dụ 16

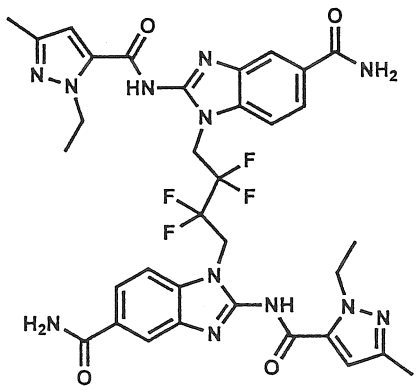
(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydroclorua

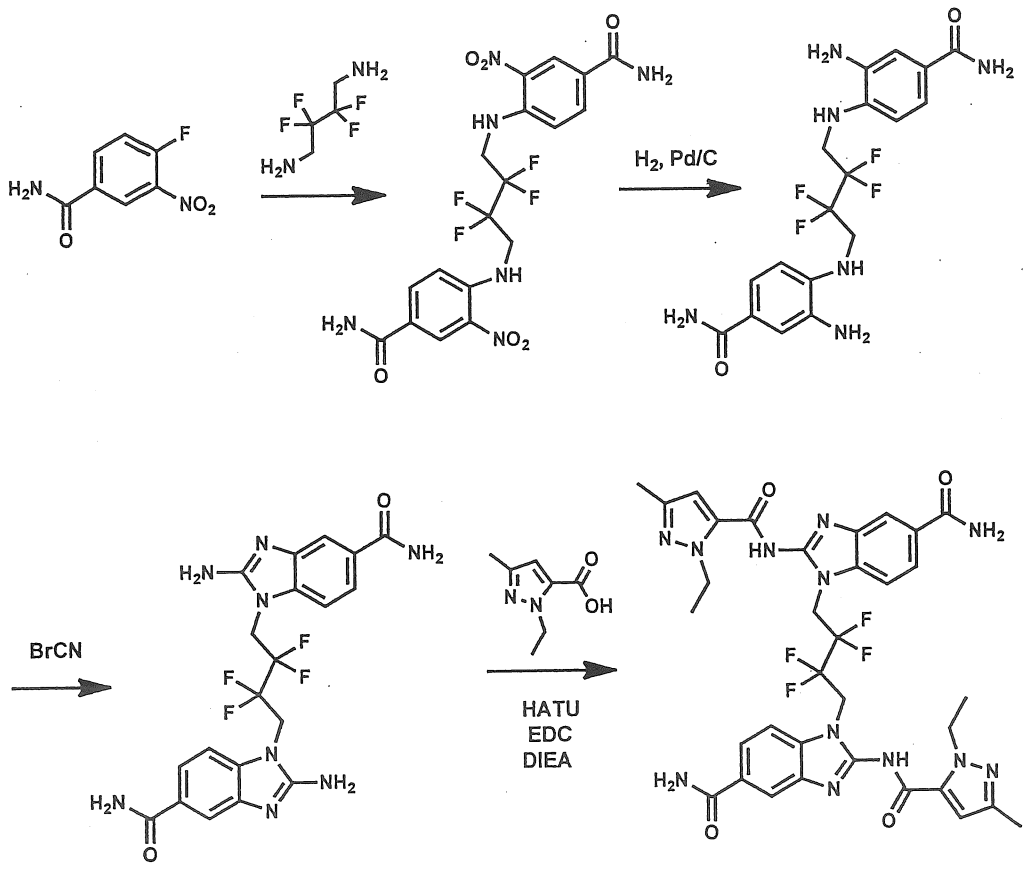


(*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]-imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-((4-metoxy-benzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (210mg, 0,258mmol) trong dioxan (2ml) được bổ sung HCl 4N trong dioxan (0,258ml, 1,03mmol). Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 18 giờ. Thêm HCl 4N trong dioxan (0,2ml) được bổ sung, và sau khi gia nhiệt thêm 5 giờ, phản ứng được làm nguội, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa giải bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (168mg, 0,219mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,01 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,29 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,08- 6,18 (m, 1 H), 5,89 - 5,99 (m, 1 H), 5,30 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 4,98-5,04 (m, 2 H), 4,65 (dq, *J*=14,6, 7,2 Hz, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,37 - 1,46 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp F LCMS): Rt = 1,73 phút, $[M+H]^+$ = 693,4.

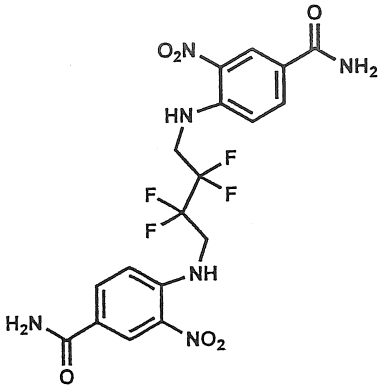
Ví dụ 17

1,1'-(2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)



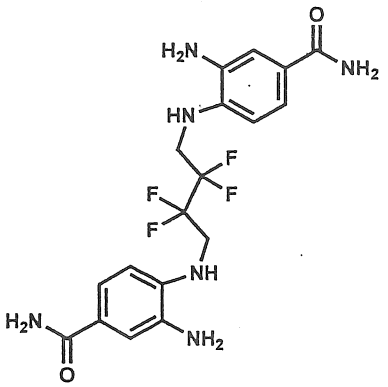


Bước 1: 4,4'-((2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit)



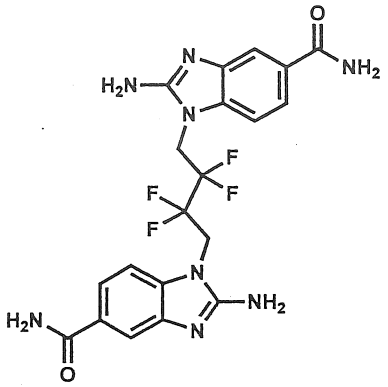
2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diamin (chất trung gian 4) (1,25g, 7,81mmol), và kali carbonat (3,24g, 23,4mmol) trong DMF (50ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 4-flo-3-nitrobenzamit (3,59g, 19,5mmol) trong 5 phút, và phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được nghiền thành bột với MeOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (600mg, 1,23mmol, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,367 phút, $[M+H]^+ = 489,0$

Bước 2: 4,4'-((2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(3-aminobenzamit)



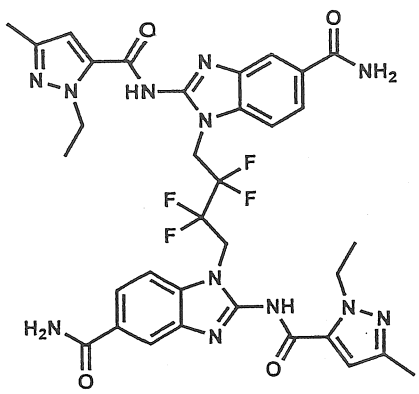
4,4'-((2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(3-nitrobenzamit) (1,15g, 2,36mmol) và Pd trên cacbon (0,251g, 2,36mmol) trong MeOH (100ml) được khuấy dưới H_2 ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Phản ứng được lọc, và phần lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (250mg, 0,584mmol, hiệu suất 25%). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,165 phút, $[M+H]^+$ = 429,1

Bước 3: 1,1'-(2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)



4,4'-((2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diyl)bis(azanediyl))bis(3-aminobenzamit) (20mg, 0,047mmol) trong MeOH (1ml) và nước (2ml) được bổ sung xyanogen bromua (29,7mg, 0,280mmol), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm. MeOH được loại bỏ *trong chân không* và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15mg, 0,031mmol, hiệu suất 67%). LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 0,629 phút, $[M+H]^+$ = 479,0

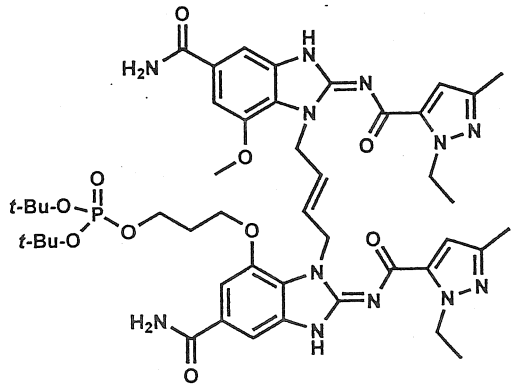
Bước 4: 1,1'-(2,2,3,3-Tetraflobutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)

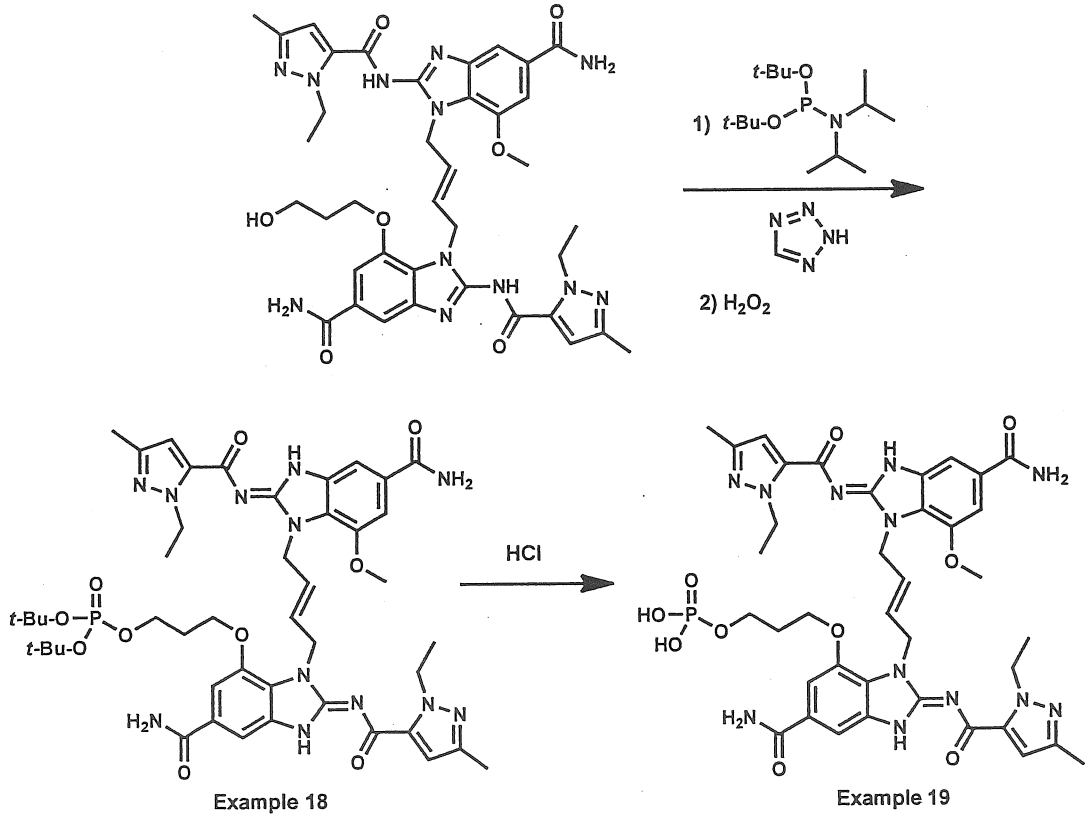


HATU (763mg, 2,01mmol) và 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (227mg, 1,47mmol) trong DMF (20ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung EDC (385mg, 2,01mmol), 1,1'-(2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (320mg, 0,667mmol) và DIEA (0,467ml, 2,68mmol) trong một lần. Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 12 giờ, được cô và được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8mg, 0,01mmol, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,05 (s, 2 H), 8,01 (d, J=8,6 Hz, 4 H), 7,81 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,53 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 5,32 (t, J=16,0 Hz, 4 H), 4,59 (dd, J=14,0, 6,9 Hz,4 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,367 phút, $[M+H]^+$ = 751,1

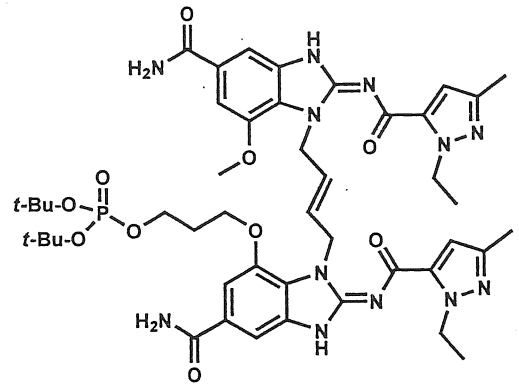
Ví dụ 18

Di-*tert*-butyl (3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl) phosphat





Di-*tert*-butyl (3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl) phosphat

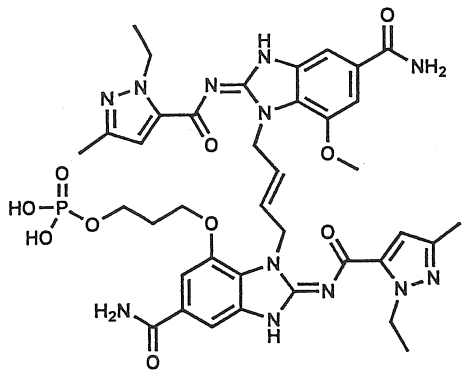


Huyền phù chứa (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (1,00g, 1,28mmol) và 0,45 M 2H-tetrazol trong axetonitril (14,2ml, 6,40mmol) trong DMF (5ml) được cô trong thiết bị bay hơi quay để loại bỏ axetonitril. Hỗn hợp không đồng nhất tạo thành trong DMF được làm lạnh xuống 0°C tiếp đó dung dịch chứa di-tert-butyl diisopropylphosphoramidit (1,617ml, 5,12mmol) trong 5ml DMF được bổ sung.

Ngay sau khi bổ sung, dung dịch trở thành đồng nhất nhưng lại trở thành không đồng nhất khi phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ. Nhiệt độ được làm thấp xuống 0°C và H_2O_2 (30%Wt trong nước, 2,62ml, 25,6mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 20 phút, thêm 10 đương lượng H_2O_2 được bổ sung và phản ứng được khuấy cho đến khi đồng nhất (30 phút). 2ml phần nước $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ (0,4M trong $NaHCO_3$, 2M trong $Na_2S_2O_3$) được bổ sung vào 200ml nước. Khi hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch này, chất kết tủa được tạo thành. Chất kết tủa tiếp đó được thu gom trên bộ lọc, được hòa tan trong 200ml THF, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,1g, 1,13mmol, hiệu suất 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,8 (s, 2 H), 10,2 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,65 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,51 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 5,83 (m, 2H), 4,91 (m, 4H), 4,52 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 18H, 1,27 (m, 6H); LCMS (Phương pháp I LCMS): Rt = 1,09 phút, $[M+H]^+$ = 973,3.

Ví dụ 19

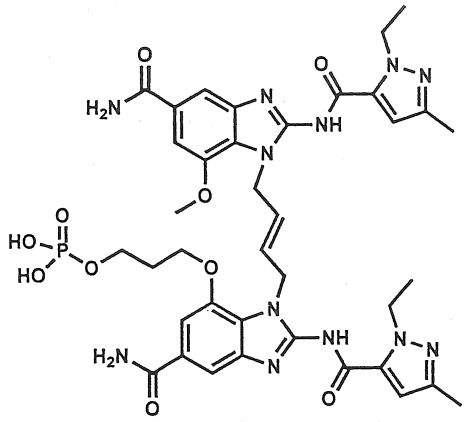
3-(((*Z*)-6-Carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat



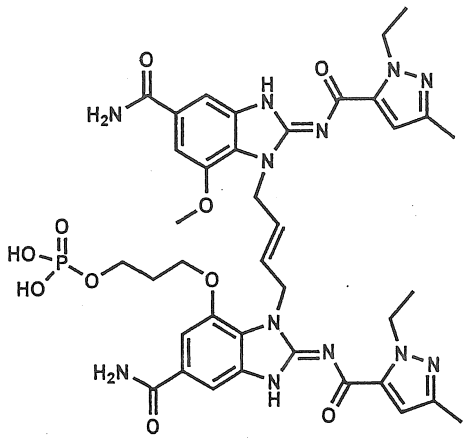
Di-*tert*-butyl (3-(((*Z*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*Z*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)-propyl) phosphat (18mg, 0,018mmol) được huyền phù trong dioxan (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HCl 4N trong dioxan (0,028ml, 0,11mmol). Một số

chất kết tủa được tạo thành ngay lập tức. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ và thêm HCl 4N trong dioxan (0,028ml, 0,11mmol) được bổ sung. Sau 2 giờ, phản ứng được đặt vào tủ lạnh, và sau 16 giờ, phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete. Hỗn hợp được điều chỉnh độ pH đến 2~3 bằng amoni hydroxit cô đặc. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15mg, 0,017mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (br s, 1H), 8,02 (br, d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J*=5,7 Hz, 2 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,34 (br. d, *J*=10,6 Hz, 2 H), 6,51 (d, *J*=12,8 Hz, 2 H), 5,74 - 5,89 (m, 2 H), 4,92 (br. dd, *J*=12,0, 4,9 Hz, 4 H), 4,50 (quin, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,10 (br. t, *J*=6,1 Hz, 2 H), 3,91 - 3,94 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,10 (d, *J*=3,1 Hz, 6 H), 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 1,22 - 1,28 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp I LCMS): Rt = 0,68 phút, $[M+H]^+$ = 861,2

Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như (E)-3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat

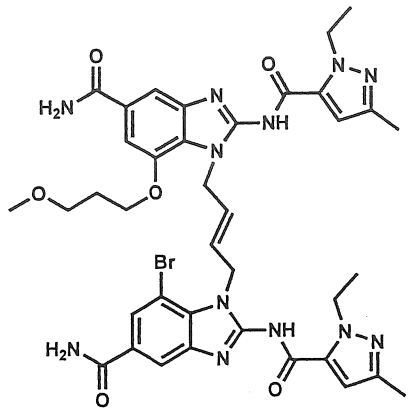


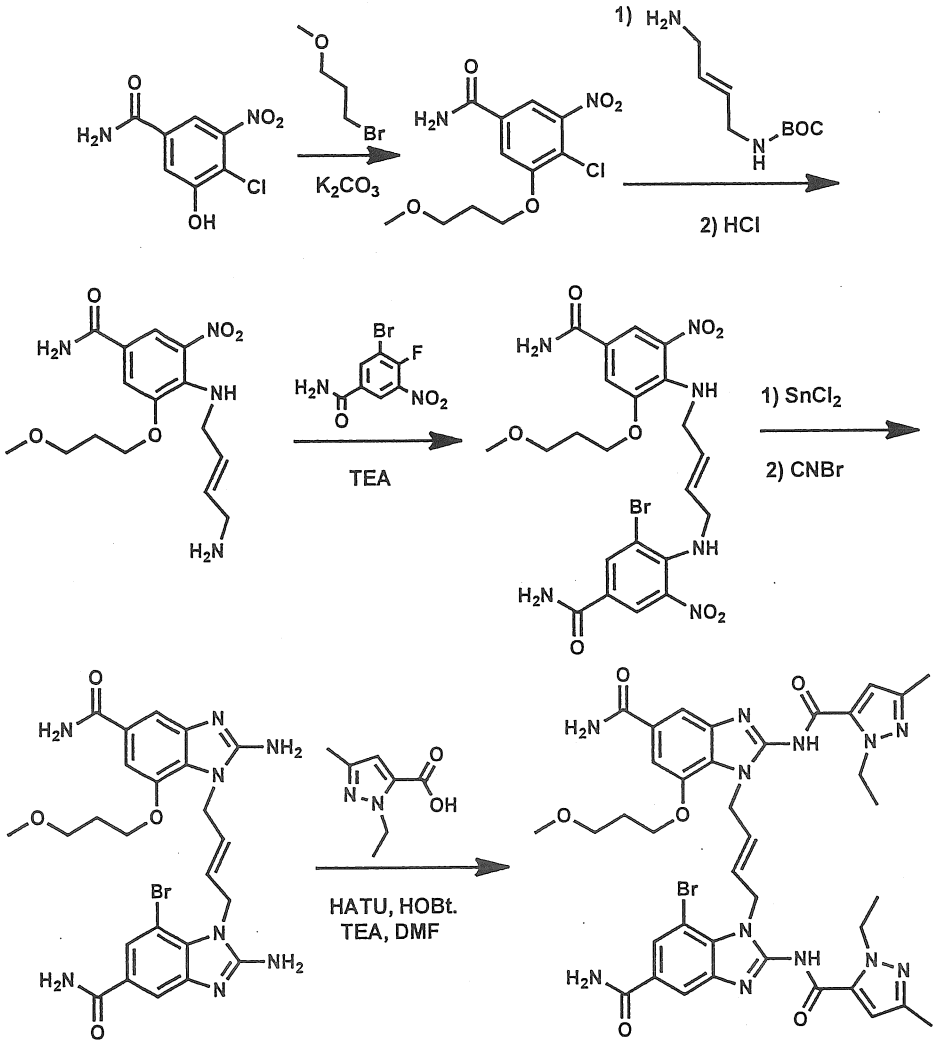
hoặc 3-(((*E*)-6-carbamoyl-3-((*E*)-4-((*E*)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat



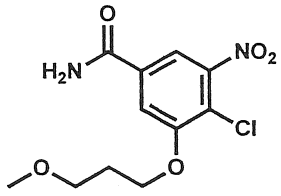
Ví dụ 20

Bước 8: (*E*)-7-Brom-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



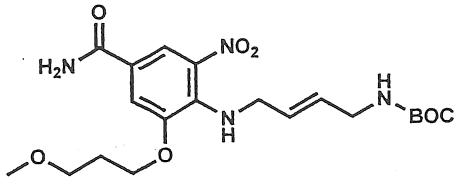


Bước 1: 4-Clo-3-(3-metoxypropoxy)-5-nitrobenzamit



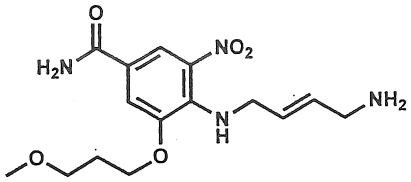
Huyền phù chứa 4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (1,00g, 4,62mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung 1-brom-3-metoxypropan (1,06g, 6,93mmol) và K_2CO_3 (1,91mg, 13,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong ống bịt kín. Sau 3 giờ, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Chất kết tủa màng vàng nhạt tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,1g, 3,8mmol, hiệu suất 83%). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,84 phút, $[M+H]^+ = 289,0$

Bước 2: (*E*)-*tert*-Butyl (4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxypropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat



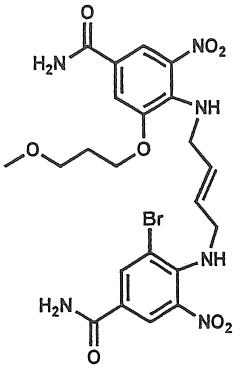
Huyền phù chứa 4-clo-3-metoxy-5-nitrobenzamit (1,50g, 6,50mmol) trong EtOH (25ml) được bổ sung (*E*)-*tert*-butyl (4-aminobut-2-en-1-yl)carbamat (1,45g, 7,81mmol) và DIEA (3,41ml, 19,5mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong ống bịt kín qua đêm và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa màu cam tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,1g, 5,5mmol, hiệu suất 85%). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,96 phút, $[M+H]^+$ = 439,2

Bước 3: (*E*)-4-((4-Aminobut-2-en-1-yl)amino)-3-(3-metoxypropoxy)-5-nitrobenzamit dihydroclorua



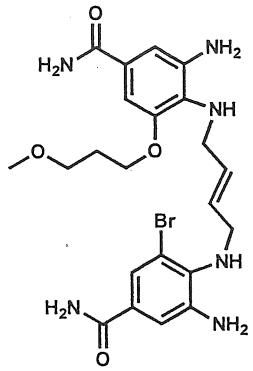
(*E*)-*tert*-butyl (4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxypropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)carbamat (1,43g, 3,26mmol) trong dioxan (10ml) được bổ sung HCl 4N trong dioxan (12,2ml, 48,9mmol). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được cô, và phần cặn được nghiền thành bột với dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,3g, 3,1mmol, hiệu suất 96%). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,52 phút, $[M+H]^+$ = 339,2

Bước 4: (*E*)-3-Brom-4-((4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxypropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-nitrobenzamit



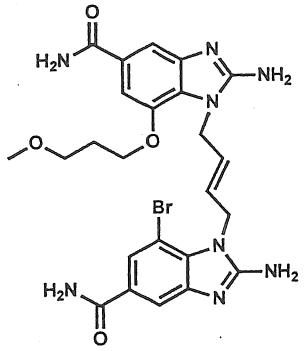
Dung dịch chứa (*E*)-4-((4-aminobut-2-en-1-yl)amino)-3-(3-metoxypropoxy)-5-nitrobenzamit dihydroclorua (361mg, 0,878mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 3-brom-4-flo-5-nitrobenzamit (220mg, 0,836mmol) và TEA (0,47ml, 3,4mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, nước (20ml) được bổ sung, và chất rắn màu nâu nhạt tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (475mg, 0,719mmol, hiệu suất 86%). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,91 phút, $[M+H]^+$ = 583,2

Bước 5: (*E*)-3-Amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-metoxypropoxy)phenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-brombenzamit



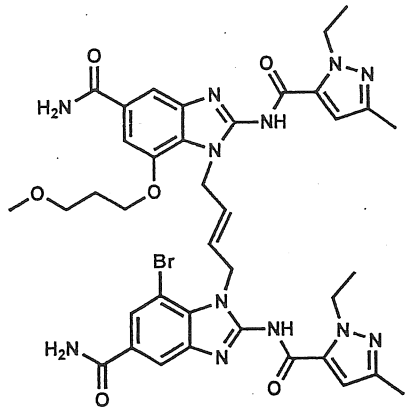
Dung dịch chứa (*E*)-3-brom-4-((4-((4-carbamoyl-2-(3-metoxypropoxy)-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-nitrobenzamit (400mg, 0,585mmol) trong nước HCl 12M cô đặc (5ml, 60mmol) được bổ sung thiếc (II) clorua (665mg, 3,51mmol). Sau 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, nước NaOH 6N được bổ sung để trung hòa phản ứng, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (150mg, 0,288mmol, hiệu suất 49%). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,55 phút, $[M+H]^+$ = 521,2

Bước 6: (*E*)-2-Amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-brom-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Dung dịch chứa (*E*)-3-amino-4-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-metoxypropoxy)phenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-brombenzamit (150mg, 0,288mmol) trong MeOH (3ml) và DMSO (1ml) được bổ sung xyanogen bromua (183mg, 1,73mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trong quá trình đó chất rắn được kết tủa. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất thô nêu ở tiêu đề (120mg, 0,210mmol, hiệu suất 73%). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,47 phút, $[M+H]^+$ = 573,2

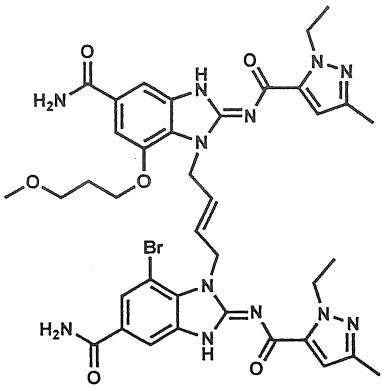
Bước 8: (*E*)-7-Brom-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



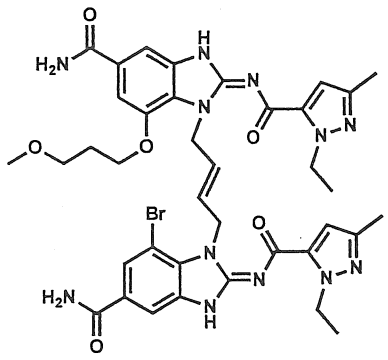
Axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (97mg, 0,63mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung HATU (240mg, 0,630mmol) và HOBt (48mg, 0,32mmol). Sau 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, TEA (0,18ml, 1,3mmol) được bổ sung, tiếp đó (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-brom-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (120mg, 0,210mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy qua đêm, nước (5ml) được bổ sung, và chất kết tủa màu vàng nhạt tạo thành được

thu gom bằng cách lọc. Vật liệu thô này được tinh chế bằng silica gel (cột Isco Rf 25g, rửa giải bằng 0 -20% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (45mg, 0,050mmol, hiệu suất 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,06 (br. s., 1 H), 12,83 (br. s., 1 H), 8,07 (br. s., 1 H), 8,00 (d, *J*=8,62 Hz, 2 H), 7,88 - 7,96 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 (br. s., 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 6,49 - 6,59 (m, 2 H), 5,70 - 5,92 (m, 2 H), 5,09 (br. s., 2 H), 4,93 (br. s., 2 H), 4,44 - 4,60 (m, 4 H), 4,03 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,11 (d, *J*=12,17 Hz, 6 H), 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 1,27 (q, *J*=7,10 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,96 phút, $[M/2+H]^+$ = 422,1.

Hợp chất được điều chế bằng quá trình nêu trên có thể tồn tại ở dạng đồng phân hoặc dạng chất hỗn biến, ví dụ, như (E)-7-brom-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-metoxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

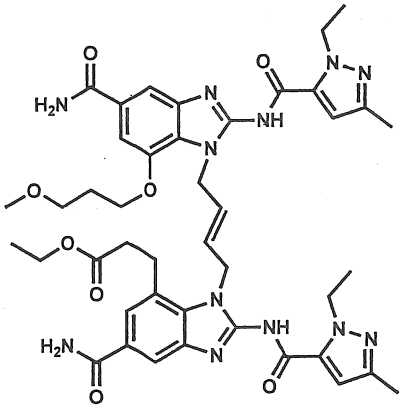


hoặc (Z)-7-brom-1-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-metoxypropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 21

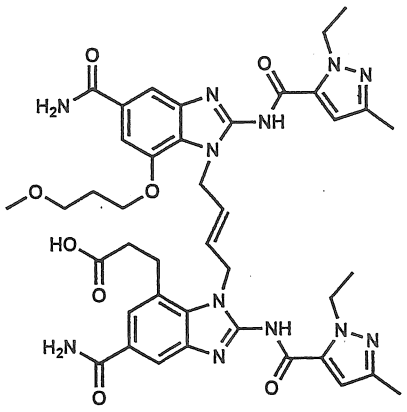
Bước 9: Etyl (*E*)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)propanoat



Hỗn hợp chứa (E)-7-brom-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (50mg, 0,059mmol), Pd(amphos)Cl_2 (20mg, 0,028mmol) và (3-etoxy-3-oxopropyl)kẽm(II) bromua (1,5ml, 0,750mmol) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C. Sau 15 phút, phản ứng được làm nguội, được cô và vật liệu thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gilson HPLC (CH_3CN/H_2O 10 đến 60%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (20mg, 0,023mmol, hiệu suất 38,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,85 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J*=7,10 Hz, 2 H), 5,92 (d, *J*=15,72 Hz, 1 H), 5,61 - 5,77 (m, 1 H), 4,99 - 5,23 (m, 4 H), 4,50 - 4,69 (m, 4 H), 4,08 (t, *J*=6,34 Hz, 2 H), 4,00 (q, *J*=7,18 Hz, 2 H), 3,41 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,12 (t, *J*=7,86 Hz, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 1,85 (quin, *J*=6,27 Hz, 2 H), 1,24 - 1,47 (m, 9 H), 1,15 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,87 phút, $[M+H]^+$ = 865,2

Ví dụ 22

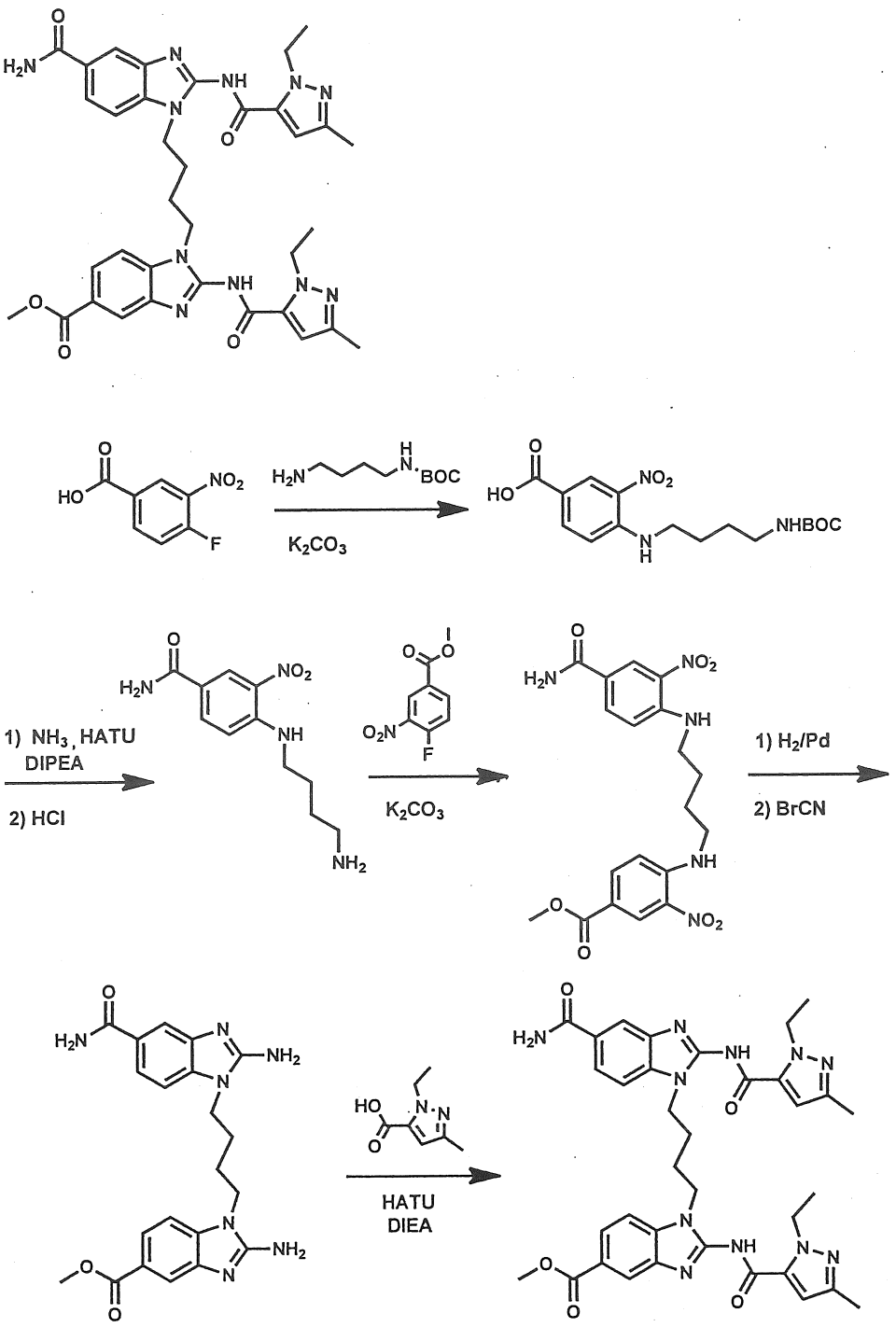
Bước 10: Axit etyl (*E*)-3-(5-Carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)propanoic



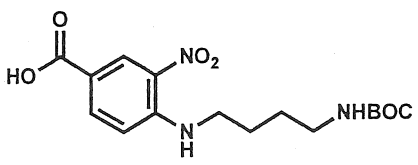
(*E*)-etyl 3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)propanoat (15mg, 0,014mmol, ví dụ 21) trong THF (0,3ml) được bổ sung nước LiOH 1M (0,042ml, 0,042mmol) trong nước (0,3ml). Sau 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, THF được loại bỏ *trong chân không* , và nước HCl 5N được bổ sung để trung hòa phản ứng. Chất rắn màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc, và vật liệu thô này được tinh chế bằng HPLC (Gilson, cột Sunfire C18 OBD 30 x 100mm, gradient 10-60% axetonitril (0,1%TFA)/nước (0,1%TFA) và tốc độ dòng 30ml/phút, thời gian gradient:15 phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,4mg, 3 µmol, hiệu suất 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,86 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J*=3,55, 1,27 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J*=5,83 Hz, 2 H), 5,92 (d, *J*=15,46 Hz, 1 H), 5,69 (d, *J*=15,46 Hz, 1 H), 5,12 (br. s., 2 H), 5,06 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 4,60 (dq, *J*=14,61, 7,21 Hz, 4 H), 4,09 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H), 3,42 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 2,56 - 2,65 (m, 2 H), 2,21 (d, *J*=4,82 Hz, 6 H), 1,86 (t, *J*=6,21 Hz, 2 H), 1,35 (dt, *J*=12,42, 7,10 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,90 phút, $[M+H]^+$ = 838,0

Ví dụ 23

Muối axit metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat, bis triffloaxetic

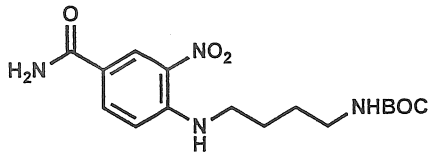


Bước 1: Axit 4-((4-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)butyl)amino)-3-nitrobenzoic hydroclorua



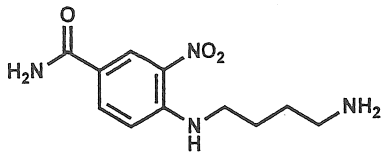
Tert-butyl (4-aminobutyl)carbamat (4,00g, 21,3mmol) và kali carbonat (8,81g, 63,7mmol) trong DMSO (70,8ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung axit 4-flo-3-nitrobenzoic (3,93g, 21,3mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 18 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Hỗn hợp được khuấy mạnh và được điều chỉnh cẩn thận đến độ pH = 5 bằng HCl. Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô để thu được hợp chất thô nêu ở tiêu đề (11,86g, 21,3mmol, hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn không định hình màu vàng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (br. s., 1 H), 8,63 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 8,50 - 8,60 (m, 1 H), 7,97 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 6,88 (br. s., 1 H), 3,44 (q, *J*=6,57 Hz, 2 H), 3,38 (br. s., 1 H), 2,98 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H), 1,61 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,91 phút, $[M+H]^+$ = 354,1

Bước 2: *tert*-Butyl (4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)carbamat



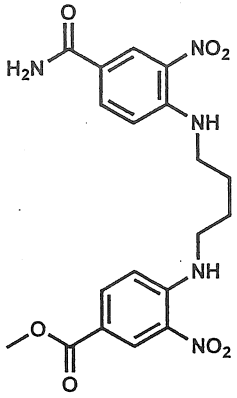
4-((4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butyl)amino)-3-nitrobenzoic axit hydroclorua (10,7g, 27,4mmol) và HATU (12,5g, 32,9mmol) trong DCM (91ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DIEA (10,5ml, 60,3mmol), tiếp đó được bổ sung amoni 7M trong MeOH (7,83ml, 54,8mmol). Sau 3 giờ, chất rắn màu vàng tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,52g, 21,8mmol, hiệu suất 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J*=4,04, 1,26 Hz, 1 H), 8,13 (dd, *J*=8,34, 1,26 Hz, 1 H), 7,31 (br. s., 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 3,39 - 3,46 (m, 2 H), 3,36 (br. s., 1 H), 2,97 (q, *J*=6,57 Hz, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,84 phút, $[M+H]^+$ = 353,1

Bước 3: 4-((4-Aminobutyl)amino)-3-nitrobenzamit dihydroclorua



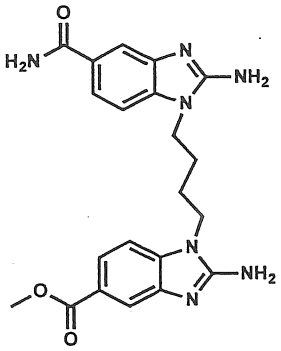
Tert-butyl (4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)carbamat (4,42g, 12,6mmol) trong dioxan (126ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HCl 4M trong dioxan (62,8ml, 251mmol). Sau 24 giờ, phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,08g, 11,9mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,78 (dd, *J*=4,42, 1,39 Hz, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H), 8,55 (dd, *J*=8,34, 1,52 Hz, 1 H), 8,03 (dd, *J*=9,09, 2,02 Hz, 2 H), 7,90 (br. s., 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 3,46 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H), 2,78 - 2,91 (m, 2 H), 1,67 (br. s., 4 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,40 phút, $[M+H]^+$ = 253,0

Bước 4: Metyl 4-((4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)amino)-3-nitrobenzoat



Huyền phù chứa 4-((4-aminobutyl)amino)-3-nitrobenzamit dihydroclorua (1,84g, 5,66mmol) và K_2CO_3 (2,346g, 16,97mmol) trong DMSO (11,32ml) ở nhiệt độ 23°C được bổ sung metyl 4-flo-3-nitrobenzoat (1,13g, 5,66mmol). Sau 30 phút, chất kết tủa màu vàng sáng được tạo thành. Phản ứng được pha loãng bằng nước (25ml), và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,1g, 5,6mmol, hiệu suất 99%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (d, *J*=2,28 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J*=2,28 Hz, 2 H), 8,42 (t, *J*=5,70 Hz, 1 H), 7,93 – 8,03 (m, 3 H), 7,30 (br. s., 1 H), 7,17 (d, *J*=9,38 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=9,12 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,48 (d, *J*=6,08 Hz, 4 H), 1,73 (br. s., 4 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,97 phút, $[M+H]^+$ = 432,2

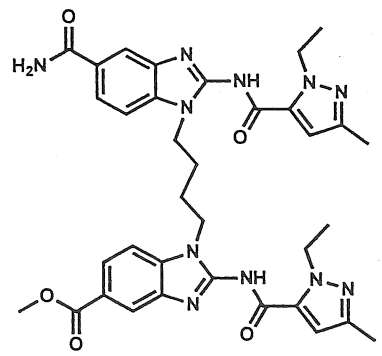
Bước 5: Metyl 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat dihydrobromua



Metyl 4-((4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)amino)-3-nitrobenzoat (3,18g, 7,37mmol) và Pd/C 10% (1,2g, 1,128mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung NMP (35ml). Bình thót cổ được tạo chân không và được nạp nitơ, tiếp đó được tạo chân không một lần nữa và được nạp 1 atm H_2 bằng bóng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ, tiếp đó được lọc qua Xelit ẩm. Phần lọc được làm lạnh xuống RT và được xử lý bằng xyanic bromua (2,95ml, 14,7mmol). Sau 2 giờ, phản ứng được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (120ml) đồng thời khuấy mạnh. Chất rắn màu xám tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,91g, 5,90mmol, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (br. s., 2 H), 8,91 (br. s., 2 H), 8,78 (s, 2 H), 8,08 (br. s., 1 H), 7,82 - 7,99 (m, 4 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,47 (br. s., 1 H), 4,13 – 4,28 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 1,74 – 1,84 (m, 4 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,49 phút, $[M+H]^+$ = 422,2

Ví dụ 23

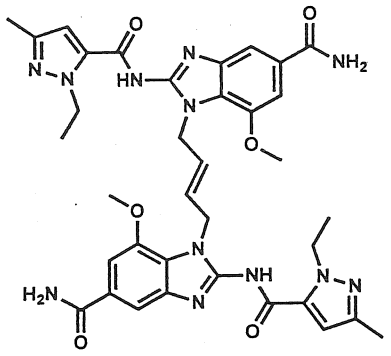
Bước 6: Muối axit metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat, bis triffloaxetic



Lọ vi sóng chứa axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (0,502g, 3,26mmol), HATU (1,27g, 3,34mmol) và DIEA (1,497ml, 8,57mmol) trong NMP (5,71ml) được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch khác chứa metyl 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat dihydrobromua (1,0g, 1,7mmol) được hòa tan trong lượng NMP tối thiểu được bổ sung, và lọ này được bịt kín và được vi sóng đến 140°C. Sau 30 phút, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước (~50ml). Chất rắn màu xám tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được hòa tan trong lượng tối thiểu DMSO và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột Luna C18 50x30mM 47ml/phút), rửa giải bằng 10 – 40% axetonitril trong nước (TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (400mg, 0,412mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (s, 1 H), 12,83 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,93 – 8,01 (m, 2 H), 7,84 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J*=17,68, 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (br. s., 1 H), 6,60 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H), 4,58 (q, *J*=6,74 Hz, 4 H), 4,22 – 4,34 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,82 – 1,94 (m, 4 H), 1,31 (t, *J*=6,82 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,86 phút, $[M+H]^+$ = 694,6

Ví dụ 24

(*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)



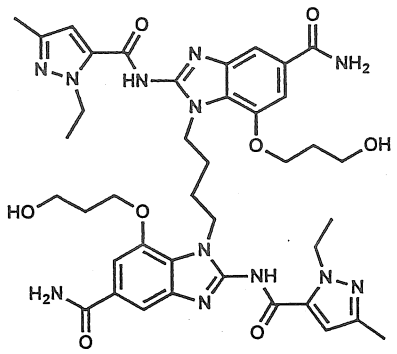
Ví dụ 24 có thể được điều chế theo phương pháp 1 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

Dung dịch chứa 1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (20mg, 0,052mmol) in 1,2-dicloetan (2,1ml) được khử khí bằng N_2 ở nhiệt độ 90°C (nhiệt là cần thiết để hòa tan) trong 5 phút, tiếp đó chất

xúc tác Zhan 1B (CAS 918870-76-5, 5,76mg, 7,84 µmol) được bổ sung. Sau khi gia nhiệt 18 giờ, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 ngày. Thêm 10mg chất xúc tác Zhan 1B được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt lại đến 90 °C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được làm nguội và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4mg, 5µmol, hiệu suất 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s, 2 H), 7,91 - 8,24 (m, 2 H), 7,64 (s, 2 H), 7,33 (s, 4 H), 6,53 (s, 2 H), 5,70 - 6,16 (m, 2 H), 4,91 (br. s., 4 H), 4,29 - 4,64 (m, 4 H), 3,77 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); LCMS (Phương pháp L LCMS): Rt = 0,85 phút, $[M+H]^+$ = 737,5.

Ví dụ 25

1,1'-(Butan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), dihydroclorua

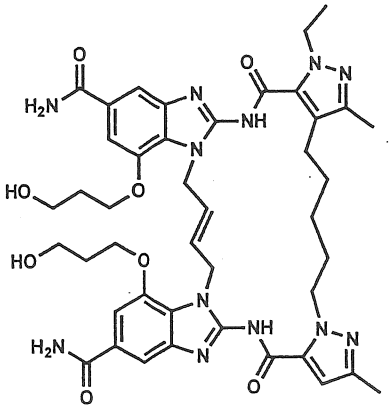


Ví dụ 25 có thể được điều chế theo phương pháp 2 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(7-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (12mg, 0,011mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) được bổ sung HCl 4N trong dioxan (0,011ml, 0,045mmol). Sau 60 phút, phản ứng được cô và được nghiền thành bột với EtOAc, tiếp đó chất rắn được phân tách bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10mg, 0,011mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,77 (br. s., 2 H), 8,02 (br. s., 2 H), 7,57 (s, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 4 H), 6,58 (s, 2 H), 4,56 (d, *J*=7,10 Hz, 4 H), 4,36 (br. s., 4 H), 4,15 (t, *J*=6,21 Hz, 4 H), 3,48 - 3,54 (m, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,74 – 1,83 (m, 4 H), 1,30 (t, *J*=7,10 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,78 phút, $[M+H]^+$ = 827,4.

Ví dụ 26

(E)-8-etyl-1,26-bis(3-hydroxypropoxy)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo-[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit, bis hydroclorua



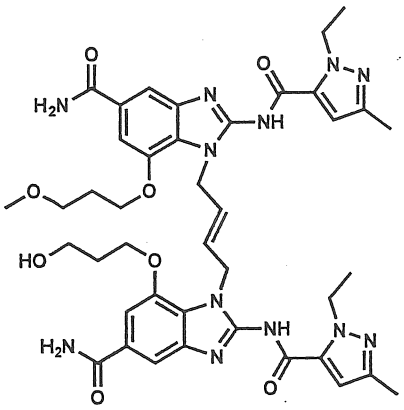
Ví dụ 26 có thể được điều chế theo phương pháp 6 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

(*E*)-4,26-bis(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-2,24-dicarboxamit (269mg, 0,246mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt HCl 4N trong dioxan (0,31mL, 1,23mmol). Sau 2 giờ, chất rắn màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng Et_2O để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (226mg, 0,241mmol, hiệu suất 98%). ^{1}H NMR (600 MHz, MeOH-d_4) □ ppm 7,71-7,74 (m, 2 H), 7,38 – 7,41 (m, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 5,00 - 5,07 (m, 4 H), 4,77 – 4,83 (m, 2 H), 4,67 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,88 - 3,98 (m, 4 H), 3,39 – 3,44 (m, 4 H), 2,85 -2,92 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 1,67 (br. t., J = 7,6 Hz, 2 H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 5 H), 1,34 - 1,44 (m, 4 H); LCMS (Phương pháp L LCMS): Rt = 0,73 phút, $[M+H]^+$ = 865,7017.

Ví dụ 27

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-

pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, dihydroclorua

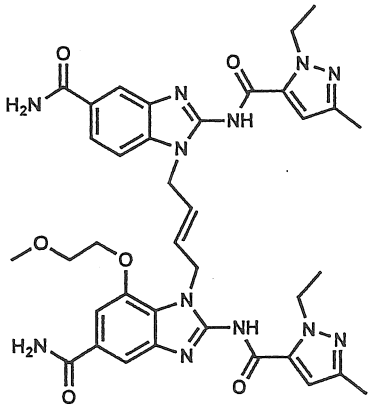


Ví dụ 27 có thể được điều chế theo a combination of phương pháps 2, 3 và 4 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (216mg, 1,40mmol) và CDI (227mg, 1,40mmol) được khuấy trong DMF (0,7ml) ở nhiệt độ 100°C. Sau 10 phút, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydrobromua (255mg, 0,350mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C. Sau 18 giờ, dung dịch chứa NaOH 10M (350µl, 3,50mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 1 giờ ở nhiệt độ 75°C để thủy phân một lượng nhỏ sản phẩm phụ este (~ 15%). Tiếp đó hỗn hợp được rót vào nước NH_4Cl bão hòa (10ml) và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn được tạo huyền phù trong MeOH nóng và được lọc để tạo ra chất bột màu trắng. Chất rắn này được tạo huyền phù trong dioxan (10ml), và HCl 4N trong dioxan (74µl, 0,30mmol) được bổ sung. Sau 10 phút, chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (110mg, 0,121mmol, hiệu suất 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,66 (dd, *J*=5,32, 1,01 Hz, 2 H), 7,39 (dd, *J*=13,18, 1,27 Hz, 2 H), 6,68 (d, *J*=17,24 giờz, 2 H), 5,93 (br. s., 2 H), 5,17 (br. s., 4 H), 4,61 - 4,75 (m, 4 H), 4,06 - 4,22 (m, 4 H), 3,61 - 3,72 (m, 2 H), 3,45 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,28 (d, *J*=4,06 Hz, 6 H), 1,88 (td, *J*=6,21, 2,28 Hz, 4 H), 1,35 - 1,50 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp L LCMS): Rt = 0,78 phút, $[M+H]^+$ = 839,6204.

Ví dụ 28

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

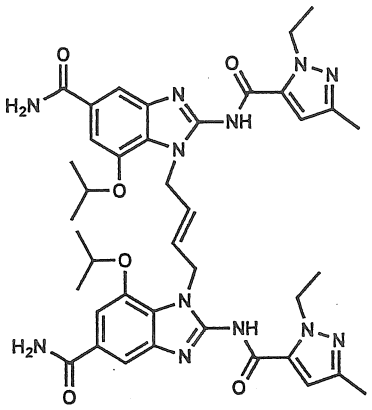


Ví dụ 28 có thể được điều chế theo a combination of phương pháps 2 và 3 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

Hỗn hợp chứa HATU (894mg, 2,35mmol), DIEA (425mg, 3,29mmol), (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(2-metoxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (450mg, 0,940mmol) và axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (362mg, 2,35mmol) trong DMF (8ml) được khuấy ở nhiệt độ 65°C. Sau 12 giờ, phản ứng được làm nguội và được xử lý bằng nước. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế thêm bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (350mg, 0,466mmol, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,95 – 7,99 (m, 4 H), 7,65 – 7,67 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 – 7,48 (m, 1 H), 7,28 – 7,35 (m, 2 H), 6,55 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 5,99 (dd, *J*=13,2, 7,7 Hz, 1 H), 5,85 (dd, *J*=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,83 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,58 - 4,49 (m, 4 H), 4,15 - 4,12 (m, 2 H), 3,58 - 3,49 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,12 (s, 6 H), 1,26 – 1,35 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,353 phút, $[M+H]^+$ = 751,1.

Ví dụ 29

(*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)

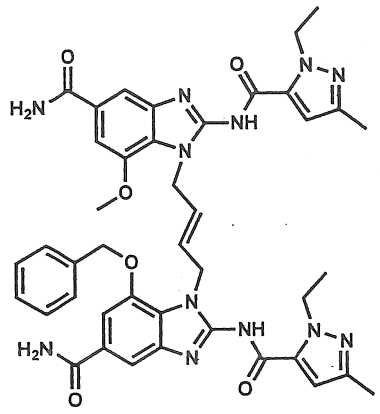


Ví dụ 29 có thể được điều chế theo phương pháp 2 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (89mg, 0,58mmol) và CDI (107mg, 0,659mmol) trong DMF (2ml) được khuấy trong 10 phút. (*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(2-amino-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) dihydrobromua (180mg, 0,264mmol) và DIEA (0,18ml, 1,1mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Sau 3 giờ, đá được bổ sung, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được khuấy mạnh trong 3 giờ trong EtOAc và được phân tách. Chất rắn được phát hiện bằng LC/MS chứa ~ mono-amit 5% và được xử lý bằng CDI (14mg, 0,086mmol), axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (12mg, 0,078mmol) và DIEA (0,1ml, 0,6mmol) trong DMF (1,5ml). Phản ứng được gia nhiệt đến 90°C 2 giờ, và phần chất phản ứng khác được bổ sung. Sau thêm 4 giờ, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, đá được bổ sung, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (122mg, 0,154mmol, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (s, 2 H), 7,94 (br. s., 2 H), 7,59 (s, 2 H), 7,32 (s, 2 H), 7,28 (s, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,85 (br. s., 2 H), 4,94 (br. s., 4 H), 4,74 (dt, *J*=12,0, 5,8 Hz, 2 H), 4,55 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,28 (t, *J*=7,0 Hz, 6 H), 1,10 (d, *J*=6,1 Hz, 12 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,03 phút, $[M/2+H]^+$ = 397,4557.

Ví dụ 30

(*E*)-7-(Benzyloxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

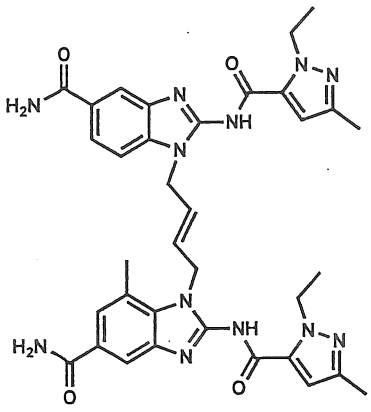


Ví dụ 30 có thể được điều chế theo a combination of phương pháps 2, 3 và 4 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

Axit 1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (20,2mg, 0,131mmol) và CDI (23,1mg, 0,142mmol) trong DMF (1ml) được khuấy trong 10 phút. (*E*)- 2-Amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(benzyloxy)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydrobromua (40mg, 0,057mmol) và DIEA (0,07ml, 0,4mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Sau 22 giờ, đá được bổ sung đồng thời khuấy mạnh, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa giải bằng nước và được nghiền tuần tự với etyl axetat và metanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10mg, 0,012mmol, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 7,99 (br. s., 2 H), 7,67 (d, *J*=2,3 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (br. s., 2 H), 7,19 - 7,30 (m, 6 H), 6,53 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,86 (dd, *J*=11,8, 4,9 Hz, 4 H), 4,44 - 4,58 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,19 - 1,31 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,02 phút, $[M/2+H]^+$ = 407,4811.

Ví dụ 31

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metyl-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit

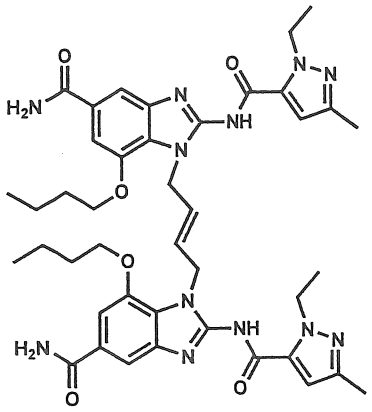


Ví dụ 31 có thể được điều chế theo a combination of phương pháps 2 và 4 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

Hỗn hợp chứa HATU (568mg, 1,49mmol), DIEA (0,31ml, 1,8mmol) và 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (203mg, 1,31mmol) trong NMP (5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (250mg, 0,597mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Phản ứng được xử lý bằng nước, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế thêm bằng HPLC (Gemini-C18, 150x21,2mM 5um, 20-50% CH_3CN trong H_2O, TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3mg, 4µmol, hiệu suất 0,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,08 - 12,70 (m, 2 H), 7,97 (d, *J*=10,4 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J*=13,0 Hz, 2 H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=17,7 Hz, 2 H), 6,54 (d, *J*=7,9 Hz, 2 H), 5,96 (d, *J*=15,3 Hz, 1 H), 5,52 (d, *J*=15,6 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,53 (d, *J*=4,7 Hz, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 2,12 (d, *J*=2,8 Hz, 6 H), 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,321 phút, $[M+H]^+$ = 691,3.

Ví dụ 32

(*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(7-butoxy-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)

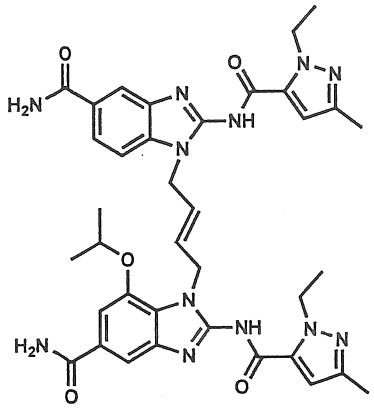


Ví dụ 32 có thể được điều chế theo phương pháp 2 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (17,4mg, 0,113mmol) và CDI (18,3mg, 0,113mmol) trong DMF (650 uL) ở nhiệt độ 60 °C được bổ sung (*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-amino-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (25mg, 0,045mmol) và TEA (38µl, 0,27mmol), và phản ứng được gia nhiệt đến 120°C. Sau 18 giờ, dung dịch chứa thêm CDI (30mg, 0,19mmol) và axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (30mg, 0,19mmol) (được gia nhiệt trong DMF trong 10 phút ở nhiệt độ 60°C) được bổ sung sau đó vào phản ứng. Phản ứng được làm nguội, nước được bổ sung, và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được nghiền thành bột với MeOH nóng (1ml) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (6,9mg, 8,4 µmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 2 H), 7,96 (br. s., 2 H), 7,65 (s, 2 H), 7,35 (br. s., 2 H), 7,26 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,81 (br. s., 2 H), 4,91 (br. s., 4 H), 4,49 - 4,62 (m, 4 H), 3,84 (t, *J*=6,46 Hz, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,37 - 1,48 (m, 5 H), 1,30 (t, *J*=6,97 Hz, 6 H), 1,20 (dd, *J*=14,95, 7,60 Hz, 4 H), 0,74 (t, *J*=7,48 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp L LCMS): Rt = 1,06 phút, $[M+H]^+$ = 821,7039.

Ví dụ 33

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

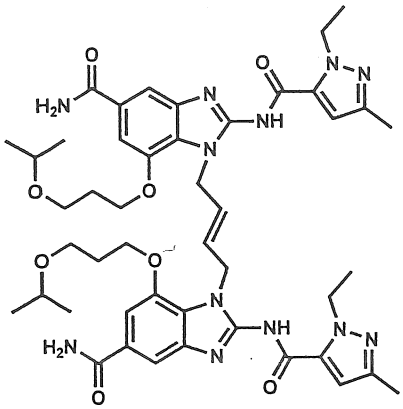


Ví dụ 33 có thể được điều chế theo phương pháp kết hợp của phương pháp 2 và 4 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

Hỗn hợp chứa HATU (190mg, 0,500mmol), DIEA (0,16ml, 0,93mmol) và axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (70mg, 0,45mmol) trong NMP (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (86mg, 0,19mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C 16 giờ. Phản ứng được xử lý bằng nước, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế thêm bằng HPLC (Gemini-C18, 150x21,2mM 5um, 30-50% CH_3CN trong H_2O, 0,1% TFA, chạy 15 phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (23mg, 0,031mmol, hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (s, 2 H), 7,96 (d, *J*=14,3 Hz, 3 H), 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J*=11,6 Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,96 (dd, *J*=13,5, 7,7 Hz, 1 H), 5,80 (d, *J*=15,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,84 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,73 - 4,79 (m, 1 H), 4,54 (td, *J*=14,3, 7,1 Hz, 4 H), 2,13 (d, *J*=5,8 Hz, 6 H), 1,28 (dt, *J*=12,1, 7,1 Hz, 6 H), 1,14 (d, *J*=6,0 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,413 phút, $[M+H]^+$ = 735,2.

Ví dụ 34

(*E*)-1,1'-(But-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-isopropoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) dihydroclorua

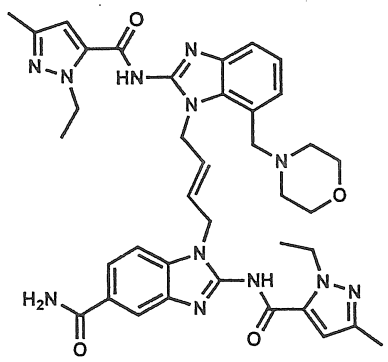


Ví dụ 34 có thể được điều chế theo phương pháp 2 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

Dung dịch chứa 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (110mg, 0,711mmol), HATU (271mg, 0,711mmol) và HOBt (54,5mg, 0,356mmol) trong DMF (0,9ml) được bổ sung huyền phù chứa (*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-amino-7-(3-isopropoxypropoxy)-1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxamit) (151mg, 0,237mmol) và TEA (0,20ml, 1,4mmol) trong DMF (3,8ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (2X), và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng silica gel (cột Isco Rf 40g), rửa giải bằng 0 -20% MeOH trong DCM để tạo ra bazơ tự do của hợp chất nêu ở tiêu đề (105mg, 0,116mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Một phần vật liệu này (80mg, 0,088mmol) được hòa tan trong MeOH (2ml) và DCM (2ml) và được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (0,044ml, 0,18mmol). Sau 5 phút, phản ứng được bổ sung vào MeCN (Lượng rất nhỏ chất rắn kết tủa), và hỗn hợp được cô. Phần cặn thu được được nghiền thành bột với EtOAc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (68mg, 0,069mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (br. s., 2 H), 7,65 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 7,35 (br. s., 2 H), 7,30 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H), 6,55 (s, 2 H), 5,83 (br. s., 2 H), 4,94 (br. s., 4 H), 4,54 (q, *J*=7,10 Hz, 4 H), 4,00 (t, *J*=6,21 Hz, 4 H), 3,32 – 3,41 (m, 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,69 (t, *J*=6,21 Hz, 4 H), 1,29 (t, *J*=7,10 Hz, 6 H), 0,98 (d, *J*=6,08 Hz, 12 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,10 phút, $[M/2+H]^+$ = 455,5857.

Ví dụ 35

Muối axit (*E*)-2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, triffloaxetic

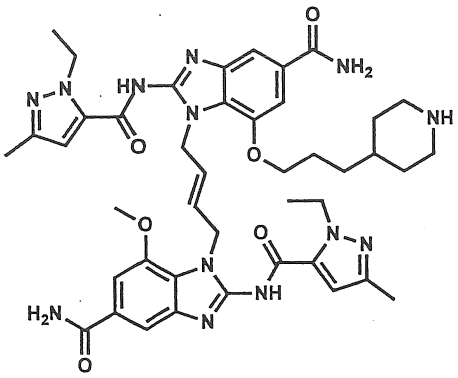


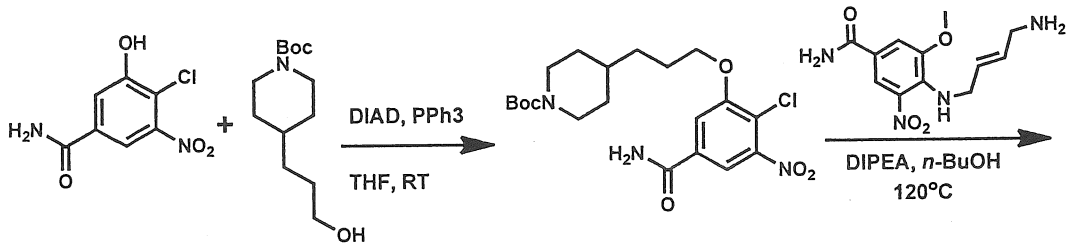
Ví dụ 35 có thể được điều chế theo phương pháp kết hợp của phương pháp 2 và 3 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

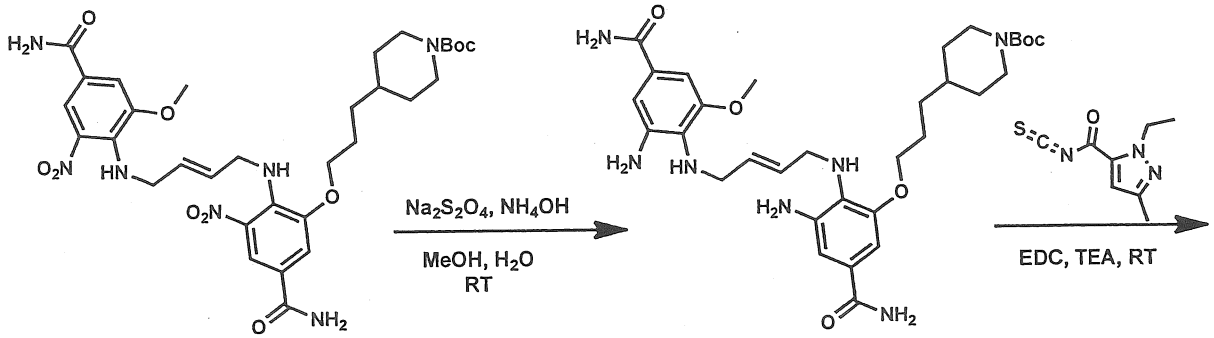
Hỗn hợp chứa axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (117mg, 0,760mmol), HATU (347mg, 0,912mmol) và DIEA (0,319ml, 1,824mmol) trong DMF (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (140mg, 0,304mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Nước được bổ sung, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10mg, 12µmol, hiệu suất 3,9%) dưới dạng chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,98 (br. s., 2 H), 10,59 (br. s., 1 H), 7,91 – 8,01 (m, 2 H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,24 – 7,39 (m, 3 H), 6,56 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 5,93 (d, *J*=16 Hz, 2 H), 5,38 – 5,50 (m, 2 H), 5,10 (br. s., 2 H), 4,79 (br. s., 2 H), 4,48 – 4,55 (m, 4 H), 3,69 – 3,85 (m, 4 H), 3,03 – 3,32 (m, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,21 - 1,40 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,328 phút, $[M+H]^+$ = 733,2

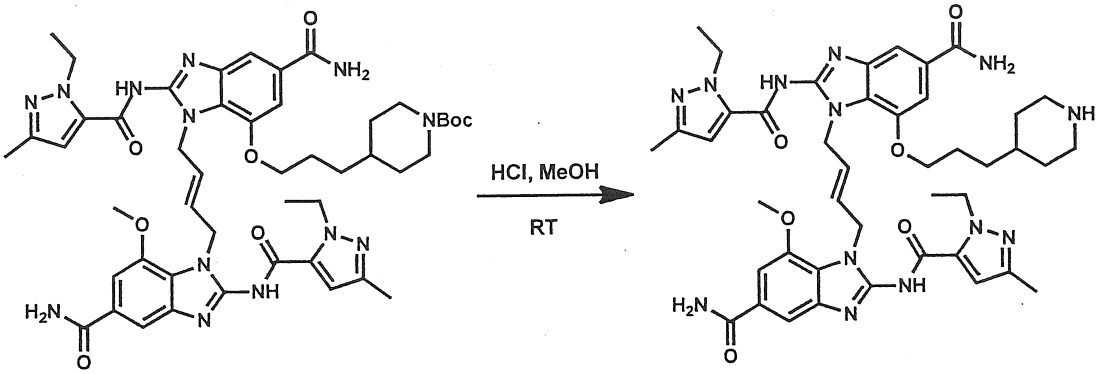
Ví dụ 36

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperidin-4-yl)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, Hydroclorua

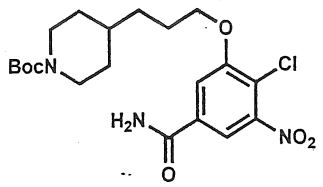








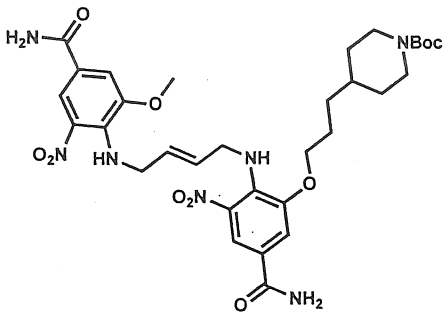
Bước 1: *tert*-butyl 4-(3-(5-carbamoyl-2-clo-3-nitrophenoxy)propyl)piperidin-1-carboxylat



4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (1g, 4,62mmol)), tert-butyl 4-(3-hydroxypropyl) piperidin-1-carboxylat (1,348g, 5,54mmol) và triphenylphosphin (2,059g, 7,85mmol) được trộn lẫn trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C, và tiếp đó diisopropyl (E)-diazene-1,2-

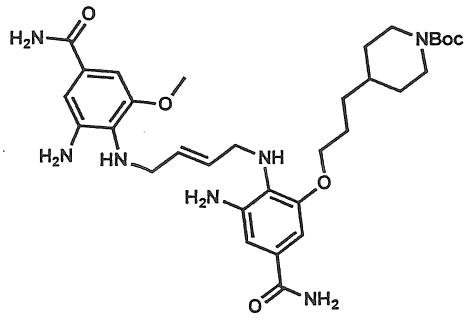
dicarboxylat (1,545ml, 7,85mmol) được bổ sung. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, tiếp đó dung dịch màu vàng tiếp theo được cô và phần cặn được phân tách thành nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô thành chất cặn màu vàng. Chất cặn này được tinh chế bằng Isco Combiflash (10%-50% (3:1 EtOAc/EtOH) / Hexan, với NH_4OH 2%; cột 40g RediSep). Các phân chứa sản phẩm đoạn thu gom được được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu vàng (2,83g, 61% pure, 3,91mmol, hiệu suất 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,29 (s, 1 H), 8,04 (d, J=1,77 Hz, 1 H,) 7,87 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,22 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=10,90 Hz, 2 H), 2,68 (br. s., 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,67 (d, J=11,41 Hz, 2 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,34 – 1,42 (m, 11 H), 0,89 - 1,05 (m, 2 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 1,25 phút, $[M-100]^+$ = 342,0.

Bước 2: *tert*-butyl (E)-4-(3-(5-carbamoyl-2-((4-((4-carbamoyl-2-metoxy-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-3-nitrophenoxy)propyl)piperidin-1-carboxylat



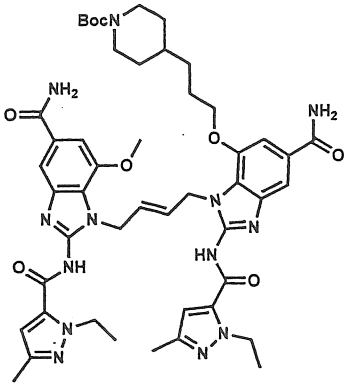
Muối axit (E)-4-((4-aminobut-2-en-1-yl)amino)-3-metoxy-5-nitrobenzamit, trifloaxetic (1g, 2,54mmol) được tạo huyền phù trong *n*-butanol (10ml) ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó DIPEA (2,66ml, 15,22mmol) và *tert*-butyl 4-(3-(5-carbamoyl-2-clo-3-nitrophenoxy)propyl)piperidin-1-carboxylat (2,021g, 2,79mmol) được bổ sung. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 120°C trong 48 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn màu nâu được thu gom bằng cách lọc, và được tinh chế bằng Isco Combiflash (20% - 80% (3:1 EtOAc/EtOH) / Hexan, với NH_4OH 2%; cột 40g RediSep). Các phân đoạn chứa sản phẩm thu gom được được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu đỏ (204mg, hiệu suất 12%). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 1,25 phút, $[M-100]^+$ = 586,2.

Bước 3: *tert*-butyl (E)-4-(3-(3-amino-2-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metoxyphenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-carbamoylphenoxy)propyl)piperidin-1-carboxylat



Natri hydrosulfit (609mg, 2,97mmol) được hòa tan trong H2O (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó dung dịch này được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (E)-4-(3-(5-carbamoyl-2-((4-((4-carbamoyl-2-metoxy-6-nitrophenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-3-nitrophenoxy)propyl)piperidin-1-carboxylat (204mg, 0,297mmol) và amoni hydroxit (0,799ml, 5,95mmol) trong 20ml MeOH. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô từng phần để loại bỏ MeOH. Hỗn hợp nước màu vàng tạo thành được phân tách thành $NaHCO_3$ bão hòa (dạng nước) và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô và được tinh chế bằng Isco Combiflash (2%-20% MeOH/CH_2Cl_2, 10% TEA trong MeOH; cột 40g RediSep). Các phân đoạn chứa sản phẩm thu gom được được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất dầu không màu (77mg, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 6,94 (t, J=2,15 Hz, 2 giờ), 6,89 (dd, J=4,56, 1,77 Hz, 2 H), 5,74 (d, J=4,56 Hz, 2 H), 4,05 (d, J=13,43 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,52 - 3,62 (m, 4 H), 2,62 - 2,83 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,71 (d, J=11,91 Hz, 2 H), 1,35 - 1,52 (m, 12 H), 0,99 - 1,16 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,64 phút, $[M+H]^+$ = 626,3.

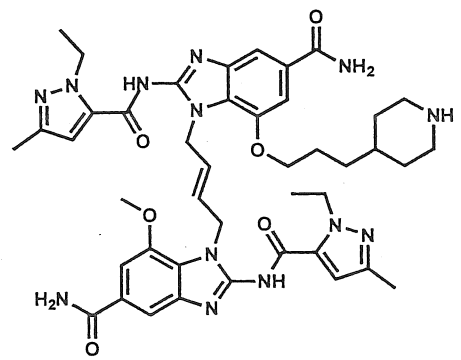
Bước 4: *Tert*-butyl (E)-4-(3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl)piperidin-1-carboxylat



Tert-Butyl (E)-4-(3-(3-amino-2-((4-((2-amino-4-carbamoyl-6-metoxyphenyl)amino)but-2-en-1-yl)amino)-5-carbamoylphenoxy)propyl)piperidin-1-carboxylat (77mg, 0,123mmol) được hòa tan trong DMF (3ml) ở nhiệt độ 0°C, và tiếp đó 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl isothioxyanat (0,308ml, 0,123mmol) được bổ sung. Sau đó hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, tiếp đó EDC (28,3mg, 0,148mmol) và TEA (0,043ml, 0,308mmol) được bổ sung sau đó vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô phần cặn màu vàng được tinh chế trên silica gel (20%-50% MeOH/CH_2Cl_2, 10% TEA trong MeOH; cột 40g RediSep). Các phân đoạn chứa sản phẩm thu gom được được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng (87mg, hiệu suất 52%). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 1,11 phút, $[M+H]^+$ = 948,3.

Ví dụ 36

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperidin-4-yl)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydroclorua

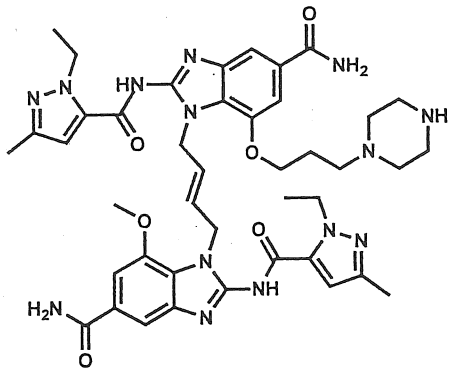


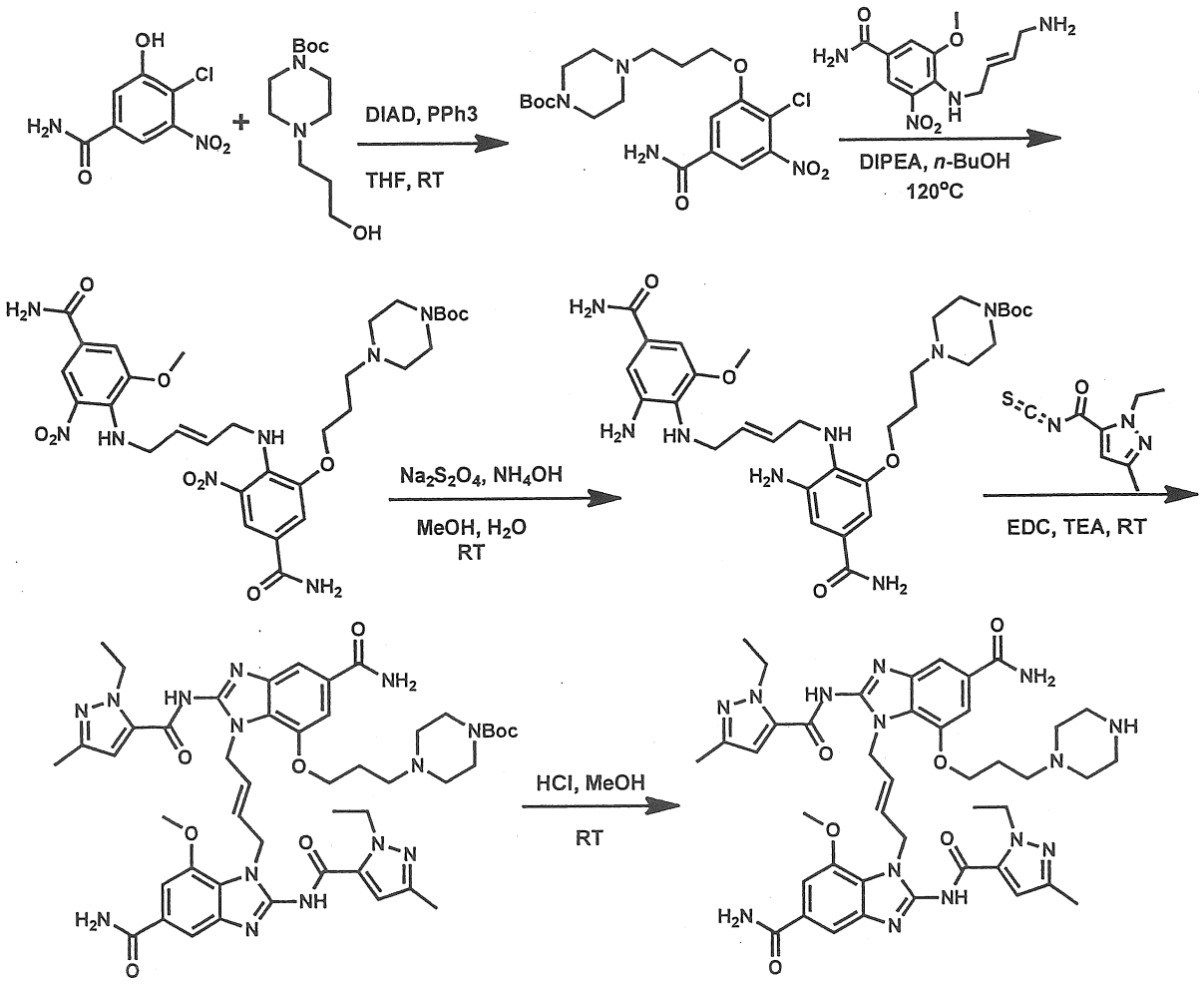
Bước 5: *tert*-butyl (E)-4-(3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-

etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl)piperidin-1-carboxylat (87mg, 0,092mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (40ml), và HCl (4N trong 1,4-dioxan) (0,575ml, 2,30mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ, tiếp đó hỗn hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng HPLC (cột XSELECT CSH C18, đường kính trong 150mM X 30mM đường kính đệm 5um, 15% - 85% 10mM amoni bicarbonat trong nước với axetonitril). Phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô từng phần và chất kết tủa màu trắng được thu gom để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 7,63 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,85 (br. s., 2 H), 5,03 (br. s., 4 H), 4,54 - 4,73 (m, 4 H), 3,81 (t, J=6,46 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,23 (d, J=12,93 Hz, 2 H), 2,72 - 2,85 (m, 2 H), 2,24 (d, J=12,17 Hz, 6 H), 1,74 (d, J=13,69 Hz, 2 H), 1,12 - 1,54 (m, 13 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,72 phút, $[M+H]^+$ = 848,6.

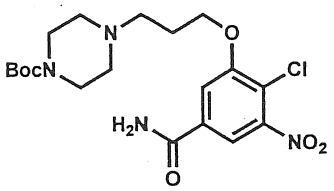
Ví dụ 37

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperazin-1-yl)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit





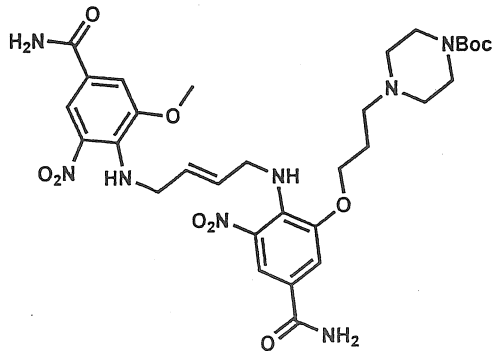
Bước 1: *tert*-butyl 4-(3-(5-carbamoyl-2-clo-3-nitrophenoxy)propyl)piperazine-1-carboxylat



Triphenylphosphin (2,059g, 7,85mmol), *tert*-butyl 4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-carboxylat (1,692g, 6,93mmol) và diisopropyl (E)-diazene-1,2-dicarboxylat (1,587g, 7,85mmol) được trộn lẫn trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C, và tiếp đó 4-clo-3-hydroxy-5-nitrobenzamit (1g, 4,62mmol) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ tiếp đó dung dịch phản ứng màu nâu được phân tách thành $NaHCO_3$ bão hòa (dạng nước) và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô và được tinh chế trên silica gel (20%-80% (3:1 EtOAc/EtOH) / Hexan, với NH_4OH 2%; cột 330g RediSep). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng (970mg, hiệu suất 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,30 (s, 1 H), 8,05

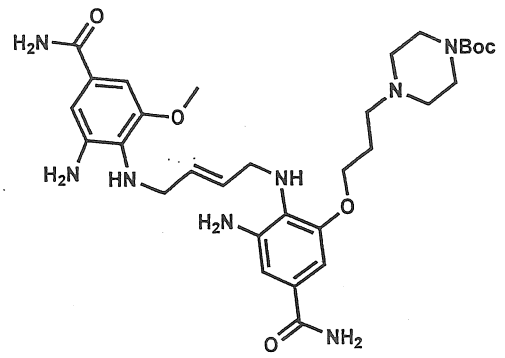
(d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 4,28 (t, J=6,21 Hz, 2 H), 3,31 (br. s., 4 H), 2,48 (t, J=7,10 Hz, 2 H), 2,33 (t, J=4,94 Hz, 4 H), 1,96 (t, J=6,59 Hz, 2 H), 1,40 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,69 phút, $[M+H]^+$ = 443,4.

Bước 2: *tert*-butyl (E)-4-(3-(5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)amino)-3-nitrophenoxy) propyl)piperazine-1-carboxylat



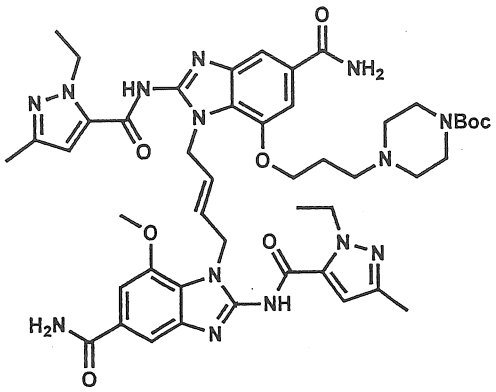
(E)-1-(4-aminobut-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2hydroclorua (242mg, 0,499mmol) được hòa tan trong n-butanol (10ml) ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó DIPEA (0,476ml, 2,72mmol) được bổ sung, tiếp theo *tert*-butyl 4-(3-(5-carbamoyl-2-clo-3-nitrophenoxy)propyl)piperazine-1-carboxylat (201mg, 0,454mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và chất rắn màu đỏ được thu gom bằng cách lọc (296mg, hiệu suất 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,14 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 8,00 (br. s., 2 H), 7,84 (t, J=6,46 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 3 H), 6,59 (s, 1 H), 5,61 - 5,87 (m, 2 H), 4,89 (d, J=5,58 Hz, 2 H), 4,58 (q, J=7,35 Hz, 2 H), 4,14 (br. s., 2 H), 3,89 (t, J=6,34 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,25 (br. s., 4 H), 2,27 (t, J=6,72 Hz, 2 H), 2,21 (br. s., 4 H), 2,16 (s, 3 H), 1,75 (d, J=6,08 Hz, 2 H), 1,39 (s, 9 H) 1,23 - 1,35 (m, 3 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,78 phút, [M+H]+ = 818,4.

Bước 3: *tert*-butyl (E)-4-(3-(3-amino-5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)amino)phenoxy)propyl) piperazine-1-carboxylat



Natri hydrosulfit (371mg, 1,81mmol) được hòa tan trong H_2O (2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó dung dịch chứa *tert*-butyl (E)-4-(3-(5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)amino)-3-nitrophenoxy) propyl)piperazine-1-carboxylat (296mg, 0,362mmol) và amoni hydroxit (0,486ml, 3,62mmol) trong 5ml MeOH được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô từng phần để loại bỏ MeOH. Hỗn hợp dạng nước màu vàng tạo thành tiếp đó được chiết bằng EtOAc 3 lần, phần chiết hữu cơ được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu vàng (114mg, hiệu suất 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d4*) δ ppm 7,60 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,59 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 5,74 - 5,84 (m, 1 H), 5,53 - 5,65 (m, 1 H), 4,12 (q, J=7,18 Hz, 2 H), 3,84 - 3,91 (m, 3 H), 3,61 - 3,71 (m, 4 H), 3,38 (br. s., 4 H), 2,31 -2,36 (m, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 2,03 (s, 2 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,42 (t, J=7,10 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,65 phút, [M+H]+ = 788,5.

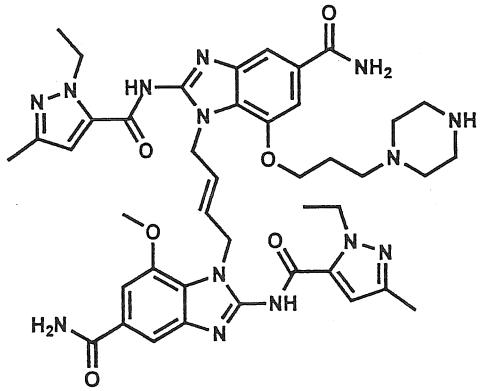
Bước 4: *tert*-butyl (E)-4-(3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)propyl)piperazin-1-carboxylat



Tert-butyl (E)-4-(3-(3-amino-5-carbamoyl-2-((4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)amino)phenoxy)propyl) piperazine-1-carboxylat (114mg, 0,145mmol) được hòa tan trong DMF (10ml) ở nhiệt độ 0°C, và tiếp đó 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl isothioxyanat (0,362ml, 0,145mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó TEA (0,050ml, 0,362mmol) và EDC (33,3mg, 0,174mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được khuấy (dạng nước). Chất kết tủa màu trắng tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (103mg, hiệu suất 75%). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+ = 950,5$.

Ví dụ 37

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(piperazin-1-yl)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

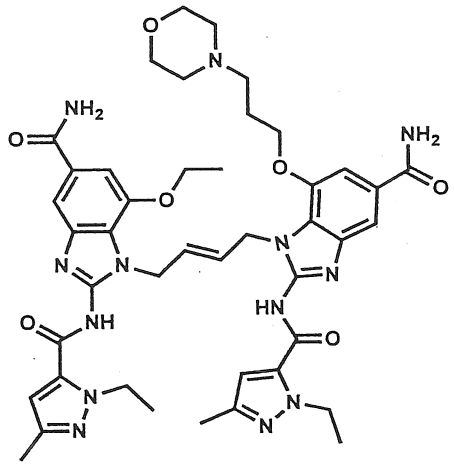


Bước 5: *tert*-butyl (E)-4-(3-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-

yl)oxy)propyl)piperazin-1-carboxylat (103mg, 0,109mmol) được hòa tan trong MeOH (2ml) và DCM (2ml), và tiếp đó HCl (4N trong 1,4-dioxan) (0,271ml, 1,085mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. DMSO (2ml) được bổ sung sau đó vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được lọc và phần lọc được cô và được tinh chế bằng HPLC (cột XSELECT CSH C18, đường kính trong 150mM X 30mM đường kính đệm 5 um, 30% - 85% 10mM amoni bicarbonat trong nước với axetonitril). Các phân đoạn sạch sau khi HPLC được kết hợp và được cô từng phần để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất kết tủa màu trắng (25mg, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,57 (d, J=16,48 Hz, 2 H), 7,14 - 7,30 (m, 2 H), 6,50 - 6,70 (m, 2 H), 5,81 (d, J=3,04 Hz, 2 H), 4,99 (br. s., 4 H) 4,50 - 4,69 (m, 4 H) 3,86 (t, J=5,70 Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 2,81 (t, J=4,69 Hz, 4 H) 2,32 – 2,36 (m, 6 H) 2,20 (d, J=12,93 Hz, 6 H), 1,70 (br. s., 2 H), 1,25 - 1,45 (m, 6 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,67 phút, $[M+H]^+$ = 849,8.

Ví dụ 38

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-etoxy-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

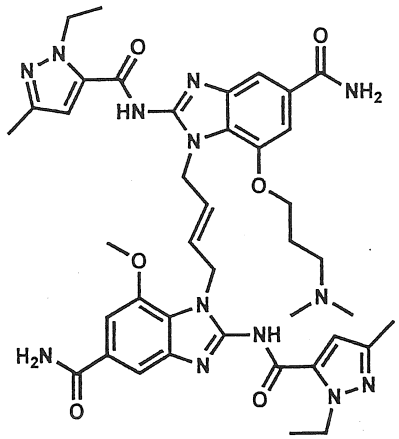


Ví dụ 38 có thể được điều chế theo phương pháp 20 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: (E)-1-(4-((2-amino-4-carbamoyl-6-(3-morpholinopropoxy)phenyl)amino)but-2-en-1-yl)-7-etoxy-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (46mg, 0,065mmol) được hòa tan trong DMF (655uL) ở nhiệt độ 0°C, và tiếp đó 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl

isothioxyanat (196µl, 0,079mmol) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, tiếp đó EDC (15,06mg, 0,079mmol) và TEA (22,81µl, 0,164mmol) được bổ sung và dung dịch phản ứng được duy trì ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được cô và chất cặn màu vàng được tinh chế bằng HPLC (XSELECT CSH C18 cột, đường kính trong 150mM X 30mM đường kính đóng gói 5um, 15% - 55% 10mM amoni bicarbonat trong nước với axetonitril). Phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng (19,2mg, hiệu suất 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,62 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=1,27 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,78 (d, J=3,30 Hz, 2 H), 5,01 (d, J=2,79 Hz, 4 H), 4,63 (q, J=7,10 Hz, 4 H), 3,86 - 4,08 (m, 6 H), 3,69 - 3,81 (m, 2 H), 3,37 (br. s., 2 H), 3,16 - 3,23 (m, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96 - 2,04 (m, 2 H), 1,39 (t, J=7,10 Hz, 6 H), 1,15 (t, J=6,97 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,76 phút, [M+H]+ = 864,5.

Ví dụ 39

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(3-(dimetylamino)propoxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Hydroclorua

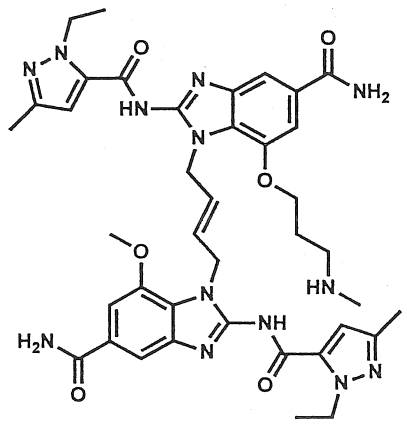


Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydroclorua (150mg, 0,184mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung TEA (0,20ml, 1,435mmol). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C. Metansulfonyl clorua (42,0mg, 0,367mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này

trong 1 giờ tiếp đó 1 đương lượng metansulfonyl clorua khác (21,0mg, 0,183mmol) được bổ sung sau đó, và phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. K_2CO_3 (127mg, 0,918mmol) được bổ sung sau đó vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo 1ml dimetyl amin (2 M trong THF, 2,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong ống bịt kín trong 2 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và vật liệu thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng. Phân tích HPLC được tiến hành trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=10mM Amoni Bicarbonat trong H2O được điều chỉnh độ pH = 10 bằng amoniac, B= MeCN B%: 15-55. Đỉnh MW mong muốn được thu gom. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được hòa tan trong 1ml MeOH. HCl 4N trong dioxan (1ml) được bổ sung. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ và chất rắn được rửa bằng etyl ete (5mlX2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (76mg, 0,082mmol, hiệu suất 44,7%). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 600MHz): δ (ppm) 12,89 (br s, 2H), 10,18-10,41 (m, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 7,66 (d, *J*=10,0 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 6,53 (d, *J*=2,8 Hz, 2H), 5,82 (dt, *J*=15,5, 5,3 Hz, 1H), 5,71 (dt, *J*=15,4, 5,6 Hz, 1H), 4,85-4,98 (m, 4H), 4,52 (quin, *J*=6,5 Hz, 4H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,66 (d, *J*=4,8 Hz, 6H), 2,11 (d, *J*=4,4 Hz, 6H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 6H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,67 phút, $[M+H]^+$ = 808,5

Ví dụ 40

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(metylamino)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Hydroclorua

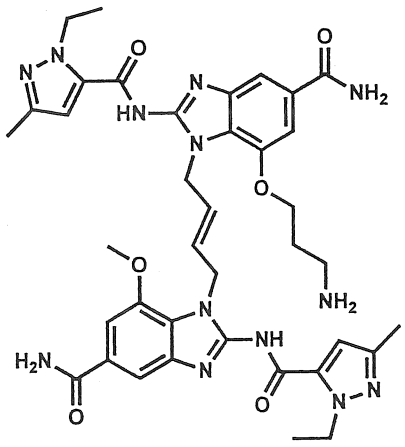


Dung dịch chứa(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit,

hydroclorua (100mg, 0,122mmol) được bổ sung TEA (0,102ml, 0,734mmol). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C. Metansulfonyl clorua (28,0mg, 0,245mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ tiếp đó 1 đương lượng MsCl khác được bổ sung sau đó, và phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. K_2CO_3 (85mg, 0,612mmol) được bổ sung sau đó vào hỗn hợp phản ứng, sau đó 1ml metanamin (2 M trong THF, 2,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C ống bịt kín trong 2 giờ, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng. Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=10mM Amoni Bicarbonat trong H_2O được điều chỉnh độ pH=10 bằng amoniac, B = MeCN B%: 15-55. Đỉnh MW mong muốn được thu gom và dung môi được loại bỏ. Vật liệu được hòa tan trong 2ml MeOH, và 1ml HCl 4N trong dioxan được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút tiếp đó được cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (33mg, 0,037mmol, hiệu suất 30,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,90(br, s, 1 H), 8,79 (br. s., 2 H) 8,03 (br. s., 2 H) 7,66 (d, *J*=7,10 Hz, 2 H) 7,26 - 7,48 (m, 4 H) 6,52 (s, 2 H) 5,68 - 5,90 (m, 2 H) 4,92 (dd, *J*=17,24, 4,06 Hz, 4 H) 4,52 (q, *J*=6,76 Hz, 4 H) 4,09 (t, *J*=5,58 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 2,90 (d, *J*=5,58 Hz, 2 H) 2,46 (t, *J*=5,32 Hz, 3 H) 2,11 (s, 6 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 1,27 (t, *J*=6,97 Hz, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,66 phút, $[M+H]^+$ = 794,4.

Ví dụ 41

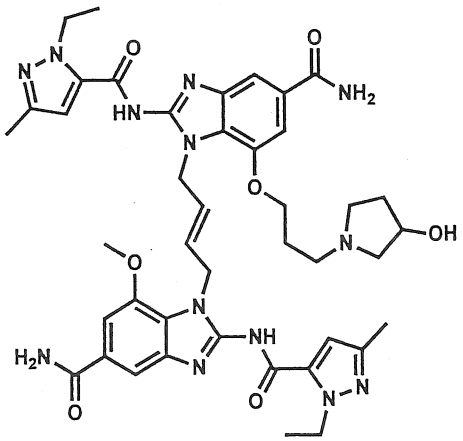
Muối axit (E)-7-(3-aminopropoxy)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic



Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Hydroclorua (100mg, 0,117mmol) được bổ sung TEA (0,049ml, 0,351mmol). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C. Metansulfonyl clorua (0,014ml, 0,176mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được để ấm xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 0,5 đương lượng MsCl khác được bổ sung sau đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó another 0,5 đương lượng MsCl khác được bổ sung và phản ứng được khuấy thêm 1 giờ. Sau đó K_2CO_3 (81mg, 0,586mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo, amoniac 7M trong MeOH (0,167ml, 1,171mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C ống bịt kín qua đêm. Phản ứng tiếp đó được lọc và phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15,6mg, 13,2%). Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=H_2O (0,1% TFA), B= MeCN (0,1% TFA) B%: 15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,86 (br. s., 1 H), 7,99 (br. s., 2 H), 7,76 (br. s., 2 H), 7,65 (dd, *J*=6,21, 0,89 Hz, 2 H), 7,40 (br. s., 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 6,51 (d, *J*=8,87 Hz, 2 H), 5,72 - 5,88 (m, 4 H), 4,91 (dd, *J*=9,50, 4,44 Hz, 4 H), 4,43 - 4,59 (m, 4 H), 4,10 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H), 2,11 (d, *J*=5,07 Hz, 6 H), 1,90 (quin, *J*=6,40 Hz, 2 H), 1,26 (td, *J*=7,10, 4,82 Hz, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,65 phút, $[M+H]^+$ = 780,5

Ví dụ 42

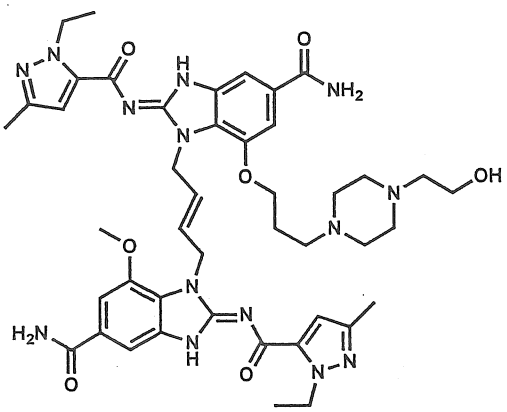
(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Hydroclorua (100mg, 0,117mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung TEA (71,1mg, 0,703mmol). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C. Metansulfonyl clorua (26,8mg, 0,234mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 45 phút. 1 đương lượng MsCl khác (13,5mg) được bổ sung sau đó, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Sau đó K_2CO_3 (97mg, 0,703mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó pyrrolidin-3-ol (102mg, 1,17mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C ống bịt kín trong 1 giờ tiếp đó hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (56,6mg, 0,063mmol, hiệu suất 54,0%). Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=10mM Amoni Bicarbonat trong H_2O được điều chỉnh độ pH=10 bằng amoniac, B = MeCN B%: 15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,84 (br. s., 2 H) 7,92 - 8,06 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 7,23 - 7,44 (m, 4 H) 6,46 - 6,61 (m, 2 H) 5,72 - 5,96 (m, 2 H) 4,91 (dd, *J*=13,05, 4,18 Hz, 4 H) 4,67 (br. s., 1 H) 4,52 (q, *J*=7,18 Hz, 4 H) 4,12 (br. s., 1 H) 3,97 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H) 3,35 (br. s., 2 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 2,33 - 2,47 (m, 4 H) 2,26 (br. s., 2 H) 2,12 (d, *J*=8,36 Hz, 6 H) 1,81 - 1,96 (m, 1 H) 1,60 - 1,76 (m, 2 H) 1,46 (dd, *J*=8,24, 4,69 Hz, 1 H) 1,19 - 1,37 (m, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,72 phút, $[M+H]^+$ = 850,9

Ví dụ 43

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)propoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

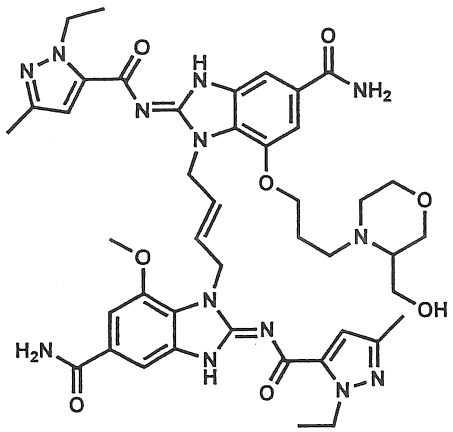


Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, Hydroclorua (80mg, 0,098mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung TEA (0,136ml, 0,979mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút tiếp đó metansulfonic anhydrit (51,1mg, 0,294mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 45 phút. Sau đó K_2CO_3 (200mg, 1,447mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo 2-(piperazin-1-yl)ethan-1-ol (127mg, 0,979mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C ống bịt kín trong 1 giờ và ở nhiệt độ 50°C qua đêm, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng. Đỉnh MW mong muốn được thu gom. Dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (45,1mg, 0,051mmol, hiệu suất 51,6%). Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=10mM Amoni Bicarbonat trong H_2O được điều chỉnh độ pH=10 bằng amoniac, B= MeCN B%: 15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,85 (br. s., 2 H) 7,98 (br. s., 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,21 - 7,45 (m, 4 H) 6,47 - 6,65 (m, 2 H) 5,75 - 5,92 (m, 2 H) 4,85 - 5,01 (m, 4 H) 4,48 - 4,65 (m, 4 H) 4,34 (br. s., 1 H) 3,91 (t, *J*=5,96 Hz, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,44 (q, *J*=6,08 Hz, 2 H) 2,18 - 2,39 (m, 10 H) 2,14 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,57 - 1,70 (m, 2 H) 1,29 (q, *J*=7,10 Hz, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,66 phút, $[M+H]^+$ = 893,4

Ví dụ 44

Muối axit (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-(3-(hydroxymetyl)morpholino)propoxy)-2,3-dihydro-1H-

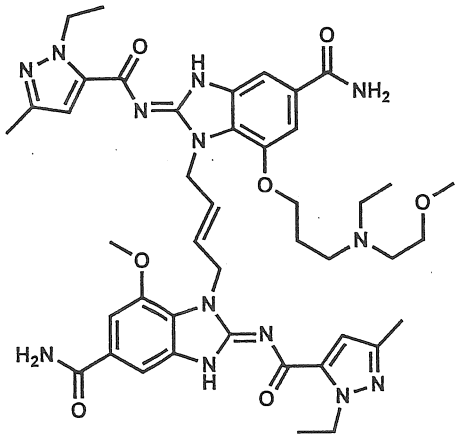
benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic



Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, Hydroclorua (100mg, 0,122mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung TEA (0,20ml, 1,435mmol). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C và metansulfonyl clorua (28,0mg, 0,245mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Sau đó, 1 đương lượng MsCl khác được bổ sung, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0 C thêm 3 giờ. K_2CO_3 (85mg, 0,612mmol) được bổ sung sau đó vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo morpholin-3-ylmetanol (86mg, 0,734mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong ống bịt kín qua đêm, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (13,1mg, 9,66%). Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=H_2O (0,1% TFA), B= MeCN (0,1% TFA) B%: 15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,49 - 13,47 (m, 1 H) 9,64 (br. s., 1 H) 7,99 (d, *J*=9,89 Hz, 2 H) 7,67 (d, *J*=7,60 Hz, 2 H) 7,40 (br. s., 2 H) 7,31 (d, *J*=8,11 Hz, 2 H) 6,54 (d, *J*=1,77 Hz, 2 H) 5,70 - 5,85 (m, 2 H) 4,80 - 5,01 (m, 6 H) 4,54 (dd, *J*=6,72, 3,68 Hz, 4 H) 3,84 - 4,13 (m, 5 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 2 H) 3,43 (d, *J*=11,91 Hz, 2 H) 2,91 - 3,32 (m, 5 H) 2,12 (d, *J*=4,82 Hz, 6 H) 1,89 (br. s., 2 H) 1,21 - 1,33 (m, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,72 phút, $[M+H]^+$ = 880,5.

Ví dụ 45

(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(3-(etyl(2-metoxyetyl)amino)propoxy)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

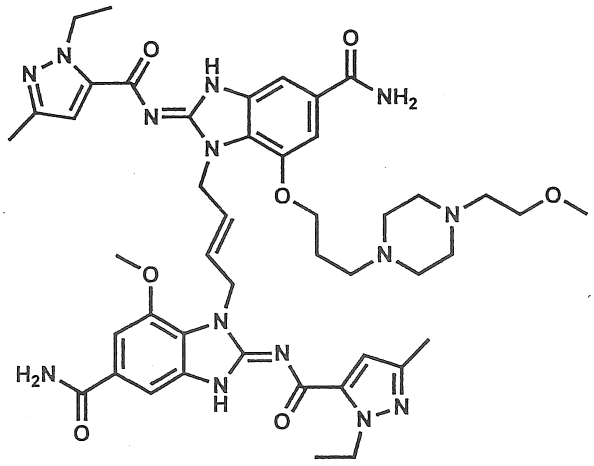


Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, Hydroclorua (100mg, 0,122mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung TEA (0,171ml, 1,224mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Metansulfonic anhydrit (42,6mg, 0,245mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. 1 đương lượng metansulfonic anhydrit khác được bổ sung sau đó, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, K_2CO_3 (169mg, 1,224mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo N-etyl-2-metoxyethan-1-amin (126mg, 1,224mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong ống bịt kín trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng (2 lần tiêm). Đỉnh MW mong muốn được thu gom và dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (21,1mg, 0,024mmol, hiệu suất 19,52%). Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=10mM Amoni Bicarbonat trong H_2O được điều chỉnh độ pH=10 bằng amoniac, B= MeCN B%: 15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,81 (br. s., 2 H) 7,98 (br. s., 2 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,24 - 7,42 (m, 4 H) 6,46 - 6,61 (m, 2 H) 5,75 - 5,94 (m, 2 H) 4,92 (dd, *J*=16,73, 4,06 Hz, 4 H) 4,47 - 4,62 (m, 4 H) 3,96 (t, *J*=5,83 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,24 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 2,41 (t, *J*=5,96 Hz, 4 H) 2,34 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H) 2,12 (d, *J*=10,39 Hz, 6 H) 1,55 - 1,66 (m, 2 H) 1,29 (q,

J=7,10 Hz, 6 H) 0,82 (t, *J*=6,97 Hz, 3 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,69 phút, $[M+H]^+$ = 866,4.

Ví dụ 46

Muối axit (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-(4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)propoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 3 triffloaxetic

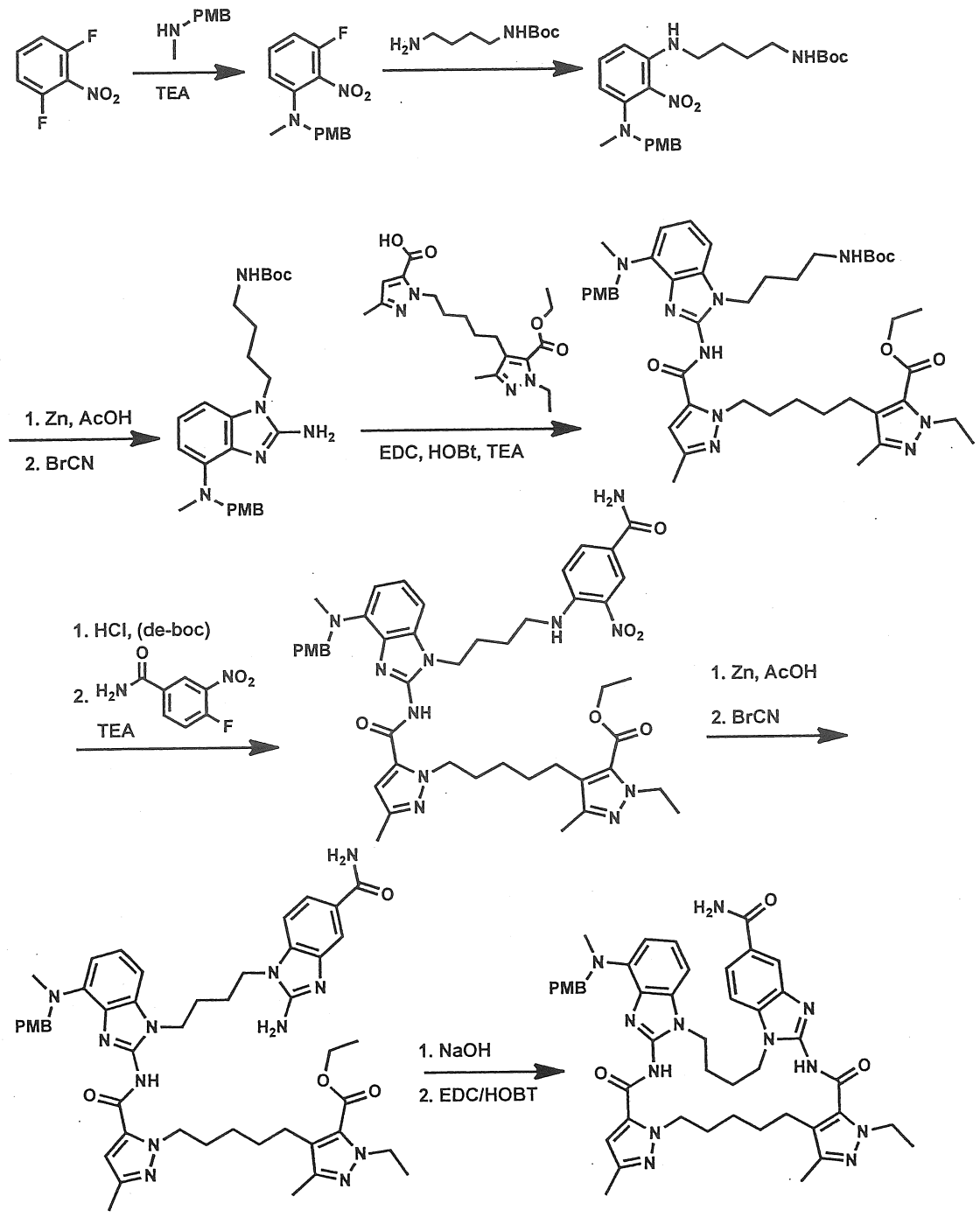


Dung dịch chứa (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hydroclorua (100mg, 0,122mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung TEA (0,171ml, 1,224mmol). Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C. Metansulfonic anhydrit (42,6mg, 0,245mmol) được bổ sung ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. 1 đương lượng MsCl khác được bổ sung sau đó, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Sau đó K_2CO_3 (85mg, 0,612mmol) được bổ sung, tiếp theo 1-(2-metoxyetyl)piperazine (176mg, 1,224mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong ống bịt kín qua đêm. Tiếp theo, phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần lọc thô được tinh chế bằng HPLC theo khối lượng. Đỉnh MW mong muốn được thu gom và dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (39,6mg, 0,032mmol, hiệu suất 25,9%). Phân tích HPLC được thực hiện trên cột XSELECT SCH C18. Điều kiện dung môi: A=H_2O (0,1% TFA), B= MeCN (0,1% TFA) B%: 15-55. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,90 (br, s, 2 H) 8,00 (d, *J*=9,89 Hz, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,40 (d, *J*=4,06 Hz, 2 H) 7,22 - 7,35 (m, 2 H)

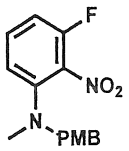
6,53 (d, *J*=4,06 Hz, 2 H) 5,70 - 5,89 (m, 2 H) 4,91 (dd, *J*=9,63, 4,56 Hz, 4 H) 4,53 (dd, *J*=7,10, 3,55 Hz, 6 H) 3,94 - 4,04 (m, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,60 (d, *J*=4,06 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,09 - 3,25 (m, 5 H) 2,86 (br. s., 4 H) 2,12 (d, *J*=5,07 Hz, 6 H) 1,74 - 1,88 (m, 2 H) 1,28 (td, *J*=7,10, 3,30 Hz, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,66 phút, $[M+H]^+$ = 907,4

Ví dụ 47

8-etyl-23-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit



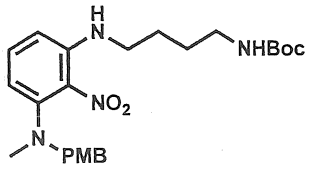
Bước 1: 3-flo-N-(4-metoxybenzyl)–N-metyl-2-nitroanilin



Dung dịch chứa 1-(4-metoxyphenyl)-N-metylmetanamin (5,23g, 34,6mmol) trong $CHCl_3$ (20ml) được bổ sung vào dung dịch 1,3-diflo-2-nitrobenzen (5,5g, 34,6mmol) được khuấy và TEA (5,78ml, 41,5mmol) trong $CHCl_3$ (250ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và tiếp đó được gia nhiệt đến 50°C qua đêm. $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung, lớp hữu cơ được

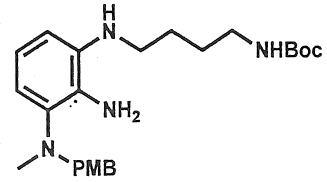
phân tách, lớp chứa nước được chiết bằng DCM, và phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-12% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,5g, 29,3mmol, hiệu suất 85%) dưới dạng chất dầu màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) □ ppm 7,29 - 7,34 (m, 1H) 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 2H) 6,86 - 6,93 (m, 3H) 6,78 (t, J = 8,78 Hz, 1H) 4,29 (s, 2H) 3,82 (s, 3H) 2,80 (s, 3H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,28, $[M+H]^+$ = 120,5

Bước 2: tert-butyl (4-((3-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-2-nitrophenyl)amino)-butyl)carbamat



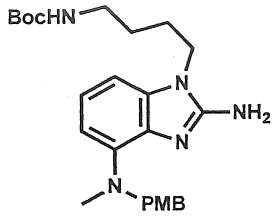
Dung dịch chứa 3-flo-N-(4-metoxybenzyl)-N-metyl-2-nitroanilin (8,5g, 29,3mmol) trong N,N-Dimetylformamit (DMF) (60ml) được bổ sung tert-butyl (4-aminobutyl)carbamat (8,27g, 43,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút; K2CO3 (8,09g, 58,6mmol) được bổ sung sau đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc (200ml) và được rửa liên tục bằng nước (300ml), LiCl 5% và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (0-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,68g, 23,29mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất dầu màu đỏ. 1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d□□□ ppm 7,09 - 7,28 (m, 3 H) 6,87 (d, J=7,53 Hz, 2 H) 6,40 (br. s., 1 H) 6,29 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 4,57 (br. s., 1 H) 4,32 (br. s., 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,11 -3,30 (m, 4 H) 2,77 (br. s., 3 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,47 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,37, $[M+H]^+$ = 459,2.

Bước 3: *tert*-butyl (4-((2-amino-3-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)phenyl)amino)butyl)carbamat



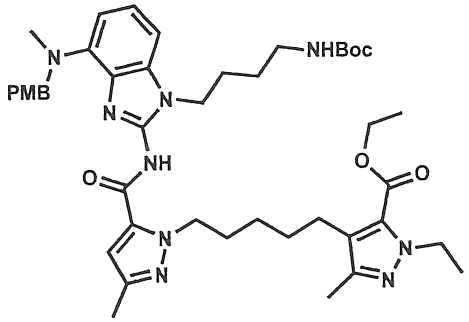
Kẽm (4,66g, 71,3mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (4-((3-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-2-nitrophenyl)amino)butyl)carbamat (10,9g, 23,77mmol) trong axit axetic (200ml). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ và phần kẽm khác (4,66g, 71,3mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy thêm trong 30 phút. Chất rắn được lọc ra và phần lọc được cô *trong chân không* . Phần cặn được hấp phụ trong DCM (200ml), được rửa bằng K_2CO_3 15%và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và tiếp đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (9,95g, 23,22mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng bọt màu nâu mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) □ ppm 7,24 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 6,66 - 6,73 (m, 1 H) 6,57 - 6,63 (m, 1 H) 6,47 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,13 (dt, J=13,30, 6,65 Hz, 4 H) 2,53 (s, 3 H) 1,58 - 1,76 (m, 4 H) 1,45 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,00, $[M+H]^+$ = 429,2

Bước 4: *tert*-butyl (4-(2-amino-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)carbamat, hydrobromua



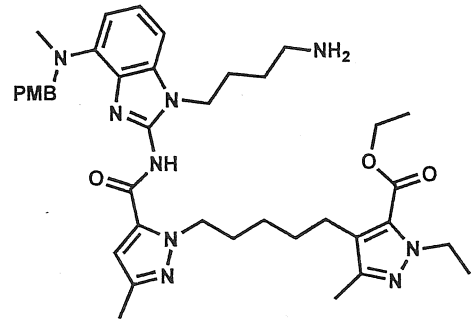
Tert-butyl(4-((2-amino-3-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)phenyl)amino)butyl)carbamat (9,95g, 23,22mmol) được hòa tan trong metanol (80ml), xyanogen bromua (4,64ml, 23,22mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô *trong chân không* đến ~1/4 dung lượng ban đầu và MeCN (50ml) và toluen (50ml) được bổ sung. Hỗn hợp được cô đến khô cạn và được làm khô trong chân không trong 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (12,54g, hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn màu nâu đậm. LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,04, $[M+H]^+$ = 454,2.

Bước 5: etyl4-(5-(5-((1-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa axit 1-(5-(5-(etoxycarbonyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (1g, 2,66mmol), *tert*-butyl (4-(2-amino-4-((4- metoxy-benzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)carbamat, hydrobromua (1,704g, 3,19mmol), TEA (1,111ml, 7,97mmol), EDC (0,662g, 3,45mmol) và HOBt (0,610g, 3,98mmol) trong NMP (25ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100ml), được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, LiCl 5%, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0-45% EtOAc trong DCM) để thu được hợp chất etyl nêu ở tiêu đề này (1,3g, 1,601mmol, hiệu suất 60,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,56, $[M+H]^+$ = 812,6.

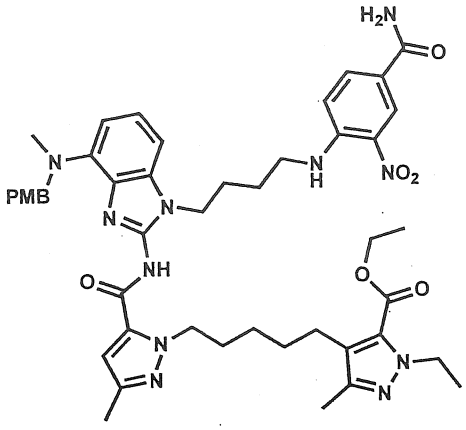
Bước 6: etyl 4-(5-(5-((1-(4-aminobutyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxylat, 2Hydroclorua



HCl 4N (2,232ml, 8,93mmol) được bổ sung vào a stirring solution of etyl 4-(5-(5-((1-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-

yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (1,45g, 1,786mmol) trong metanol (15ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới nitơ. Phản ứng được cô *trong chân không* đến ~1/5 dung lượng ban đầu và MeCN (10ml) và toluen (10ml) được bổ sung. Hỗn hợp được cô đến khô cạn và được làm khô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,45g, 1,792mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu cam đỏ mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất định lượng được giả định. LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,19, $[M+H]^+$ = 712,6

Bước 7: etyl 4-(5-(5-((1-(4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat.

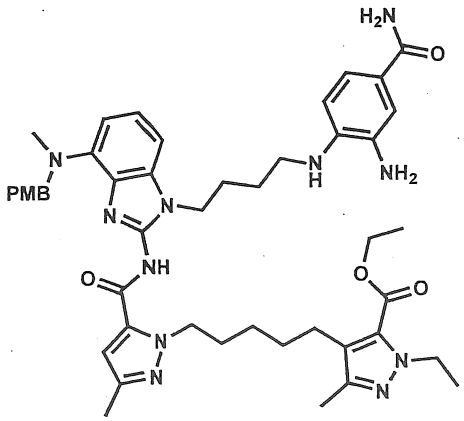


Dung dịch chứa etyl 4-(5-(5-((1-(4-aminobutyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-

5-carboxylat, 2Hydroclorua (100mg, 0,124mmol) trong DMSO (1ml) được bổ sung TEA (0,086ml, 0,618mmol), sau đó bổ sung 4-flo-3-nitrobenzamit (22,76mg, 0,124mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết 3 lần bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica (EtOH/EtOAc 0-5%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (74mg, 0,084mmol, hiệu suất 68,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*4) □ ppm 8,69 (s, 1 H) 7,91 (d, *J*=9,03 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 3 H) 7,09 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H) 6,96 (d, *J*=9,04 Hz, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 4,65 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H) 4,20 - 4,43 (m, 8 H) 3,76 (s, 3 H) 3,48 (t, *J*=6,27 Hz, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,59 (t, *J*=7,40 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,11 (s,

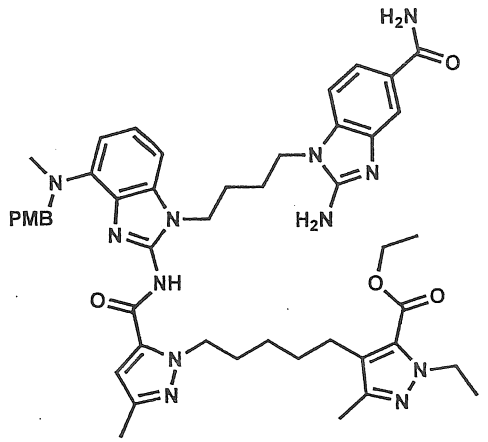
3 H) 2,03 - 2,08 (m, 2 H) 1,72 - 1,90 (m, 4 H) 1,41 - 1,55 (m, 2 H) 1,22 - 1,35 (m, 9 H). LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,41, $[M+H]^+$ = 877,5

Bước 8: etyl 4-(5-(5-((1-(4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



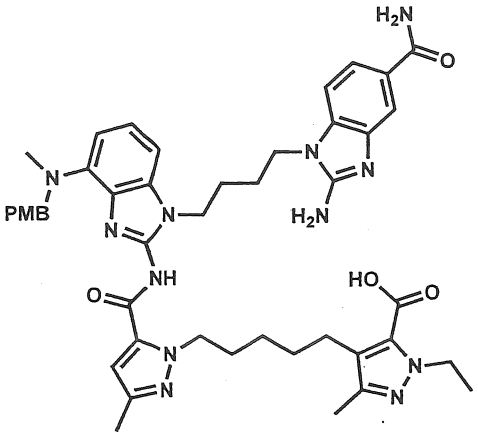
Kẽm (0,240g, 3,66mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch khuấy chứa etyl 4-(5-(5-((1-(4-((4-carbamoyl-2-nitrophenyl)amino)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (1,07g, 1,221mmol) in acetic axit (10ml). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và phần kẽm khác (0,240g, 3,66mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy thêm trong 30 phút, chất rắn được lọc ra và phần lọc được cô *trong chân không* . Phần cặn được hấp phụ trong DCM (50ml) và được rửa bằng K_2CO_3 15% và tiếp đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và tiếp đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,16g, 1,234mmol) dưới dạng bọt màu nâu mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất định lượng được giả định. LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,29, $[M+H]^+$ = 847,6

Bước 9: etyl 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1Hpyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat



Etyl-4-(5-(5-((1-(4-((2-amino-4-carbamoylphenyl)amino)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)-(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (1,03g, 1,217mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) và xyanogen bromua (0,243ml, 1,217mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô, phần cặn được hấp phụ trong MeOH 10% trong DCM (100ml) và được rửa bằng K_2CO_3 10% và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica (NH_3 2M trong MeOH/DCM 0-10%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (870mg, 0,999mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng chất bọt màu tím nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) □ ppm 7,75 (s, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 3 H) 7,15 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 3 H) 6,65 (s, 1 H) 4,62 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H) 4,19 - 4,41 (m, 8 H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,37 (s, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,58 (t, *J*=7,40 Hz, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,77 - 2,00 (m, 6 H) 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 1,27 (t, *J*=7,03 Hz, 9 H). LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,20, $[M+H]^+$= 872,5

Bước 10: Axit 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic

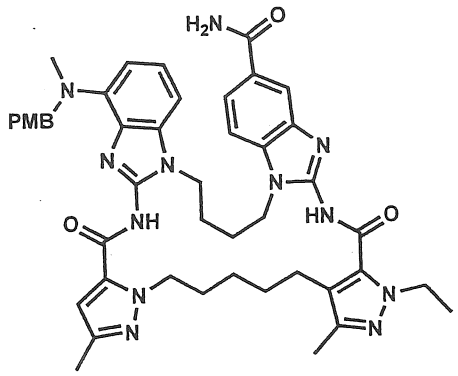


Huyền phù chứa etyl 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-

1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (870mg, 0,999mmol) trong metanol (8ml) được bổ sung NaOH (4,99ml, 4,99mmol) và dung dịch đồng nhất sạch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Metanol (8ml) được bổ sung, sau đó bổ sung nhỏ giọt HCl 1M (5ml). Hỗn hợp được cô để loại bỏ phần lớn metanol, và nước được bổ sung. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí, và tiếp đó được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (782mg, 0,928mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 7,83 (br. s., 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,01 - 7,22 (m, 7 H) 6,84 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 6,67 (br. s., 1 H) 4,42 (br. s., 2 H) 4,34 (q, *J*=7,09 Hz, 2 H) 4,12 (br. s., 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 1,81 (br. s., 2 H) 1,70 (d, *J*=6,36 Hz, 4 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 6 H). LCMS (Phương pháp E LCMS): Rt = 1,02, $[M+H]^+$ = 843,5

Ví dụ 47

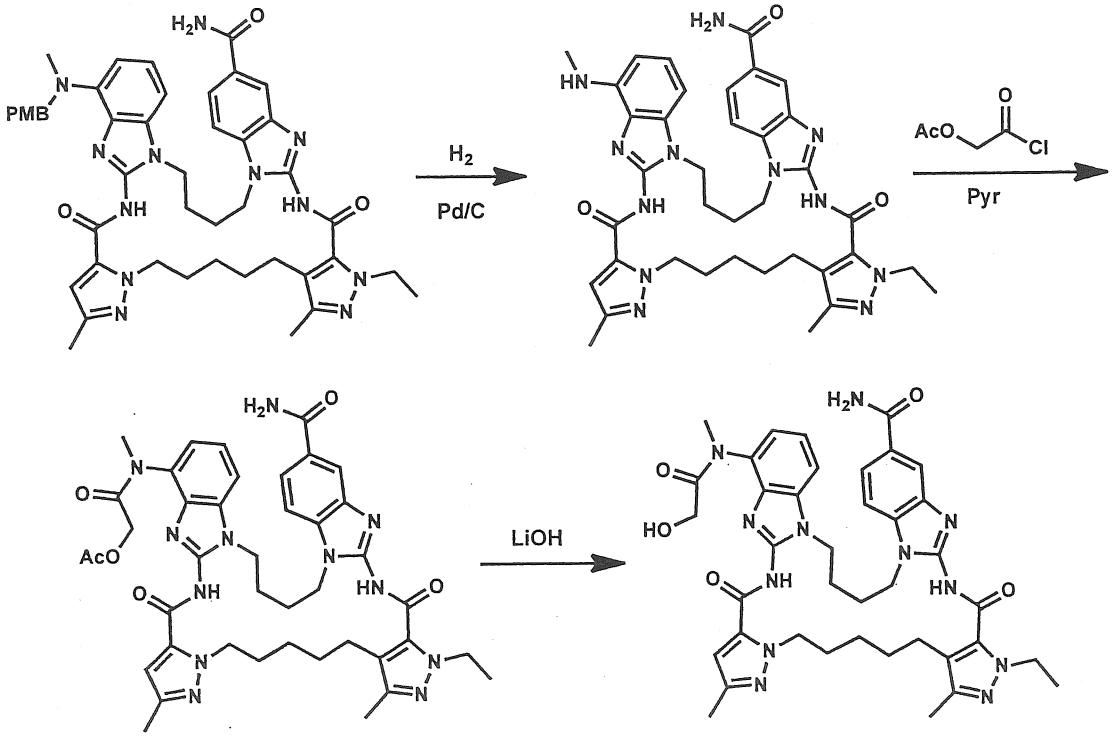
8-etyl-23-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit



Dung dịch chứa axit 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-

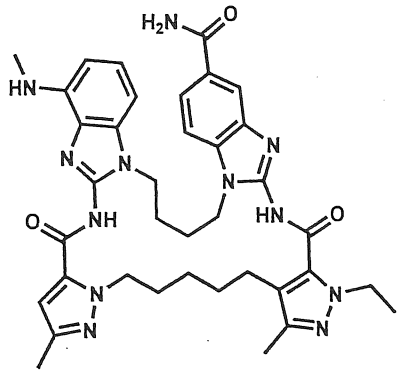
yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (200mg, 0,237mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung chậm (8 giờ) bằng bơm tiêm vào hỗn hợp chứa 1Hbenzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (64,1mg, 0,475mmol), DMAP (2,90mg, 0,024mmol) và EDC (68,2mg, 0,356mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ 60°C dưới nitơ. Phản ứng được khuấy thêm trong 24 giờ, được cô dưới chân không , và phần cặn được hòa tan trong MeOH 10% trong DCM. Nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica (2M NH_3 trong MeOH/DCM 0-10%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (40mg, 0,048mmol, hiệu suất 20,44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,88 (s, 2 H) 8,02 (d, *J*=1,47 Hz, 2 H) 7,82 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 1 H) 7,38 (br. s., 1 H) 7,20 (br. s., 3 H) 6,85 (br. s., 3 H) 6,50 - 6,64 (m, 1 H) 4,54 - 5,18 (m, 3 H) 4,48 (d, *J*=7,09 Hz, 2 H) 4,20 (br. s., 5 H) 3,71 (s, 3 H) 2,72 - 2,91 (m, 5 H) 2,18 (br. s., 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,77 - 1,97 (m, 6 H) 1,49 (br. s., 2 H) 1,30 (t, *J*=7,09 Hz, 5 H). LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,18, $[M+H]^+$ = 825,8.

Ví dụ 48 - 50



Ví dụ 48

8-etyl-10,18-dimetyl-23-(metylamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31tetradeca-hydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit

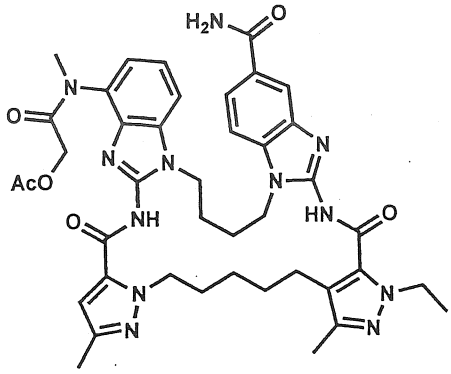


Pd-C (0,258g, 0,242mmol) được bổ sung dung dịch chứa 8-etyl-23-((4-metoxybenzyl)(metyl)amino)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo-[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit (2,0g, 2,424mmol) trong MeOH (20ml) và DCM (20ml). Bình này được thổi khí bằng nitơ, tiếp đó là hydro và hỗn hợp được khuấy dưới H_2. Sau 8 giờ Pd/C được lọc ra và phần lọc được cô *trong chân không* để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được rửa bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,25g, 1,773mmol, hiệu

suất 73,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) □ ppm 12,86 (br. s., 1 H) 12,53 (br. s., 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 7,99 (br. s., 1 H) 7,81 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,13 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=4,16 Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,41 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 4,75 (br. s., 2 H) 4,48 (d, *J*=6,85 Hz, 2H) 4,22 (br. s., 4 H) 2,82 (d, *J*=3,91 Hz, 5 H)
2,16 (br. s., 3 H) 2,09 (br. s., 3 H) 1,90 (br. s., 4 H) 1,81 (br. s., 2 H) 1,49 (br. s., 2 H) 1,38 (br. s., 2 H) 1,30 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,01, $[M+H]^+ = 705,5$

Ví dụ 49

2-((3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-23-yl)(metyl)amino)-2-oxoetyl axetat

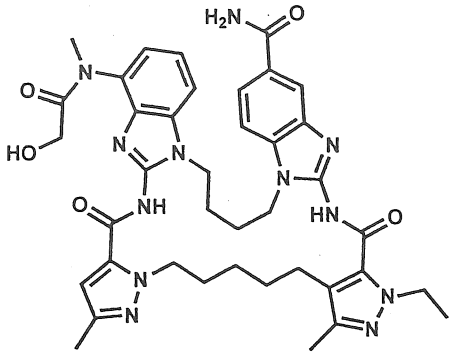


2-clo-2-oxoetyl axetat (0,069ml, 0,638mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 8-etyl-10,18-dimetyl-23-(metylamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit (300mg, 0,426mmol) trong pyridin (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm tiếp đó được cô, và phần cặn được hấp phụ trong MeOH 10% trong DCM (100ml) và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica (NH_3 2M trong MeOH/DCM 0-10%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (198mg, 0,246mmol, 57,8% hiệu suất) dưới dạng light-pink chất rắn ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) □

ppm 7,97 (s, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 7,38 - 7,53 (m, 2 H) 7,34 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 6,60 - 6,75 (m, 1 H) 4,76 (br. s., 2
H) 4,48 - 4,60 (m, 3 H) 4,31 (br. s., 5 H) 3,54 (br. s., 1 H) 3,36 (s, 2 H) 2,89 (br. s., 2 H) 2,26 (br. s., 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,04 (br. s., 6 H) 1,96 (s, 1 H) 1,88 (d, *J*=6,53 Hz, 2 H) 1,60 (br. s., 2
H) 1,33 - 1,49 (m, 5 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,94, $[M+H]^+$ = 805,6

Ví dụ 50

8-etyl-23-(2-hydroxy-N-metylaxetamido)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit

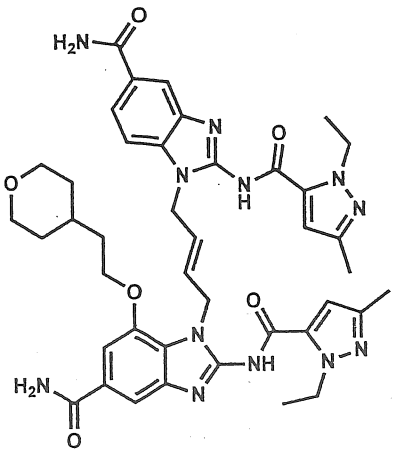


Dung dịch chứa 2-((3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1- p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-23-yl)(metyl)amino)-2-oxoetyl axetat (132mg, 0,164mmol) trong MeOH (4ml) được bổ sung lithi hydroxit (1,640ml, 1,640mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, 1,64ml HCl 1M được bổ sung vào huyền phù để tạo ra dung dịch màu sáng. Hầu hết MeOH được loại bỏ *trong chân không* , nước được bổ sung, và chất rắn được phân tách bằng cách lọc, được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí, và tiếp đó được làm khô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (119mg, 0,156mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,87 (s, 2 H) 7,93 - 8,06 (m, 2 H) 7,83 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,50 - 7,71 (m, 2 H) 7,35 (br. s., 2 H) 7,25 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,56 (br. s., 1 H) 4,54 - 4,88 (m, 3 H) 4,49 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,24 (br. s., 5 H) 3,49 - 3,88 (m, 2 H) 3,22 (br. s., 2 H) 2,82 (br. s., 2

H) 2,16 (br. s., 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,69 - 2,02 (m, 6 H) 1,50 (br. s., 2 H) 1,31 (t, *J*=7,09 Hz, 5 H); Phương pháp D LCMS: Rt = 0,88 phút, $[M+H]^+$ = 763,6.

Ví dụ 51

(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy)-1H-enzo[d]imidazol-5-carboxamit

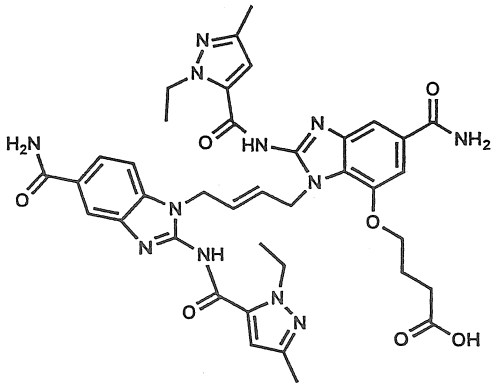


Ví dụ 51 có thể được điều chế theo phương pháp 14 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Hỗn hợp chứa 4-(2-brometyl)tetrahydro-2H-pyran (12,54mg, 0,065mmol), (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-arboxamit (45mg, 0,065mmol) và kali carbonat (22,44mg, 0,162mmol) được gia nhiệt trong 3 giờ ở nhiệt độ 85°C trong DMSO (650µl) và NMP (650µl), tiếp đó được làm nguội. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo axit (5% đến 50% trong 0,1% TFA trong MeCN đến 0,1% TFA trong nước; 50x30mm Phenomenex Eclipse, cột 5□M C18, gradient 20 phút). Các phân đoạn tinh khiết được phân tách thành EtOAc và nước natri bicarbonat bão hòa, lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8mg, hiệu suất 15,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 600MHz): □ (ppm) 12,83 (br s, 2 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 7,93 (br s, 2 H), 7,69 (dd, *J*=8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,33 (br d, *J*=11,4 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,96-6,02 (m, 1 H), 5,70-5,79 (m, 1 H), 4,93 (br d, *J*=5,0 Hz, 2 H), 4,82 (br d, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,49-4,58 (m, 4 H), 3,96 (br t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 3,75 (br dd, *J*=11,2, 2,9 Hz, 2 H), 3,16-3,23 (m, 2 H), 2,12 (d, *J*=12,7 Hz,

6 H), 1,50-1,53 (m, 1 H), 1,45-1,49 (m, 2 H), 1,43 (br d, *J*=11,9 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H), 1,08 (br dd, *J*=12,0, 3,6 Hz, 2 H); LCMS (Phương pháp K LCMS): Rt = 0,90 phút, $[M+H]^+$ = 805,5.

Ví dụ 52

Axit (E)-4-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)butanoic

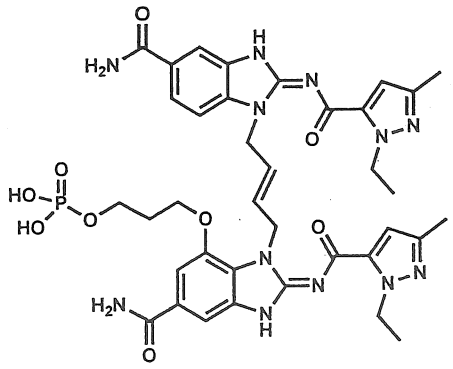


Ví dụ 52 có thể được điều chế bằng cách kết hợp phương pháp 14 và 16 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Metyl (E)-4-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)butanoat (40mg, 0,050mmol) được hòa tan trong MeOH và THF (mỗi loại 1ml) và natri hydroxit (101µl, 0,505mmol, 5N) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Phản ứng tiếp đó được phân tách thành EtOAc và nước kali hydro sulfat 10%. Hỗn hợp gel dính tạo thành được làm bay hơi đến gần khô cạn, được hòa tan trong 2ml MeOH với nước natri hydroxit (5N) để hòa tan. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo bazơ (10% đến 55% trong NH_4OH 0,1% trong nước đến MeCN; 50x30mm Phenomenex Gemini, cột 5□M C18 110A, gradient 1 phút). Phân đoạn tinh khiết được thu gom và sản phẩm được phân tách bằng cách cô *trong chân không,* tiếp đó được làm khô dưới chân không cao để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δppm 8,45 - 8,76 (m, 1 H), 7,85 - 8,12 (m, 1 H), 7,49 - 7,78 (m, 2 H), 6,92 - 7,30 (m, 2 H), 6,31 - 6,58 (m, 2 H), 5,83 - 6,02 (m, 1 H), 5,56 - 5,75 (m, 1 H), 4,45 - 4,66 (m, 5 H), 3,91 - 4,16 (m, 4 H), 3,6 (q, *J*= 6,3 Hz, 4 H), 2,31 (m, 2

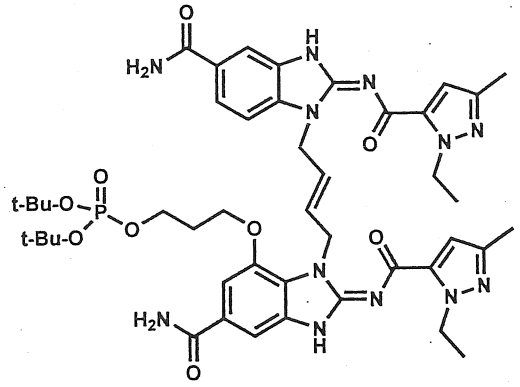
H), 2,18 (s, 6 H), 1,29 (q, *J*= 6,1 Hz, 4 H), 1,13 (t, *J*= 6,1 Hz, 6 H); Phương pháp K LCMS: Rt = 0,75 phút, $[M+H]^+$ = 779,4.

Ví dụ 53

3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat 2Hydroclorua



Bước 1: Di-tert-butyl (3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl) phosphat

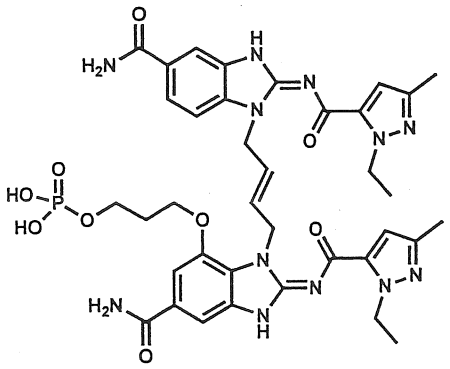


(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]-imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxy-propoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (100mg, 0,133mmol) được tạo huyền phù trong DMF (1ml), 2H-tetrazol trong MeCN (1,480ml, 0,666mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được cô trong máy cô quay để loại bỏ MeCN. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể nước đá, và tiếp đó dung dịch chứa di-*tert*-butyl diisopropylphosphoramidit (148mg, 0,533mmol) trong DMF (1ml) được bổ sung. Hỗn

hợp được khuấy trong 1 giờ, được làm ấm chậm đến nhiệt độ trong phòng và được để qua đêm trong 16 giờ, tiếp đó được làm nguội bằng bể nước đá, thêm 2 đương lượng 2H-tetrazol trong MeCN và 2 đương lượng di-*tert*-butyl diisopropylphosphoramidit được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Thêm 2 đương lượng 2H-tetrazol trong MeCN và 2 đương lượng di-*tert*-butyl diisopropylphosphoramidit được bổ sung sau đó và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Tiếp theo, phản ứng được làm nguội trong bể nước đá, H_2O_2 (0,272ml, 2,66mmol, 30%) được bổ sung, và được tiếp tục khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (50ml) chứa hỗn hợp chứa $NaHCO_3$ và $Na_2S_2O_3$ (1:1, 2M, 1ml). Chất hồ dính được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô trên bộ lọc trong 2 ngày. Phần cặn được hòa tan trong THF, được kết hợp với các phần chiết từ phần lọc sử dụng $CHCl_3$:EtOH 3:1, chất hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô, được nạp khô trên silica gel (cột 12g), và được tinh chế bằng sắc ký silica gel sử dụng 1 đến 10% MeOH trong DCM (+1% NH_4OH) trong 5 phút tiếp đó 10% trong 15 phút thành hợp chất nêu ở tiêu đề này (23mg, 0,024mmol, hiệu suất 18,31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (Phương pháp I LCMS): Rt = 1,03 phút, $[M+H]^+$ = 943,3

Ví dụ 53

3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl dihydrogen phosphat 2Hydroclorua

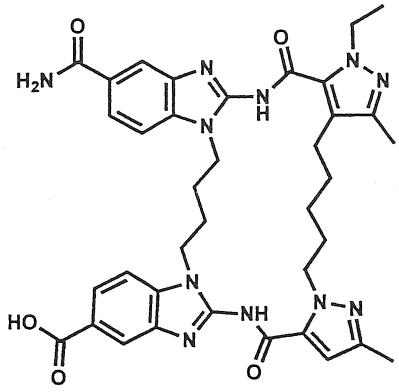


Di-*tert*-butyl (3-(((Z)-6-carbamoyl-3-((E)-4-((Z)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-

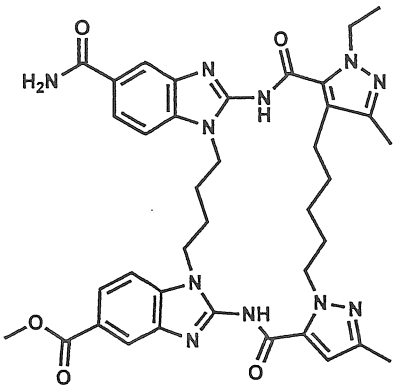
((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)propyl) phosphat (22mg, 0,023mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (1ml), HCl 3M trong CPME (0,156ml, 0,467mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, dietyl ete (50ml) được bổ sung, kết tủa được lọc dưới N_2, được rửa bằng ete, được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (18mg, 0,020mmol, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) □ (ppm) 12,83 (br s, 2H), 7,92-8,05 (m, 4H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,02 (dt, J = 15,4, 5,5 Hz, 1H), 5,62-5,77 (m, 1H), 4,95 (br d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,83 (br d, J = 5,4 Hz, 3H), 4,44-4,59 (m, 9H), 4,15 (br t, J = 6,1 Hz, 5H), 3,94-3,99 (m, 4H), 2,11 (s, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (quin, J = 6,0 Hz, 3H), 1,25 (q, J = 7,3 Hz, 8H); LCMS (Phương pháp I LCMS): Rt = 0,64 phút, $[M+H]^+$ = 831,2.

Ví dụ 54

Axit 3-Carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxylic



Bước 1: Metyl 3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo-[4,5]imidazo[1,2a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxylat

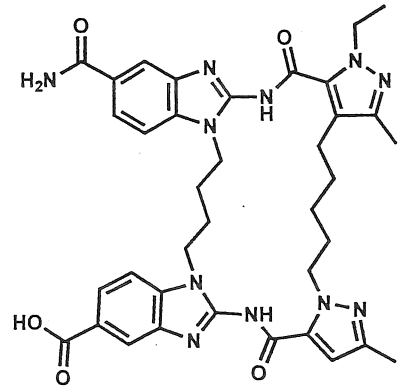


Ví dụ 55 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. 2 bước cuối cùng của quá trình điều chế được đề xuất:

Huyền phù chứa 24-xyano-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit (900mg, 1,284mmol) trong MeOH (40ml) được bổ sung boron triflorua eterat (0,814ml, 6,42mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 48 giờ, tiếp đó được cô dưới chân không và được rót vào nước đá. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (600mg, 0,818mmol, hiệu suất 63,7%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,406 phút, $[M+H]^+$ = 733,7

Ví dụ 54

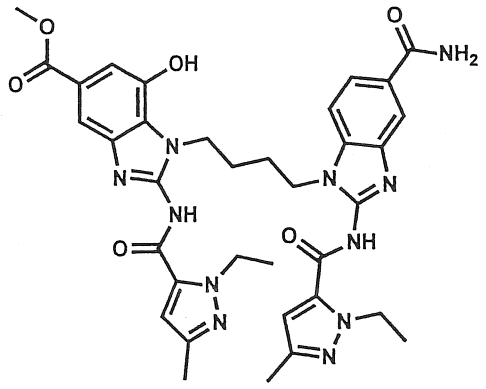
Axit 3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxylic



Huyền phù chứa metyl 3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]benzo[4,5]imidazo [2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxylat (420mg, 0,572mmol) trong MeOH (15ml) và nước (15ml) được bổ sung NaOH (229mg, 5,72mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20ml), axit hóa đến độ pH=3 bằng HCl 2N vàc kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini Prep C18 OBD, 5µ silica, đường kính 21,2mM, chiều dài 150mm), sử dụng hỗn hợp phân cực giảm chứa nước (chứa TFA 0,1%) và MeCN làm dung môi rửa giải. Phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được làm bay hơi đến khô cạn để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (190mg, 0,264mmol, hiệu suất 46,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,89 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,51 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 9,2 Hz, 6H), 1,87 - 1,61 (m, 6H), 1,46 (s, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 2H); Phương pháp A LCMS: Rt = 1,295 phút, $[M+H]^+$ = 720,2

Ví dụ 55

Muối axit metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat, 2Triffloaxetic

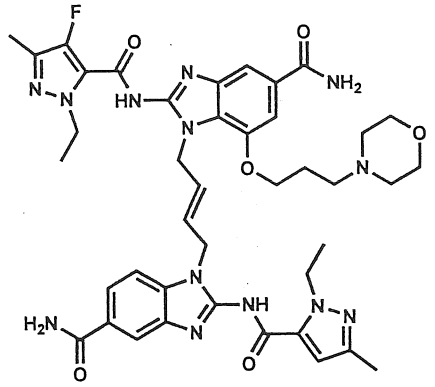


Ví dụ 55 có thể được điều chế theo phương pháp 11 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 50ml, metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-

3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat (35mg, 0,048mmol) được khuấy trong DCM. Boron tribromua (58,0µl, 0,058mmol) được bổ sung sau đó thành từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (khoảng 18 giờ), sau đó phản ứng được dập tắt bằng MeOH và được cô *trong chân không* . Chất thô chứa cả hợp chất metoxy và phenol được tinh chế trên HPLC pha đảo (Gilson 115 liquid handler, bơm Gilson 333 Aquious, bơm Gilson 334 Organic, thiết bị dò Gilson UV/VIS-155, chạy phần mềm Trilution v1,4. Cột Lunar: axetonitril, 0,1%TFA / dung môi rửa giải nước, gradient 0-20%. Phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (5mg, 5,07 umol, hiệu suất 10,47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,62 - 13,04 (m, 2 H) 10,69 (s, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=2,27 Hz, 2 H) 6,59 (s, 2 H) 4,57 (dd, *J*=6,82, 4,04 Hz, 5 H) 4,44 (br. s., 3 H) 3,80 - 3,90 (m, 3 H) 2,10 (d, *J*=4,55 Hz, 6 H) 1,89 (br. s., 4 H) 1,31 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,87 phút, $[M+H]^+$ = 710,6

Ví dụ 56

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-4-flo-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

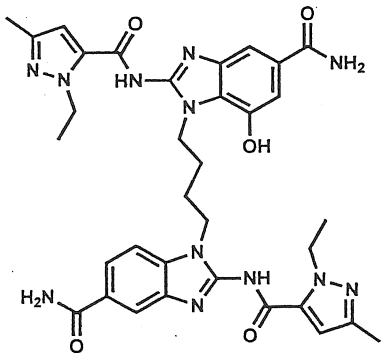


Ví dụ 56 có thể được điều chế theo phương pháp 20 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Huyền phù chứa (*E*)-2-amino-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (50mg, 0,073mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung dung dịch chứa axit 1-etyl-3-flo-4-metyl-1H-pyrazol-5-

carboxylic (31,5mg, 0,183mmol), HOBt (16,8mg, 0,110mmol), HATU (69,5mg, 0,183mmol) và trietylamin (0,04ml, 0,3mmol) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, tiếp đó được gia nhiệt đến 50°C trong 30 phút. Nước được bổ sung, và dung dịch vẩn đục được làm lạnh trong tủ lạnh cho đến khi chất kết tủa được tạo thành. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng silica gel (cột Isco 4g silica), rửa giải bằng 0 – 20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4mg, 4,77µmol, hiệu suất 6,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s., 2 H), 7,99 – 8,03 (m, 2 H), 7,92 – 7,97 (m, 1 H), 7,67 – 7,73 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,30 – 7,44 (m, 4 H), 6,53 (br. s., 1 H), 5,93 – 6,04 (m, 1 H), 5,68 – 5,82 (m, 1 H), 4,90 – 4,97 (m, 2 H), 4,76 – 4,84 (m, 2 H), 4,45 - 4,57 (m, 4 H), 3,98 (br. s., 2 H), 3,44 - 3,49 (m, 4 H), 2,21 – 2,29 (m, 2 H), 2,17 – 2,21 (m, 4 H), 2,07 - 2,15 (m, 6 H), 1,63 – 1,74 (m, 2 H), 1,13 – 1,21 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp J LCMS): Rt = 0,65 phút, $[M+H]^+$ = 838,3

Ví dụ 57

Muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, triffloaxetic

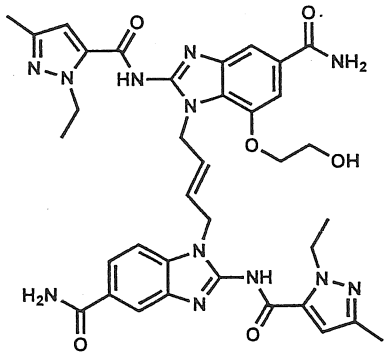


Ví dụ 57 có thể được điều chế theo phương pháp 20 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, bis triffloaxetic (17mg, 0,018mmol) trong DCM (2ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung BBr_3 1M trong DCM (50µl, 0,050mmol). Sau 1 giờ, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và phân tích LC/MS cho thấy không có tiến triển phản ứng. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C,

và thêm 100µl BBr_3 1M trong DCM được bổ sung. Phản ứng được để ấm chậm đến nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, được làm lạnh trở lại 0°C, và tiếp đó thêm 100µl BBr_3 1M trong DCM được bổ sung. Sau khi thêm 24 giờ, MeOH (~ 2ml) được bổ sung, và phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo, rửa giải bằng 20 – 45% MeCN trong H_2O (với TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8mg, 0,01mmol, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (br. s, 1H), 10,48 (s, 1 H), 7,98 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,75 (dd, *J*=8,36, 1,52 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,14 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,58 (d, *J*=9,63 Hz, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 4 H), 4,43 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 4,27 (t, *J*=7,00 Hz, 2 H), 2,10 (d, *J*=6,34 Hz, 6 H), 1,82 - 1,95 (m, 4 H), 1,30 (td, *J*=7,03, 3,68 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,78 phút, $[M+H]^+$ = 695,4

Ví dụ 58

(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-(2-hydroxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

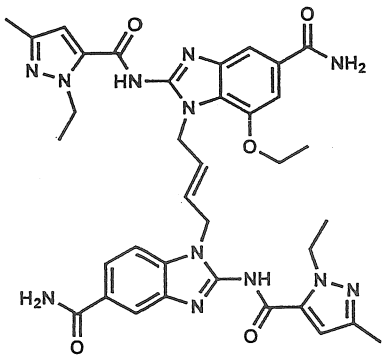


Ví dụ 58 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: (*E*)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (300mg, 0,400mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung BBr_3 (501mg, 2,00mmol). Sau 3 giờ, phản ứng được dập tắt bằng nước (5ml), và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (21mg, 0,029mmol, hiệu suất 7%) dưới dạng chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 12,83 (s, 2 H), 7,97 (d, *J*=12,2 Hz, 3 H), 7,62 - 7,78 (m, 2 H), 7,29 - 7,50 (m, 4 H), 6,54 (d, *J*=14,1 Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 4,99 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (d, *J*=6,8 Hz, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,27 (s, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,333 phút, $[M+H]^+$ = 737,1

Ví dụ 59

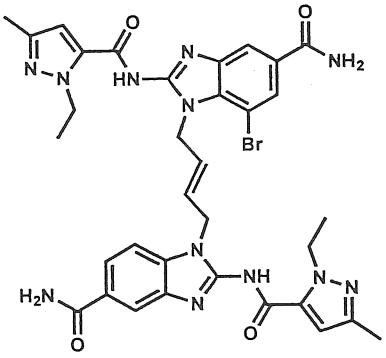
(*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-etoxy-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 59 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (58mg, 0,38mmol) trong NMP (3ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HATU (171mg, 0,450mmol) và DIEA (0,14ml, 0,77mmol). Sau 15 phút, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-etoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (65mg, 0,15mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C. Sau 16 giờ, nước được bổ sung, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Vật liệu này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (35mg, 0,047mmol, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,97 (d, *J*=11,7 Hz, 3 H), 7,72 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=12,3 Hz, 3 H), 6,55 (s, 2 H), 5,91 - 6,02 (m, 1 H), 5,78 (dd, *J*=13,3, 7,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=4,7 Hz, 2 H), 4,83 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,50 - 4,57 (m, 4 H), 3,99 - 4,06 (s, 2 H), 2,12 (d, *J*=3,8 Hz, 6 H), 1,28 (dd, *J*=12,7, 6,9 Hz, 6 H), 1,18 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,382 phút, $[M+H]^+$ = 721,2

Ví dụ 60

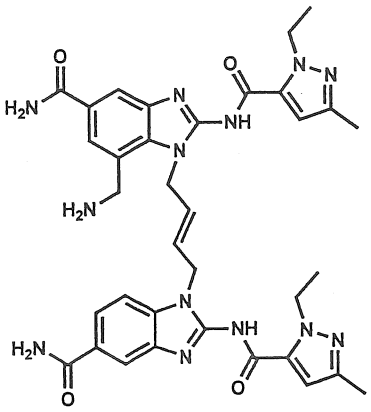
(*E*)-7-Brom-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 60 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (1,12g, 7,28mmol), (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-brom-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (1,6g, 3,3mmol), HATU (3,14g, 8,28mmol) và trietylamin (1,01g, 9,93mmol) được gia nhiệt đến 60°C trong DMF (30ml). Sau 12 giờ, nước (5ml) được bổ sung, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Vật liệu này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (700mg, 0,926mmol, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,05 (br. s., 1 H), 12,80 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,91 – 8,00 (m, 4 H), 7,72 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 7,43 – 7,47 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 6,54 (d, *J*=4 Hz, 2 H), 5,95 – 6,05 (m, 1 H), 5,60 – 5,70 (m, 1 H), 5,06 – 5,13 (m, 2 H), 4,75 – 4,81 (m, 2 H), 4,45 – 4,61 (m, 4 H), 2,12 (d, *J*=4 Hz, 6 H), 1,18 – 1,35 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,367 phút, $[M+H]^+$ = 755,1

Ví dụ 61

Muối axit (*E*)-7-(aminometyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, triffloaxetic

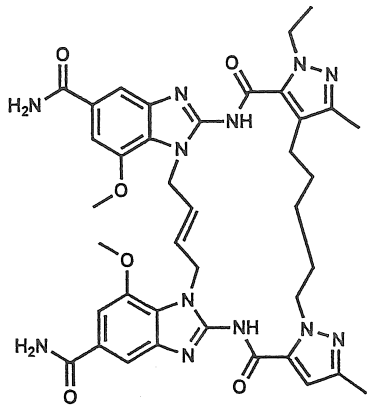


Ví dụ 61 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất:

(*E*)-*tert*-butyl ((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)metyl)carbamat (410mg, 0,509mmol) trong MeOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HCl 36,5% (0,5ml, 0,51mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 40°C và được cô sau 3 giờ. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (9mg, 11 µmol, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,07 – 12,88 (m, 1 H), 8,34 (s, 3 H), 8,00 (d, *J*=7,3 Hz, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,56 (d, *J*=15,5 Hz, 2 H), 5,92 (d, *J*=15,9 Hz, 1 H), 5,58 (d, *J*=16,0 Hz, 1 H), 5,23 – 5,29 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (dd, *J*=13,6, 6,6 Hz, 4 H), 4,15 (d, *J*=4,6 Hz, 2 H), 2,12 (d, *J*=3,9 Hz, 6 H), 1,28 (d, *J*=4,2 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,183 phút, $[M+H]^+$ = 706,3

Ví dụ 62

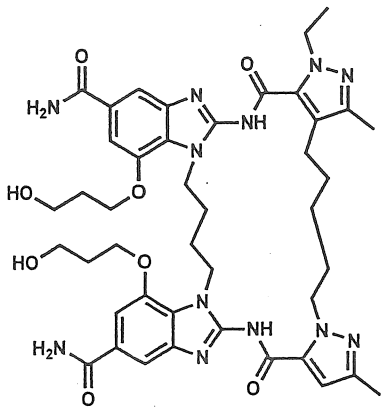
Muối axit (*E*)-8-etyl-1,26-dimetoxy-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit, bis triffloaxetic



Ví dụ 62 có thể được điều chế theo phương pháp 6 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Dung dịch chứa axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (37,5mg, 0,108mmol), HATU (101mg, 0,267mmol) và TEA (86µl, 0,62mmol) trong DMF (4,1ml) được bổ sung (*E*)-4,4'-(but-2-en-1,4-diylbis(azanediyl))bis(3-amino-5-metoxybenzamit) dihydroclorua (50mg, 0,10mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 100°C, và sau 3 giờ, nước được bổ sung. Chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1mg, 1 µmol, hiệu suất 1%; hiệu suất thấp một phần do sự cố cổng tiêm trong quá trình tinh chế HPLC). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,37 (d, *J*=4,56 Hz, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 5,76 (d, *J*=12,67 Hz, 2 H), 5,05 (d, *J*=12,93 Hz, 4 H), 4,70 (br. s., 2 H), 4,46 - 4,57 (m, 2 H), 3,72 (d, *J*=8,36 Hz, 6 H), 2,81 (d, *J*=6,59 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,86 (br. s., 2 H), 1,58 (br. s., 2 H), 0,89 - 0,96 (m, 5 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,91 phút, $[M/2+H]^+$ = 389,5

Ví dụ 63

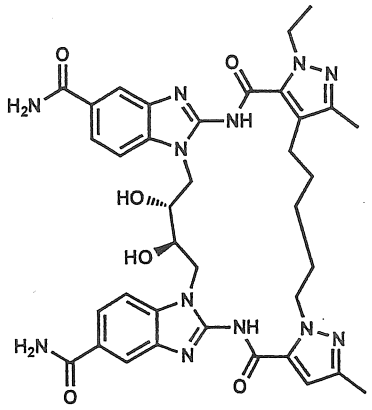
8-Etyl-1,26-bis(3-hydroxypropoxy)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit dihydroclorua



Ví dụ 63 có thể được điều chế theo phương pháp 6 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 1,26-bis(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propoxy)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit (18mg, 0,016mmol) trong THF (0,5ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung HCl 4N (0,025ml, 0,099mmol). Sau 60 phút, chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOAc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15mg, 0,016mmol, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 - 8,08 (m, 2 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 4 H), 6,51 - 6,58 (m, 1 H), 4,63 - 4,72 (m, 2 H), 4,31 - 4,50 (m, 6 H), 4,11 - 4,20 (m, 4 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 2,74 - 2,85 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,78 - 1,91 (m, 6 H), 1,64 - 1,74 (m, 4 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,26 - 1,32 (m, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+$ = 867,5

Ví dụ 64

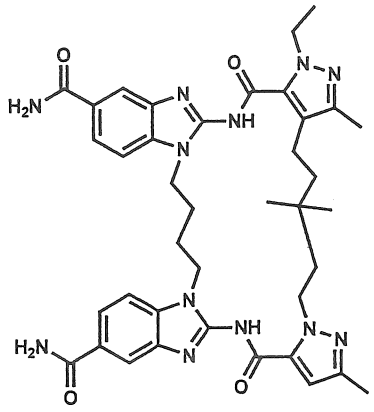
(29*R*,30*R*)-8-Etyl-29,30-dihydroxy-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit



Ví dụ 64 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: (28a*R*,31a*R*)-8-Etyl-10,18,30,30-tetrametyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,-20,21,28,28a,31a,32-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p][1,3]dioxolo[4,5-s]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit (500mg, 0,632mmol), axit formic (15ml, 391mmol) và nước (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C. Sau 48 giờ, hỗn hợp được cô và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini-C18, 5µ silica, đường kính 21mm, chiều dài 150mm), rửa giải bằng 10 – 30% nước trong MeCN (với axit formic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,5mg, 9,5µmol, hiệu suất 1,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,01 (d, *J*=13,1 Hz, 2 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,62 - 4,74 (m, 1 H), 4,42 - 4,63 (m, 6 H), 4,12 - 4,33 (m, 2 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 2,71 - 2,82 (m, 1 H), 2,23 (d, *J*=18,2 Hz, 6H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,38 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,295 phút, $[M+H]^+$ = 751,2

Ví dụ 65

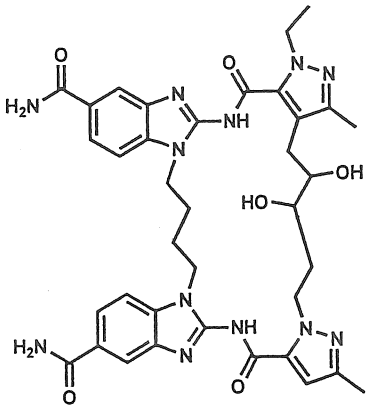
8-Etyl-10,13,13,18-tetrametyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit



Ví dụ 65 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3,3-dimetylpentyl)-1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxylic (192mg, 0,510mmol) trong NMP (10ml) được bổ sung HATU (194mg, 0,510mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 40°C, và 1,1'-(propan-1,3-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (200mg, 0,510mmol) được bổ sung. Sau khi gia nhiệt qua đêm, phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (13mg, 0,017mmol, hiệu suất 3,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,01 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,85 (d, J=8,4 Hz), 7,51 (t, J=8,4 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,73 – 4,77 (m, 2 H), 4,45 – 4,53 (m, 2 H), 4,28 – 4,33 (m, 4 H), 2,78 – 2,87 (m, 2 H), 2,29 (d, J=11,6 Hz, 6 H), 1,98 (br. s., 4 H), 1,88 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 1,45 – 1,54 (m, 2 H), 1,27 – 1,39 (m, 5 H), 1,07 (s, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,397 phút, $[M+H]^+$ = 747,3

Ví dụ 66

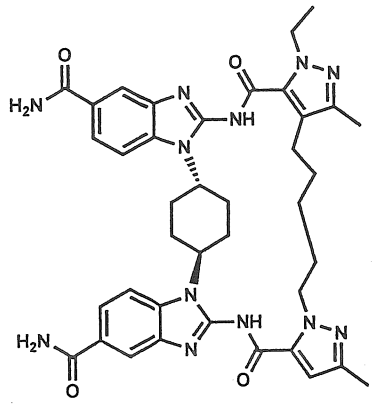
8-Etyl-12,13-dihydroxy-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit



Ví dụ 66 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit (350mg, 0,488mmol) và NMO (114mg, 0,977mmol) trong *tert*-BuOH (9ml) và nước (3ml) được bổ sung osimi tetroxit (7,7µl, 0,024mmol). Sau 4 giờ ở nhiệt độ 25°C, phản ứng được dập tắt bằng Na_2SO_3 và được pha loãng bằng DCM (50ml). Hỗn hợp được rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml), và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini-C18, 5µ silica, đường kính 21mm, chiều dài 150mm), rửa giải bằng 20 – 40% MeCN trong nước (với TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11mg, 0,015mmol, hiệu suất 3,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (dd, *J*=27,0, 8,4 Hz, 2 H), 7,68 (dd, *J*=37,9, 8,5 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,29 - 5,41 (m, 1 H), 4,38 - 4,61 (m, 6 H), 4,20 - 4,29 (m, 1 H), 3,74 (t, *J*=12,4 Hz, 2 H), 3,16 (dd, *J*=14,1, 10,2 Hz, 1 H), 2,95 (d, *J*=11,2 Hz, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,29 (s, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,04 - 2,15 (m, 3 H), 1,92 - 1,99 (m, 1 H), 1,45 (t, *J*=8 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,270 phút, $[M+H]^+$ = 750,9

Ví dụ 67

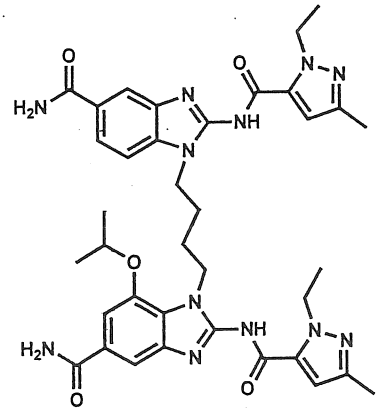
(1r,39r)-14-etyl-16,25-dimetyl-12,28-dioxo-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-decaazaoctaxyclo[37,2,2,$0^{2,10}$,$0^{3,8}$,$0^{13,17}$,$0^{23,27}$,$0^{30,38}$,$0^{32,37}$]tritetraconta-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-dodecaene-6,34-dicarboxamit



Ví dụ 67 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxylic (483mg, 1,39mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ 25°C được bổ sung HATU (1,10g, 2,89mmol) và DIEA (1,01ml, 5,78mmol). Sau 4 giờ, 1,1'-((1*R*,4*R*)-xyclohexane-1,4-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (500mg, 1,16mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Nước được bổ sung, chất rắn màu nâu xuất hiện và được thu gom. Chất rắn được đưa vào tinh chế 2 lần để tạo ra sản phẩm (3mg, 4µmol, hiệu suất 0,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,04 (s, 2 H), 8,07 (d, *J*=8,2 Hz, 6 H), 7,88 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,39 (s, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 4,95 (br, s., 2 H), 4,69 (br. s., 2 H), 4,48 (br. s., 2 H), 2,60 – 2,85 (m, 6 H), 1,99 – 2,24(m, 10 H), 1,80 - 2,01 (m, 3 H), 1,49 – 1,65 (m, 4 H), 1,34 (br. s., 4 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,413 phút, $[M+H]^+$ = 745,3

Ví dụ 68

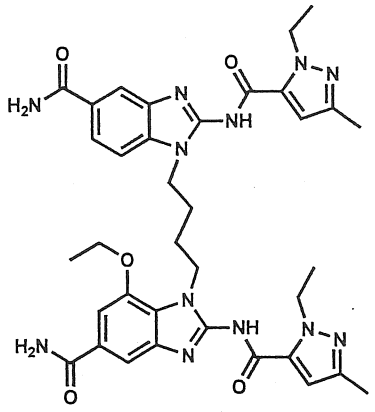
1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isopropoxy-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 68 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (215mg, 1,40mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ 25°C được bổ sung DIEA (0,489ml, 2,80mmol) và HATU (638mg, 1,68mmol). Sau 30 phút, 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (260mg, 0,560mmol) được bổ sung. Sau 16 giờ, nước được bổ sung, và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (55mg, 0,075mmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (d, J=12,5 Hz, 2 H), 7,88 – 8,01 (m, 3 H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,30 (br. s., 3 H), 6,59 (s, 2 H), 4,74 – 4,84 (m, 1 H), 4,52 – 4,63 (m, 4 H), 4,29 - 4,36 (m, 4 H),2,11 (d, J=6,5 Hz, 6 H), 1,77 – 1,94 (m, 4 H), 0,98 - 1,44 (m, 12 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,428 phút, $[M+H]^+$ = 737,2

Ví dụ 69

1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-etoxy-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

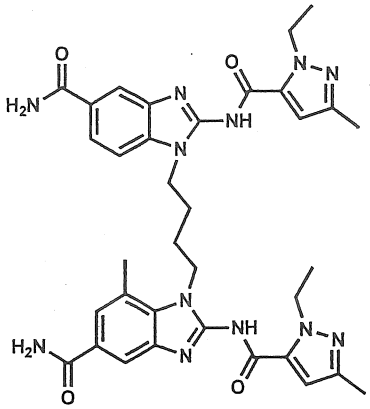


Ví dụ 69 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (191mg, 1,24mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ 25°C được bổ sung DIEA (0,550ml, 3,15mmol) và HATU (600mg, 1,58mmol). Sau 30 phút, 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-etoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (270mg, 0,599mmol) được bổ sung. Sau 16 giờ, nước được bổ sung, và chất kết tủa tạo thành

được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng MeOH để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (28mg, 0,039mmol, hiệu suất 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (s, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,74 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,50 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,50 - 4,64 (m, 4 H), 4,31 (d, *J*=36,9 Hz, 4 H), 4,12 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 2,10 (d, *J*=1,7 Hz, 6 H), 1,86 (s, 4 H), 1,29 (dd, *J*=7,7, 6,6 Hz, 6 H), 1,24 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,426 phút, $[M+H]^+$ = 723,2

Ví dụ 70

1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit

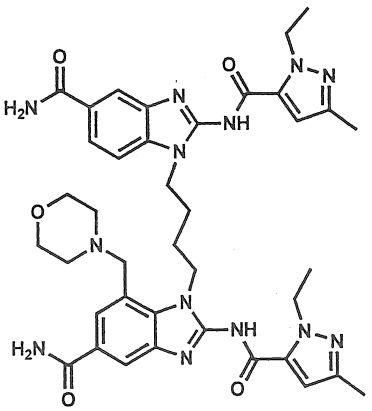


Ví dụ 70 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (331mg, 2,15mmol) trong NMP (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DIEA (0,900ml, 5,15mmol) và HATU (979mg, 2,58mmol). Sau 30 phút, 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydrobromua (500mg, 0,859mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Nước được bổ sung, và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (45mg, 0,065mmol, hiệu suất 7,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2 H), 7,98 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,32 (d, *J*=9,9 Hz, 2 H), 6,60 (d, *J*=15,5 Hz, 2 H), 4,56 (dd, *J*=10,8, 7,1 Hz, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,09 (d, *J*=13,4 Hz, 6 H),

1,89 (d, *J*=22,1 Hz, 4 H), 1,30 (q, *J*=7,3 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,341 phút, $[M+H]^+$ = 693,3

Ví dụ 71

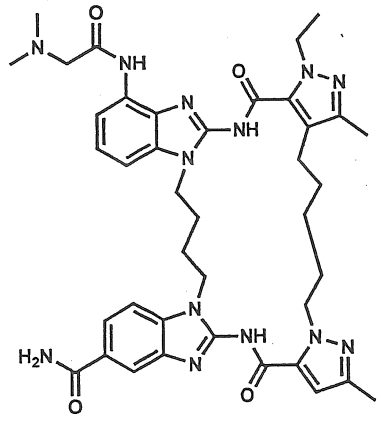
1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 71 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (302mg, 1,96mmol) trong NMP (3ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung DIEA (0,777ml, 4,45mmol) và HATU (846mg, 2,23mmol). Sau 1 giờ, 2-amino-1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-7-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxamit (450mg, 0,890mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Nước được bổ sung, và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (70mg, 0,090mmol, hiệu suất 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,99 (br. s., 2 H), 9,89 (br. s., 2 H), 7,99 – 8,11 (m, 5 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,53 – 4,61 (m, 5 H), 4,47 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,92 (br. s., 2 H), 3,60 (br. s., 2 H), 3,36 (br. s., 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,83 (d, *J*=22,7 Hz, 4 H), 1,23 – 1,45 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,255 phút, $[M+H]^+$ = 778,3

Ví dụ 72

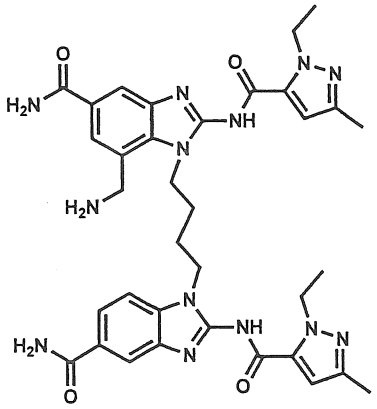
4-(2-(Dimetylamino)axetamido)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit



Ví dụ 72 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 4-amino-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l]-[1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit (200mg, 0,290mmol), axit 2-(dimetylamino)acetic (119mg, 1,158mmol), HOBt (44,3mg, 0,290mmol), DIEA (0,405ml, 2,32mmol) và DMAP (17,7mg, 0,145mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ 60°C được bổ sung HATU (661mg, 1,74mmol) trong 10 phần với khoảng cách 30 phút. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và air được làm khô. Chất rắn tiếp đó được tinh chế bằng silica gel (cột Combiflash Rf 120g, 85ml/phút), rửa giải bằng 0 – 20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (205mg, 0,251mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (br. s., 1 H), 12,55 (br. s., 1 H), 10,37 (br. s., 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,83 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,69 - 4,80 (m, 2 H), 4,47 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,14 - 4,34 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 2,81 (br. s., 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (br. s., 4 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,48 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 1,38 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H), 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+$ = 776,7

Ví dụ 73

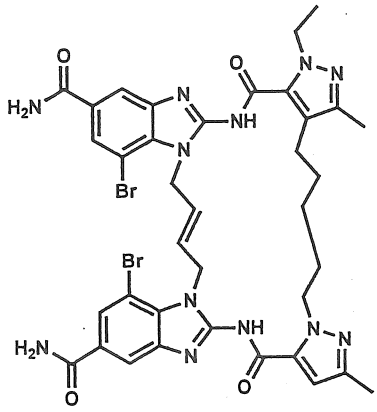
7-(Aminometyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 73 có thể được điều chế theo phương pháp 9 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: *tert*-butyl ((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)metyl)carbamat (200mg, 0,248mmol) trong MeOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HCl 12M (0,5ml, 16,5mmol). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (50mg, 0,071mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,89 – 8,01 (m, 5 H), 7,76 (d, *J*=6,5 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 6,59 (d, *J*=12,7 Hz, 2 H), 4,47 - 4,62 (m, 6 H), 4,28 (s, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 2,08 (d, *J*=10,8 Hz, 6 H), 1,89 (d, *J*=17,6 Hz, 4 H), 1,29 (q, *J*=6,9 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,176 phút, $[M+H]^+$ = 708,3

Ví dụ 74

(*E*)-1,26-Dibrom-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit



Ví dụ 74 có thể được điều chế theo phương pháp 6 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: (*E*)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-amino-7-brom-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (500mg, 0,889mmol), axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (310mg, 0,889mmol) và HATU (1,01g, 2,67mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung DIEA (0,466ml, 2,67mmol), và phản ứng được gia nhiệt đến 90°C. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được rót vào nước, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Vật liệu thô được tinh chế bằng silica gel, rửa giải bằng 5:1 DCM: MeOH với nước NH_3 0,1% để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (250mg, 0,215mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,04 (br. s., 2 H), 8,02 – 8,10 (m, 4 H), 7,92 (s, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 6,51 (s, 1 H), 5,72 – 5,78 (m, 2 H), 5,01 – 5,25 (m, 4 H), 4,52 – 4,66 (m, 2 H), 4,39 – 4,50 (m, 2 H), 2,71 – 2,76 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,45 – 1,54 (m, 2 H), 1,24 -1,40 (m, 5 H); LCMS (Phương pháp LCMS A): Rt = 1,448 phút, $[M+H]^+$ = 873,2

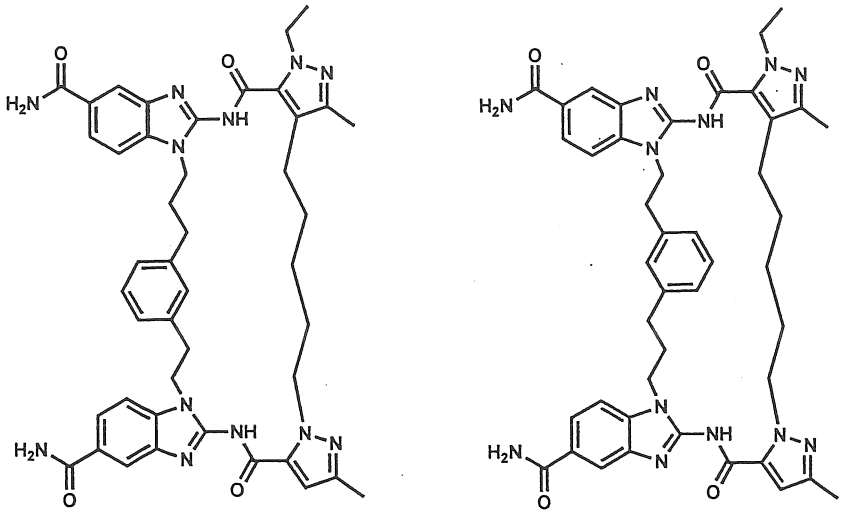
Ví dụ 75

Ví dụ 75 là hỗn hợp chứa 2 chất đồng phân

28-etyl-17,26-dimetyl-14,30-dioxo-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-decaazaoctaxyclo[42,3,1,$0^{4,12}$,$0^{5,10}$,$0^{15,19}$,$0^{25,29}$,$0^{32,40}$,$0^{34,39}$]octatetraconta-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-pentadecaene-8,36-dicarboxamit

và

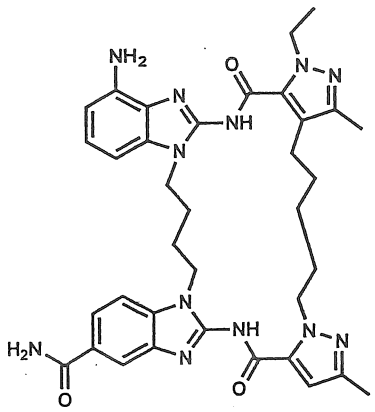
16-etyl-18,27-dimetyl-14,30-dioxo-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-decaazaoctaxyclo[42,3,1,$0^{4,12}$,$0^{5,10}$,$0^{15,19}$,$0^{25,29}$,$0^{32,40}$,$0^{34,39}$]octatetraconta-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-pentadecaene-8,36-dicarboxamit



Ví dụ 75 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (140mg, 0,403mmol) trong NMP (10ml) ở nhiệt độ 40° được bổ sung HATU (153mg, 0,403mmol) và 2-amino-1-(3-(3-(2-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etyl)phenyl)-propyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (200mg, 0,403mmol). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng hỗn hợp (2mg, 2 µmol, hiệu suất 0,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,84 – 7,91 (m, 2 H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,93 – 6,98 (m, 2 H), 6,81 – 6,89 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 4,66 – 4,72 (m, 2 H), 4,49 – 4,57 (m, 2 H), 4,40 – 4,47 (m, 2 H), 4,25 – 4,31 (m, 2 H), 2,96 – 3,02 (m, 2 H), 2,78 – 2,84 (m, 2 H), 2,60 – 2,66 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,83 – 1,92 (m, 2 H), 1,56 – 1,64 (m, 2 H), 1,29 – 1,39 (m, 7 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,428 phút, $[M+H]^+$ = 809,3

Ví dụ 76

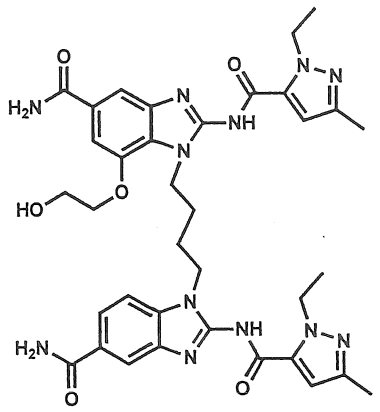
4-Amino-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit



Ví dụ 76 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: *tert*-butyl (24-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-4-yl)carbamat (2,85g, 3,60mmol) sạch được bổ sung chậm TFA (10ml, 130mmol). Sau 30 phút, phản ứng được cô. Phần cặn được tạo huyền phù trong nước, được xử lý bằng $NaHCO_3$ cho đến khi kiềm hóa, được lọc và được rửa bằng nước. Vật liệu này được tinh chế bằng silica gel (120g cột), rửa giải bằng 0 – 20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,35g, 3,23mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,83 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 6,91 - 7,03 (m, 1 H), 6,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,48 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 4,74 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,48 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,26 (br. s., 2 H), 4,14 (br. s., 2 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,72 - 1,96 (m, 6 H), 1,48 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H), 1,38 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,91 phút, $[M+H]^+$ = 691,5

Ví dụ 77

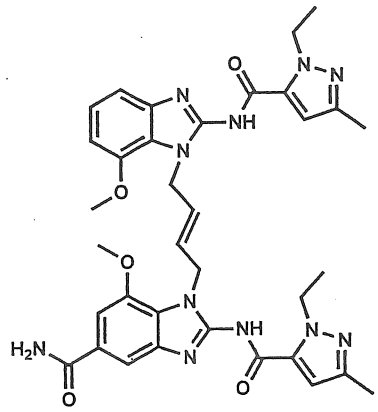
1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(2-hydroxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 77 có thể được điều chế theo phương pháp 4 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: huyền phù chứa 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(2-metoxyetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (100mg, 0,133mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung nhỏ giọt BBr_3 (0,126ml, 1,33mmol). Sau 2 giờ phản ứng được dập tắt bằng MeOH, được cô, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (15mg, 0,020mmol, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s., 2 H), 7,93 – 8,01 (m, 3 H), 7,75 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,31 – 7,38 (m, 3 H), 6,59 (d, *J*=11,6 Hz, 2 H), 4,94 (br. s., 1 H), 4,54 – 4,61 (m, 4 H), 4,40 – 4,49 (m, 2 H), 4,21 – 4,32 (m, 2 H), 4,12 – 4,20 (m, 2 H), 3,70 – 3,76 (m, 2 H), 2,08 (d, *J*=5,6 Hz, 6 H), 1,77 – 1,91 (m, 4 H), 1,22 – 1,35 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,290 phút, $[M+H]^+$ = 739,2

Ví dụ 78

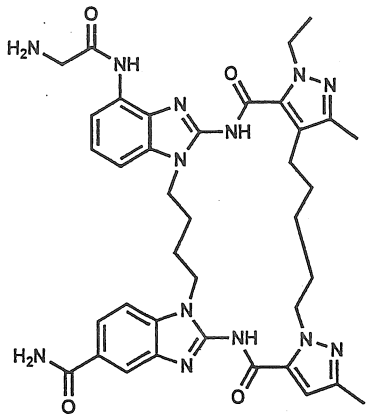
Muối axit (*E*)-2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit bis triffloaxetic



Ví dụ 78 có thể được điều chế theo phương pháp 11 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (250mg, 0,178mmol), HATU (203mg, 0,534mmol), HOBt (40,9mg, 0,267mmol) và 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (82mg, 0,53mmol) trong DMF (3ml) được bổ sung TEA (0,149ml, 1,07mmol). Sau khi khuấy qua cuối tuần, phản ứng được cho qua bộ lọc tiêm và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gilson, cột Sunfire Prep C18 OBD 5µm 30x100mm), rửa giải bằng 20 – 90% MeCN trong nước (TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (18mg, 0,020mmol, hiệu suất 11%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,60 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=1,27 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,54 - 6,57 (m, 1 H), 5,85 - 5,93 (m, 2 H), 5,14 (br. s., 2 H), 5,06 (d, *J*=3,80 Hz, 2 H), 4,59 (dd, *J*=13,81, 6,97 Hz, 4 H), 3,79 (s, 6 H), 2,20 (d, *J*=1,77 Hz, 6 H), 1,36 (td, *J*=7,16, 2,91 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,02 phút, $[M+H]^+$ = 694,5

Ví dụ 79

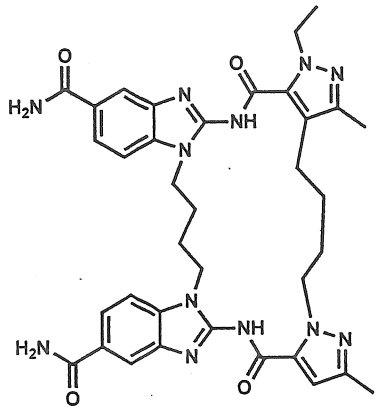
8-4-(2-Aminoaxetamido)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit



Ví dụ 79 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: *tert*-butyl (2-((24-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)carbamat (350mg, 0,413mmol) được bổ sung chậm TFA (3,00ml, 38,9mmol). Sau 30 phút phản ứng được cô. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong nước và được xử lý bằng $NaHCO_3$ cho đến khi kiềm hóa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Vật liệu này được tinh chế bằng silica gel (cột 80g), rửa giải bằng 0 – 20% (NH_3 2N trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (270mg, 0,343mmol, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,83 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,34 (d, *J*=7,3 Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,14 - 4,34 (m, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,91 (br. s., 4 H), 1,82 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 1,48 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 1,38 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H), 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,78 phút, $[M+H]^+$ = 748,6

Ví dụ 80

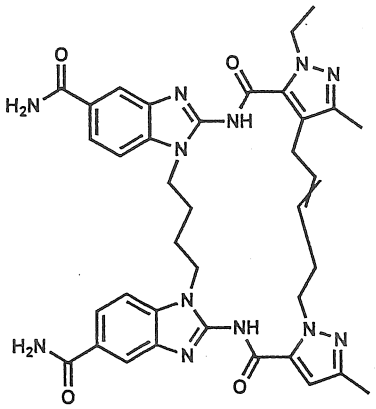
8-Etyl-10,17-dimetyl-7,19-dioxo-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-dodecahydro-6H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-o]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-k][1,3,6,14,16]pentaazaxycloicosin-3,23-dicarboxamit



Ví dụ 80 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Hỗn hợp chứa axit 4-(4-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)butyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (165mg, 0,492mmol), 1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (200mg, 0,492mmol), HATU (561mg, 1,48mmol) và DIEA (382mg, 2,95mmol) trong NMP (8ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô, và phần cặn được tinh chế bằng silica gel, rửa giải bằng 80: 20: 1 DCM: MeOH: NH_4OH(dạng nước). Sản phẩm tinh khiết từng phần được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (7mg, 10 µmol, hiệu suất 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (br. s., 2 H), 7,90 – 8,01 (m, 4 H), 7,79 (t, *J*=6 Hz, 2 H), 7,52 – 7,62 (m, 2 H), 7,35 (br. s., 2 H), 6,56 (s, 1 H), 4,80 (br. s., 2 H), 4,46 – 4,54 (m, 2 H), 4,25 (br. s., 4 H), 2,90 – 3,01 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,78 – 1,89 (br. m., 6 H), 1,53 – 1,57 (m, 2 H), 1,30 (t, *J*=6 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,316 phút, $[M+H]^+$ = 704,7

Ví dụ 81

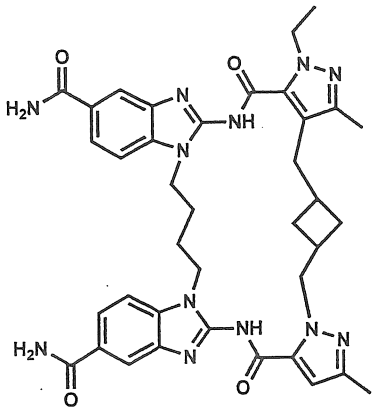
8-Etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit



Ví dụ 81 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 4-(5-(5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pent-2-en-1-yl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (320mg, 0,924mmol), 1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (488mg, 1,20mmol) và DIEA (0,484ml, 2,77mmol) trong NMP (10ml) được bổ sung HATU (878mg, 2,31mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ, tiếp đó được rót vào Et_2O (50ml). Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng Et_2O và nước. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini-C18, 5µ silica, đường kính 21mm, chiều dài 150mm), rửa giải bằng 20 – 40% MeCN trong nước (chứa TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11mg, 15 µmol, hiệu suất 1,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 (t, J=9,7 Hz, 2 H), 7,56 - 7,40 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 5,77 (d, J=15,2 Hz, 1 H), 5,42 (d, J=15,5 Hz, 1 H), 4,78 – 4,85 (m, 1 H), 4,68 - 4,52 (m, 2 H), 4,37 - 4,22 (m, 4 H), 3,62 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 2,82 - 2,49 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,09 - 1,93 (m, 5 H), 1,41 (t, J=8,0 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,376 phút, $[M+H]^+$ = 716,9

Ví dụ 82

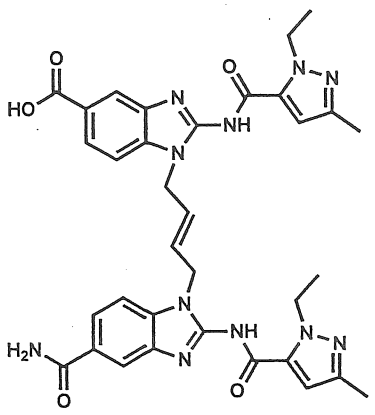
35-etyl-5,37-dimetyl-8,33-dioxo-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-decaazaoctaxyclo[38,1,1,$0^{3,7}$,$0^{10,18}$,$0^{12,17}$,$0^{23,31}$,$0^{24,29}$,$0^{34,38}$]dotetraconta-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-dodecaene-14,27-dicarboxamit



Ví dụ 82 có thể được điều chế theo phương pháp 19 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 4-((3-((5-carboxy-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclobutyl)metyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (175mg, 0,486mmol), 1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) (220mg, 0,541mmol), và HATU (559mg, 1,47mmol) trong NMP (2ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung chậm DIEA (0,514ml, 2,94mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 4 giờ và được rót vào nước. Sản phẩm thô được thu gom bằng cách lọc, và phần lọc được cô để tạo ra mẻ sản phẩm thô thứ 2, mẻ này được rửa bằng nước. Sản phẩm thô kết hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini-C18, 5µ silica, đường kính 21mm, chiều dài 150mm), rửa giải bằng 30 – 60% MeCN trong nước (chứa TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 12,87 (s, 2 H), 8,02 (t, *J*=9,0 Hz, 4 H), 7,83 (dd, *J*=19,9, 8,4 Hz, 2 H), 7,65 (dd, *J*=23,0, 8,2 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J*=2,1 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 4,64 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 4,28 (s, 4 H), 2,91 (d, *J*=7,3 Hz, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,96 (s, 6 H), 1,53 (m, 2 H), 1,28 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,351 phút, $[M+H]^+$ = 731,3

Ví dụ 83

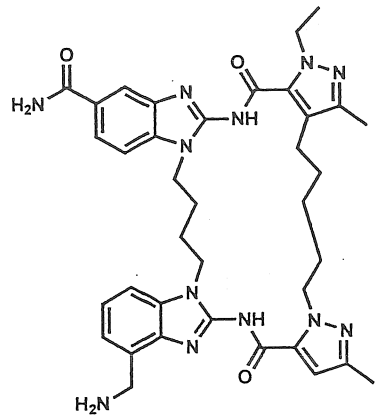
Axit (*E*)-1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylic



Ví dụ 83 có thể được điều chế theo phương pháp 11 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: (*E*)-metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat (1,26g, 1,82mmol) trong MeOH (10ml), DMF (10ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung NaOH (0,729g, 18,2mmol). Sau 3 giờ, phần NaOH (0,729g, 18,2mmol) khác được bổ sung, và phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô, và phần cặn được pha loãng bằng nước (100ml) và được axit hóa bằng HCl 3N đến pH = 3. Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,06g, 1,56mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 - 12,87 (m, 2 H), 7,93 - 7,98 (m, 3 H), 7,85 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,54 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 5,90 - 5,98 (m, 2 H), 4,86 (d, *J*=20,0 Hz, 4 H), 4,52 (d, *J*=6,7 Hz, 4 H), 2,12 (s, 6 H), 1,27 (m, *J*=6,8, 4,6 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,376 phút, $[M+H]^+$ = 677,9

Ví dụ 84

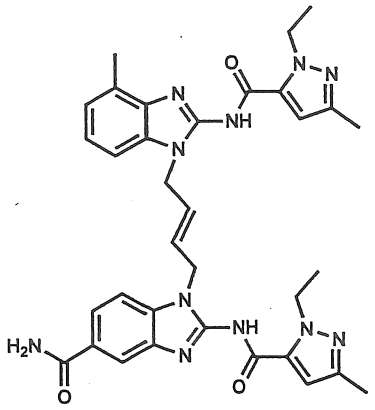
23-(Aminometyl)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit



Ví dụ 84 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: *Tert*-butyl ((3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,-28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-23-yl)metyl)carbamat (410mg, 0,509mmol) được bổ sung chậm TFA (3ml, 38,9mmol). Sau 30 phút phản ứng được cô. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong nước và được xử lý bằng $NaHCO_3$ cho đến khi kiềm hóa. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Vật liệu này được tinh chế bằng silica gel (80g cột), rửa giải bằng 0 – 20% (NH_3 2N trong MeOH) trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (340mg, 0,458mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,02 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,24 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 4,12 (s, 2 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,05 - 2,11 (m, 3 H), 1,91 (br. s., 4 H), 1,77 - 1,86 (m, 2 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,77 phút, $[M+H]^+$ = 705,6

Ví dụ 85

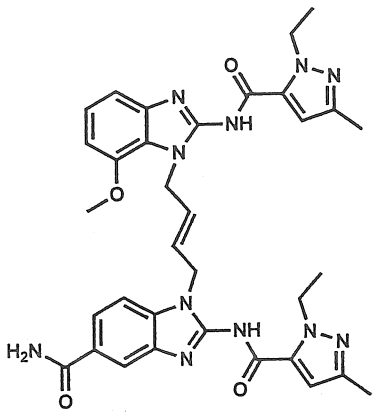
(*E*)-2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 85 có thể được điều chế theo phương pháp 11 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (208mg, 1,35mmol) trong NMP (8ml) được bổ sung HATU (616mg, 1,62mmol) và DIEA (0,57ml, 3,2mmol). Sau 30 phút, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit dihydrobromua (290mg, 0,540mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C. Sau khi khuấy qua đêm, nước được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (45mg, 0,069mmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br. s., 1 H), 12,19 (br. s., 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,72 – 7,75 (m, 1 H), 7,44 – 7,47 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,24 – 7,27 (m, 1 H), 7,00 – 7,12 (m, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 5,78 – 5. 89 (m, 2 H), 4,75 – 4,85 (m, 4 H), 4,49 – 4,56 (m, 4 H), 2,48 – 2,52 (m, 3 H), 2,13 (s, 6 H), 1,21- 1,29 (m, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,507 phút, $[M+H]^+$ = 648,2

Ví dụ 86

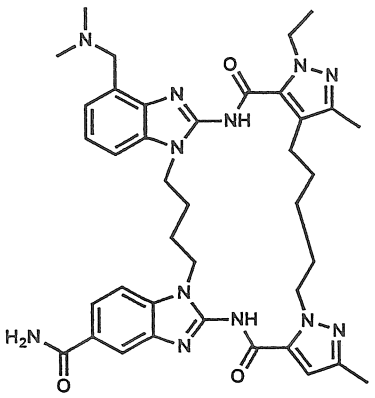
(*E*)-2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit



Ví dụ 86 có thể được điều chế theo phương pháp 11 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: 1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic axit (295mg, 1,92mmol) trong NMP (8ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung HATU (874mg, 2,30mmol) và DIPEA (0,803ml, 4,60mmol). Sau 30 phút, (*E*)-2-amino-1-(4-(2-amino-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit (300mg, 0,766mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt đến 60°C qua đêm. Nước được bổ sung, và chất rắn tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (78mg, 0,12mmol, hiệu suất 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,75 (s, 2 H), 7,95 (d, *J*=12,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,17 - 7,09 (m, 2 H), 6,80 (dd, *J*=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J*=17,1 Hz, 2 H), 5,92 – 5,96 (m, 1 H), 5,71 – 5,75 (m, 1 H), 4,91 (d, *J*=4,9 Hz, 2 H), 4,81 (d, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,52 (q, *J*=7,1 Hz, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,11 (d, *J*=4,0 Hz, 6 H), 1,26 (td, *J*=7,1, 2,0 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp A LCMS): Rt = 1,494 phút, $[M+H]^+$ = 664,2

Ví dụ 87

4-((Dimetylamino)metyl)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit

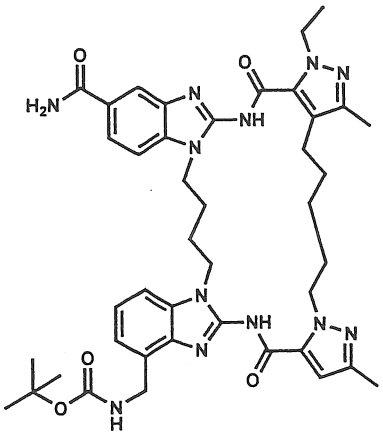


Ví dụ 87 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Hỗn hợp chứa 4-(aminometyl)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit (100mg, 0,142mmol) và formaldehyt (37% trong nước) (0,106ml, 1,42mmol) trong axit axetic (5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và tiếp đó được làm lạnh xuống 0°C. Natri triaxetoxyborohydride (301mg, 1,42mmol) được bổ sung, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ, và phần cặn được tạo huyền phù trong nước và được xử lý bằng $NaHCO_3$ cho đến khi kiềm hóa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 X), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 X), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng silica gel (cột 40g), rửa giải bằng 0 – 20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (30mg, 0,039mmol, hiệu suất 27 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (br. s., 1 H), 12,24 (br. s., 1 H), 7,96 - 8,09 (m, 2 H), 7,84 (dd, *J*=8,44, 1,59 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H), 7,35 (br. s., 1 H), 7,26 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=7,09 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H), 4,13 - 4,34 (m, 4 H), 3,73 (s, 2 H), 2,74 - 2,88 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 (br. s., 4 H), 1,81 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,29 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 0,80 phút, $[M+H]^+$ = 733,6

Ví dụ 88

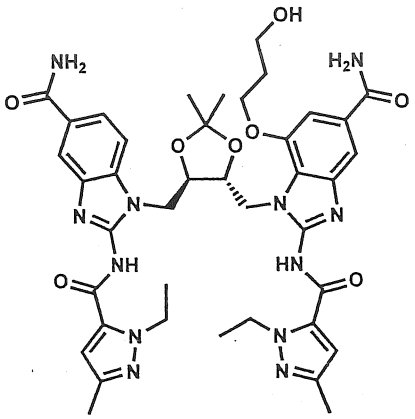
tert-Butyl ((3-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-

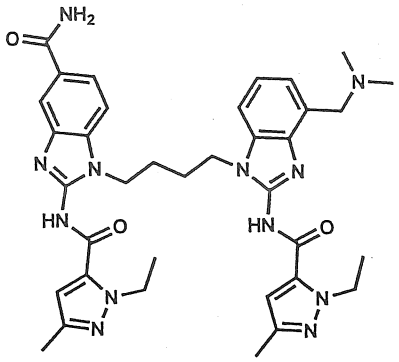
a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-23-yl)metyl)carbamat

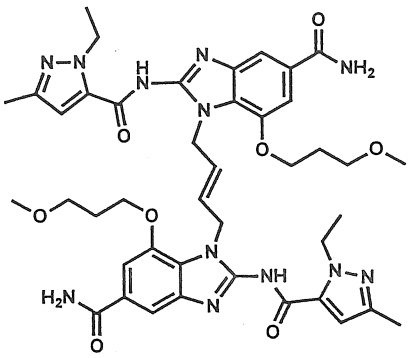
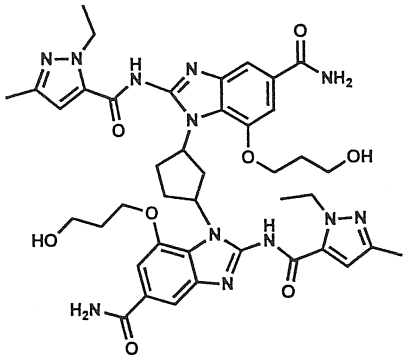


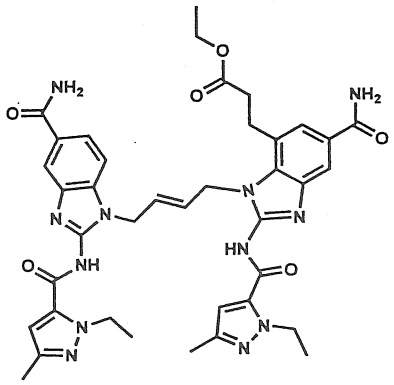
Ví dụ 88 có thể được điều chế theo phương pháp 13 với những biến đổi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Bước cuối của quá trình điều chế được đề xuất: Axit 4-(5-(5-((1-(4-(2-amino-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-4-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pentyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (1,50g, 1,82mmol), HOBt (0,335g, 2,19mmol) và EDC (0,524g, 2,73mmol) trong DMF (100ml) được bổ sung DIEA (1,27ml, 7,29mmol) và DMAP (22mg, 0,18mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 60°C. Sau 6 giờ, Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 X). Chất rắn hữu cơ được kết hợp được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (2 X) và nước muối (2 X), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Phần cặn này được tinh chế bằng silica gel (cột 120g), rửa giải bằng 0 – 20% MeOH trong DCM để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (860mg, 1,0mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H), 8,02 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,57 (br. s., 1 H), 7,54 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,27 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,74 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,48 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,37 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 4,25 (m, 4 H), 2,75 - 2,87 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,91 (br. s., 4 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,49 (br. s., 2 H), 1,39 (m, 11 H), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H); LCMS (Phương pháp D LCMS): Rt = 1,11 phút, $[M+H]^+$ = 805,7

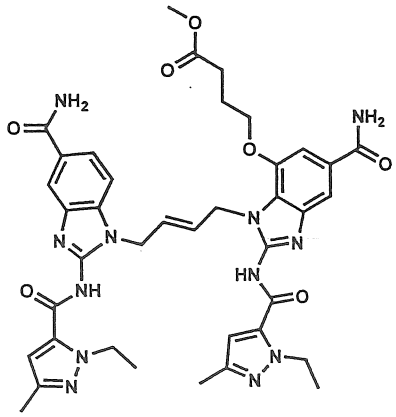
Bảng 1 đề cập ví dụ 89 đến ví dụ 197. Các hợp chất có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp được mô tả ở trên.

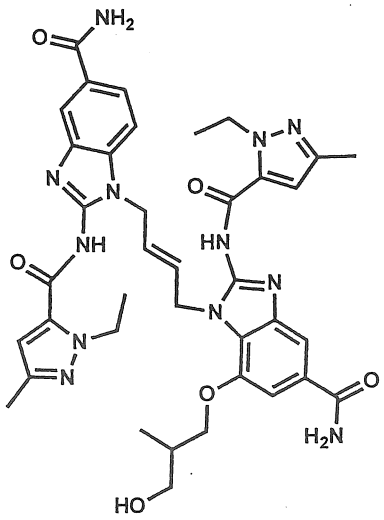
Ví dụ	Cấu trúc/tên	Phương pháp tổng hợp	NMR	LCMS
Ví dụ 89	1-(((4R,5R)-5-((5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,11 – 4,99 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,61 (m, 5H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 13,4, 3,2 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,0, 3,4 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 14,9, 6,4 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 11,5, 5,9 Hz,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,338 phút, $[M+H]^+$ = 824,8

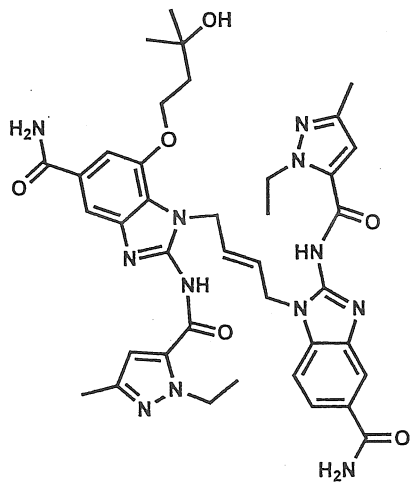
			2H), 1,64 (d, J = 10,3 Hz, 6H), 1,50 – 1,28 (m, 6H)	
Ví dụ 90	Muối axit 1-(4-(4-((dimetylamino)metyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit, trifloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,86 (s, 2H), 9,55 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 6,7, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 6,61 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 4,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,56 (dd, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 2,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 6H), 2,11 (s, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,275min, $[M+H]^+$ = 693,3
Ví dụ 91	(E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-	Phương pháp 2	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*4) δ ppm 7,52 - 7,65 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 2	Phương pháp LCMS F: Rt = 0,87min,

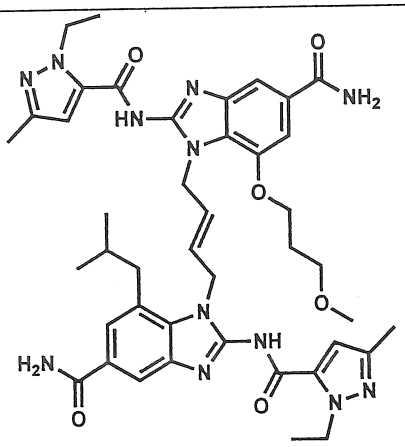
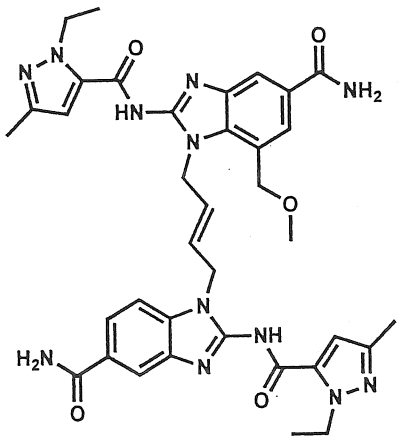
	carboxamit) 		H), 6,55 - 6,69 (m, 2 H), 5,78 - 5,93 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 4 H), 4,49 - 4,70 (m, 4 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 3,36 - 3,46 (m, 6 H), 2,24 (s, 6 H), 1,71 - 1,90 (m, 4 H), 1,35 - 1,47 (m, 6 H).	$[M+H]^+$ =853,7
Ví dụ 92	1,1'-(xyclopentan-1,3-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) 	15	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 7,59 - 7,78 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 6,57 - 6,72 (m, 2 H), 5,78 - 6,04 (m, 2 H), 4,48 - 4,71 (m, 4 H), 4,32 - 4,45 (m, 4 H), 3,74 - 3,89 (m, 4 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 4 H), 2,09 (s, 6 H), 1,32 (m, 6 H), 0,84 - 0,99 (m, 2 H)	Phương pháp LCMS F: Rt = 0,80 phút, $[M+H]^+$ =839,7

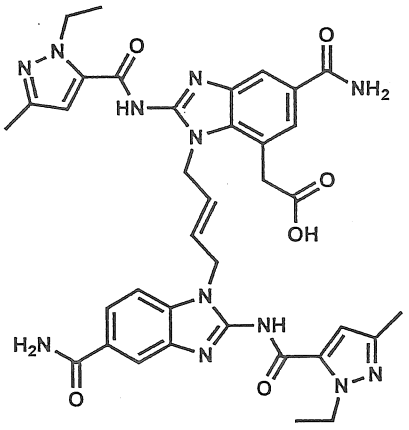
Ví dụ 93	etyl (E)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)propanoat 	Phương pháp 10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 - 13,00 (m, 2 H), 7,89 - 8,05 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,42 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=9,38 Hz, 2 H), 6,53 (d, *J*=3,55 Hz, 2 H), 5,95 - 6,07 (m, 1 H), 5,49 - 5,65 (m, 1 H), 4,96 - 5,08 (m, 2 H), 4,79 - 4,88 (m, 2 H), 4,37 - 4,63 (m, 4 H), 3,97 (q, *J*=7,10 Hz, 2 H), 3,03 - 3,15 (m, 2 H), 2,63 (t, *J*=7,73 Hz, 3 H), 2,12 (d, *J*=6,08 Hz, 6 H), 1,28 (d, *J*=3,80 Hz, 6 H), 1,09 (t, *J*=7,10 Hz, 3 H)	Phương pháp LCMS F: Rt = 0,86 phút, $[M+H]^+$ =777,5
Ví dụ 94	metyl (E)-4-((5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-	Phương pháp 10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)	Phương pháp

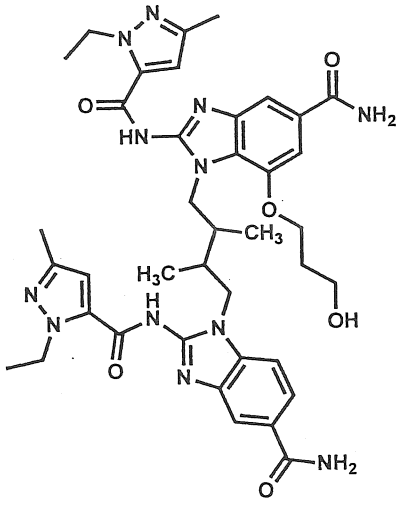
	metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)oxy)butanoat 		δ ppm 12,71 - 12,97 (m, 2 H), 7,98 (d, *J*=1,27 Hz, 2 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (d, *J*=7,60 Hz, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 2 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 6,47 - 6,58 (m, 2 H), 5,92 - 6,05 (m, 1 H), 5,67 - 5,80 (m, 1 H), 4,91 - 4,99 (m, 2 H), 4,78 - 4,87 (m, 2 H), 4,46 - 4,58 (m, 4 H), 4,03 (s, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 2,12 (d, *J*=3,80 Hz, 6 H), 1,71 - 1,93 (m, 2 H), 1,22 - 1,32 (m, 6 H)	LCMS K: Rt = 0,85 phút, $[M+H]^+$ = 793,5
Ví dụ 95	(E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-	Phương pháp 14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,62 - 12,93 (m, 1 H),	Phương pháp LCMS K: Rt = 0,81

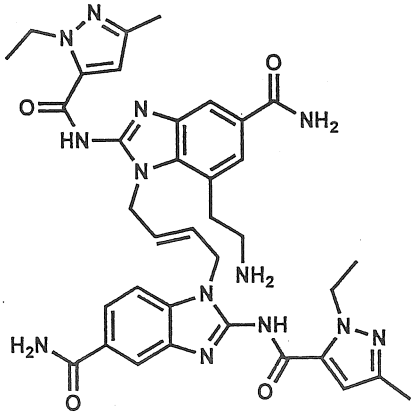
	1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-hydroxy-2-metylpropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		7,91 - 8,05 (m, 3 H), 7,71 (d, *J*=8,11 Hz, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 1 H), 7,41 (d, *J*=7,86 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 3 H), 6,47 - 6,55 (m, 2 H), 5,93 - 6,08 (m, 1 H), 5,70 - 5,84 (m, 1 H), 4,90 - 5,00 (m, 2 H), 4,77 - 4,87 (m, 2 H), 4,62 (t, *J*=5,80 Hz, 1 H), 4,45 - 4,58 (m, 4 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 2,11 (s, 6 H), 1,87 (m, 1H), 1,27 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H), 0,80 - 0,89 (m, 3 H)	phút, $[M+H]^+$ = 765,5
Ví dụ 96	(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-1H-	Phương pháp 14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 - 13,10 (m, 2 H), 7,97 - 8,13 (m, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 1 H), 7,66 - 7,76	Phương pháp LCMS K: Rt = 0,85 phút, $[M+H]^+$ = 779,5

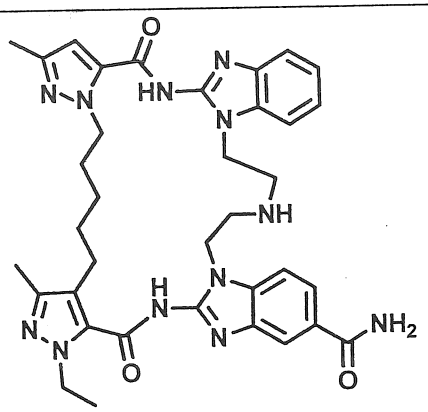
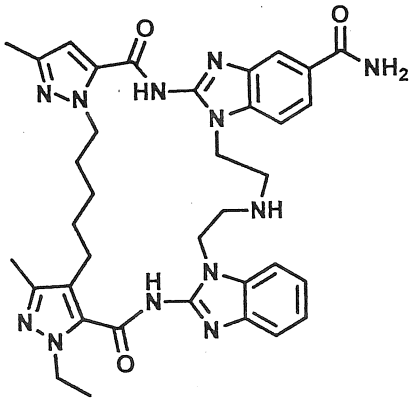
	benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		(m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,37 - 7,47 (m, 1 H), 7,21 - 7,37 (m, 3 H), 6,53 (s, 2 H), 5,87 - 6,09 (m, 1 H), 5,60 - 5,87 (m, 1 H), 4,98 (d, *J*=4,82 Hz, 2 H), 4,81 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 4,44 - 4,67 (m, 5 H), 4,40 (s, 1 H), 3,98 - 4,19 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,70 (t, *J*=7,10 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H), 1,07 (s, 6 H)	
Ví dụ 97	Muối axit (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-metoxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, triffloaxetic	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,91 (br, 1H), 7,89 - 8,16 (m, 4 H) 7,64 (s, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,25 - 7,40 (m, 2 H) 6,47 - 6,60 (m, 2 H) 5,82 (d, *J*=15,72 Hz, 1 H) 5,54 (d, *J*=15,72 Hz, 1 H), 4,91 (br. s., 4	Phương pháp LCMS F: Rt = 2,33 phút, $[M+H]^+$ = 822,1

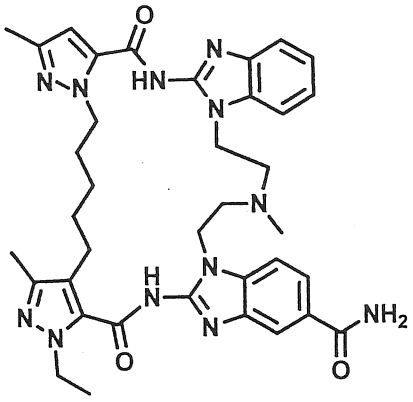
			H) 4,41 - 4,65 (m, 4 H) 4,03 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,29 (t, *J*=6,08 Hz, 2 H) 3,14 (s, 3 H), 2,55(br, 2H), 2,11 (d, *J*=12,17 Hz, 6 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H), 1,36(m, 1H), 1,27 (q, *J*=7,10 Hz, 6 H), 0,69(s, *J*=6,3 Hz, 6 H)	
Ví dụ 98	(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-(metoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,95 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H), 2,11 (s,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,30 phút, $[M+H]^+$ = 721,4

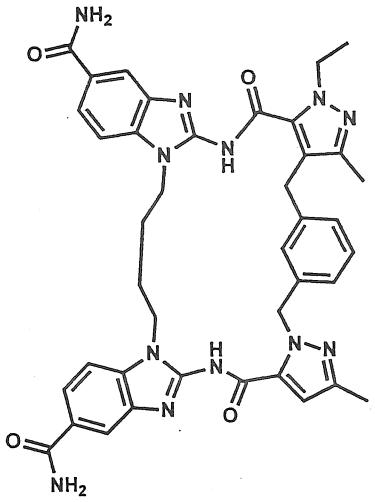
			6H), 1,26 (td, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 6H)	
Ví dụ 99	Axit (E)-2-(5-carbamoyl-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-yl)axetic 	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 3H), 8,02 – 7,87 (m, 4H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 5,95 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,59 – 4,46 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,08 (t, *J* = 12,1 Hz, 6H), 1,25 (td, *J* = 7,1, 2,6 Hz, 6H)	Phương pháp A: Rt = 1,30 phút, $[M+H]^+$ = 735,4
Ví dụ 100	1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2,3-dimetylbutyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6* + D_2O) δ ppm 7,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,7	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,335 & 1,362 phút, $[M]^+$ =

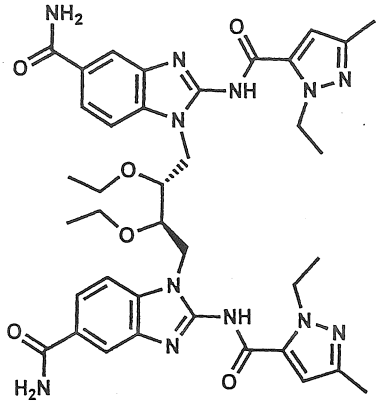
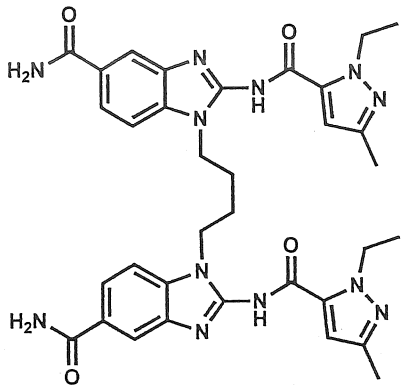
	benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 4H), 4,35 - 4,17 (m, 3H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,38 – 1,28 (m, 4H), 1,22 (s, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 -0,80 (m, 2H) (phân tích NMR dựa trên đỉnh chính từ chất đồng phân không đối quang chính)	780,7
Ví dụ 101	Muối axit (E)-7-(2-aminoetyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-	Tương tự phương pháp 15	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8,41 (br s, 3H), 8,00	Phương pháp LCMS A: Rt =

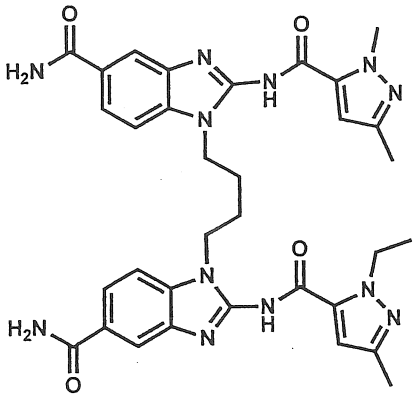
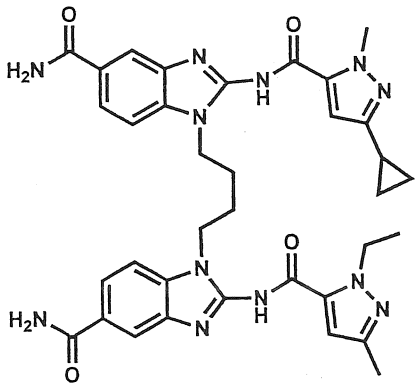
	benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, Formic 		(br d, J = 14,1 Hz, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 6,53 (br s, 2H), 5,98 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,99 (br s, 2H), 4,81 (br s, 2H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 3,03 (br s, 4H), 2,11 (s, 6H), 2,05 (br t, 2H), 1,32 – 1,13 (m, 6H)	1,168 phút, $[M]^+$= 719,9
Ví dụ 102	8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipyrazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3-carboxamit	Phương pháp 13	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 6,6, 3,4 Hz, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,73 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 4,52 (q, J = 7,1	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,274 phút, $[M+H]^+$ = 691,3

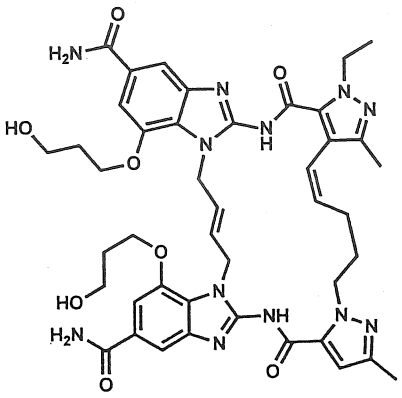
			Hz, 2H), 4,34 (t, *J*= 6,9 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,42 (dd, *J* = 13,9, 6,4 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27 -1,19 (m, 2H)	
Ví dụ 103	8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipyrazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-24-carboxamit 	Phương pháp 13	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,63 -7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 4H), 4,53 - 4,46 (m, 3H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H),	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,297 phút, $[M+H]^+$ = 691,3

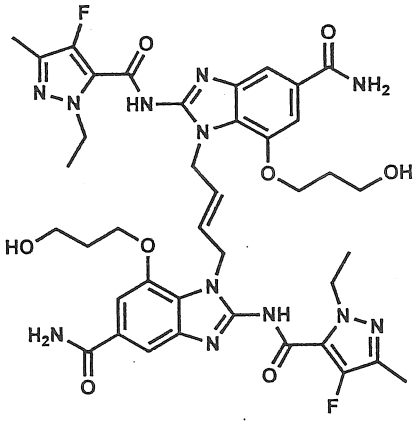
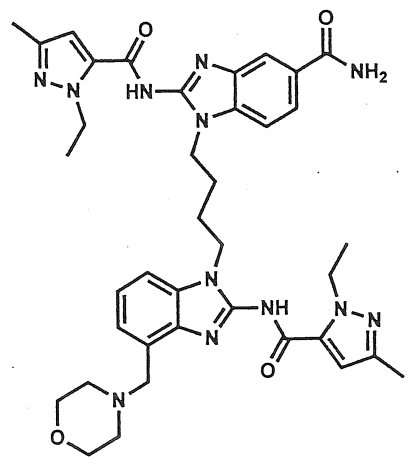
			2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 3H), 2,19 - 2,17 (m, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (m, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 2H)	
Ví dụ 104	8-etyl-10,18,30-trimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-i]dipyrazolo[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3-carboxamit 	Phương pháp 19	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 15,9, 7,1 Hz, 3H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (dd, *J* = 14,3, 7,2 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,77 (s, 2H), 1,36 (dd, *J* = 15,7, 8,6 Hz,	Phương pháp LCMS A : Rt = 1,32 phút, $[M+H]^+$ = 705,3

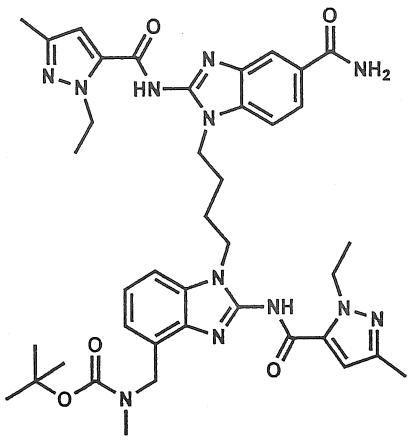
			6H), 1,14 (s, 2H)	
Ví dụ 105	35-etyl-5,37-dimetyl-8,33-dioxo-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-Decaaza-octaxyclo[38,3,1,$0^{3,7}$,$0^{10,18}$,$0^{12,17}$,$0^{23,31}$,$0^{24,29}$,$0^{34,38}$]tetratetracont a-1(44),4,6,10,-12(17),13,15,24(29),25,27,30,34(38),36,40,42-pentadecaene-14,27-dicarboxamit 	Phương pháp 19	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,86 (br. s., 2H) 8,00-8,01 (m, 4H) 7,77-7,81 (m, 2H) 7,52-7,58 (m, 2H) 7,36 (s, 2H) 7,14 (t, J= 8,0 Hz, 2H) 6,98-7,00 (m, 1H) 6,61-6,65 (m, 2H) 5,99 (s, 2H) 4,56 (q, *J*= 6,7 Hz, 2H) 4,28 (s, 2H) 3,85-3,96 (m, 4H) 2,15 (s, 3H) 1,93 (m, 3H) 1,40-1,56 (m, 4H) 1,35 (t, *J*= 6,0 Hz, 3H)	Phương pháp LCMS A : Rt = 1,386 phút, $[M+H]^+$ = 753,2
Ví dụ 106	1,1'-((2R,3R)-2,3-dietoxybutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit)	Phương pháp 15	^{11}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,93 (br. s.,2H) 8,02 (s, 4H) 7,81 (dd, *J*= 8,0, 1,2 Hz, 2H) 7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H) 7,35 (s, 2H) 6,68 (s, 2H) 4,55-4,69 (m,	Phương pháp LCMS A : Rt = 1,372 phút, $[M+H]^+$ = 766,8

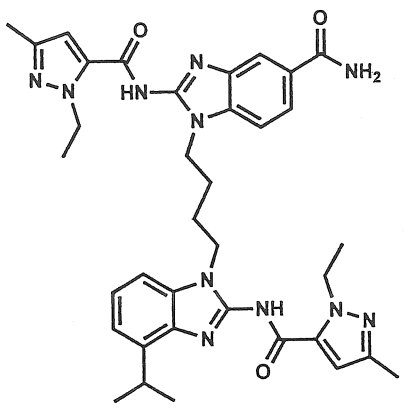
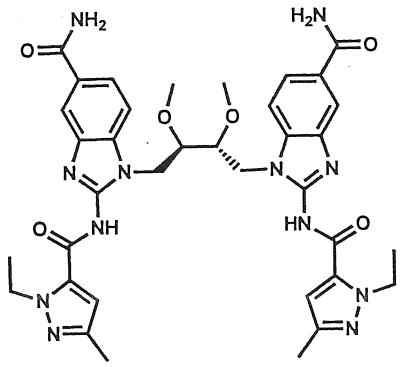
			6H) 4,43-4,48 (m, 2 H) 4,05-4,07 (m, 2H) 3,49-3,57 (m, 2H) 3,13-3,20 (m, 2H) 2,11 (s, 6H) 1,36 (t, *J*=7,2 Hz, 6H) 0,77 (t, *J*=7,0 Hz, 6H)	
Ví dụ 107	Muối axit 1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2Triffloaxetic 	Phương pháp 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,85 (br. s., 2 H) 7,99 (s, 4 H) 7,77 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,56 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,36 (br. s., 2 H) 6,61 (s, 2 H) 4,51 - 4,69 (m, 4 H) 4,28 (br. s., 4 H) 2,04 - 2,21 (m, 6 H) 1,88 (br. s., 4 H) 1,31 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,76 phút, $[M+H]^+$ = 679,6
Ví dụ 108	Muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-	Phương pháp 20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,82 (br. s., 2 H) 7,98 (s, 4 H) 7,76 (dd, *J*=8,31, 1,47 Hz,	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,77 phút, $[M+H]^+$ =

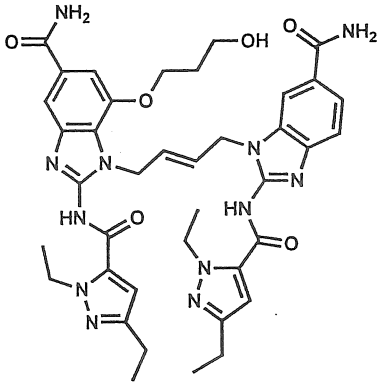
	benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic 		2 H) 7,55 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,35 (br. s., 2 H) 6,60 (s, 2 H) 4,57 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,28 (d, *J*=5,87 Hz, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 2,10 (d, *J*=4,65 Hz, 6 H) 1,87 (br. s., 4 H) 1,30 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H)	665,6
Ví dụ 109	Muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic 	Phương pháp 20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 12,84 (br. s., 2 H) 7,99 (s, 4 H) 7,76 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 2 H) 7,54 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,35 (br. s., 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,57 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,26 - 4,39 (m, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,70 - 1,90 (m, 5 H) 1,31 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,84 phút, $[M+H]^+$ = 691,6

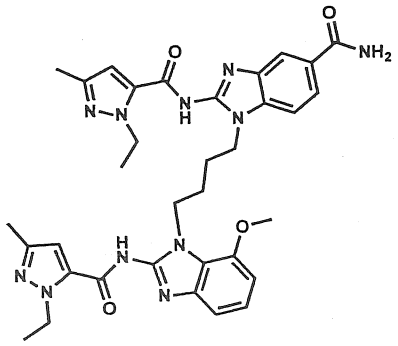
			0,72 - 0,83 (m, 2 H) 0,46 - 0,57 (m, 2 H)	
Ví dụ 110	(11Z,29E)-8-etyl-1,26-bis(3-hydroxypropoxy)-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-decahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit, 2Hydroclorua 	Phương pháp 19	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,71 (dd, J=5,32, 1,01 Hz, 2 H), 7,44 (dd, J=8,74, 1,14 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,46 (d, J=11,15 Hz, 1 H), 5,84 - 5,96 (m, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 5,09 (br. s., 4 H), 4,62 - 4,75 (m, 2 H), 4,07 - 4,23 (m, 4 H), 3,72 - 3,79 (m, 4 H), 3,53 - 3,58 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,93 - 2,11 (m, 4 H), 1,54 - 1,71 (m, 4 H), 1,49 (t, J=7,10 Hz, 3 H);	Phương pháp LCMS L: Rt = 0,75 phút, $[M+H]^+$ = 863,7
Ví dụ 111	(E)-1,1'-(but-2-en-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-4-flo-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-	Phương pháp 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (s, 2H), 7,99 (br. s.,	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,89

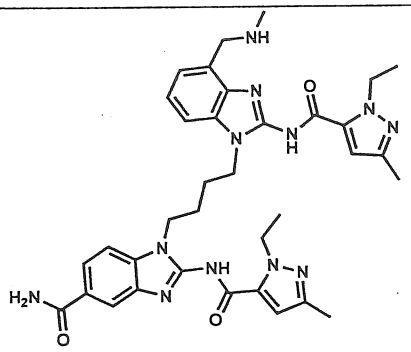
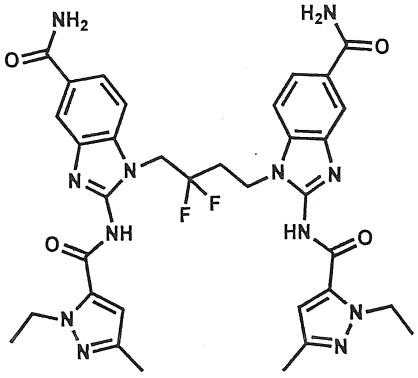
	hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 		2 H), 7,64 (d, J=1,27 Hz, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 4 H), 5,87 (br. s., 2 H), 4,91 (br. s., 4 H), 4,40 - 4,62 (m, 6 H),4,04 (t, J=6,08 Hz, 4 H), 3,43 (d, J=5,07 Hz, 4 H), 2,10 (s, 6H), 1,67 (t, J=6,08 Hz, 4 H), 1,24 (t, J=7,10 Hz, 6H);	phút, $[M+2]^+$ /2= 431,5
Ví dụ 112	2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,80 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,48 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 27,8 Hz, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,48 – 4,67 (m, 4H), 4,27 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 2,42 (s, 4H), 2,11 (s,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,275 phút, $[M+H]^+$ = 735,3

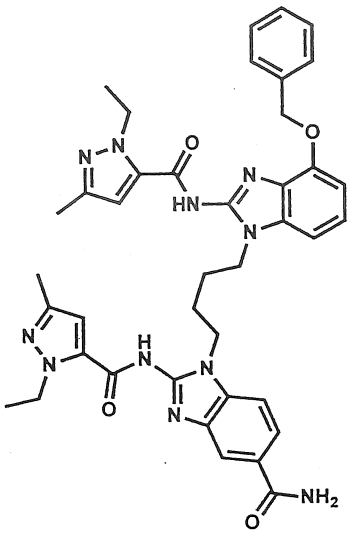
			6H), 1,88 (s, 4H), 1,30 (td, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 6H)	
Ví dụ 113	tert-butyl ((1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)metyl)-(metyl)carbamat 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,81 (s, 2H), 7,99 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz,2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 4,48 – 4,77 (m, 6H), 4,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 4,3 Hz, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (td, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 6H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,646 phút, $[M+H]^+$ = 779,3
Ví dụ 114	2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-isopropyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,83 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H),	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,601 phút,

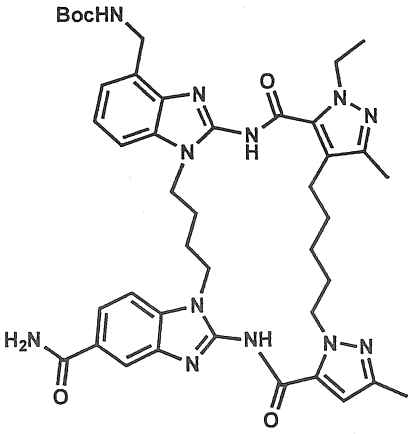
	carboxamit 		7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,41 (m, 2H), 7,07 – 7,28 (m, 2H), 6,60 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,28 (s, 4H), 3,40 – 3,54 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,87 (s, 4H), 1,05 – 1,47 (m, 12H)	$[M+H]^+$ = 678,5
Ví dụ 115	1,1'-((2R,3R)-2,3-dimetoxybutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) 	Phương pháp 15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,99 (br. s. 2 H) 8,01 (s, 4 H), 7,81 (d, J=8,56 Hz, 2 H), 7,55 (d, J =8,80 Hz, 2 H), 7,36 (br. s., 2 H), 6,64 (s, 2 H), 4,53 - 4,70 (m, 6 H), 4,46 (dd, J =14,06, 8,68 Hz, 2 H), 4,04 (br. s., 2 H), 3,21 (s, 6 H), 2,11 (s, 6 H), 1,35 (t, J =7,09	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,29 phút, $[M+H]^+$ = 739,8

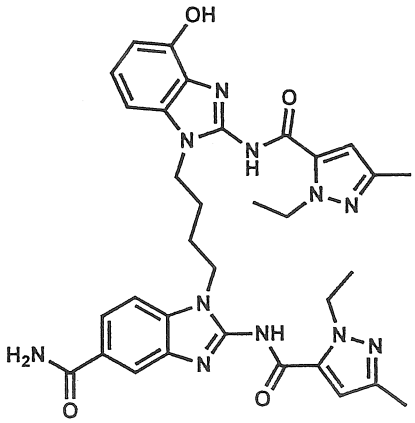
			Hz, 6H).	
Ví dụ 116	(E)-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1,3-dietyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1,3-dietyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 - 13,10 (m, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,94 (br. s., 1 H), 7,71 (d, J =8,56 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, J =8,31 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 3 H), 6,57 (d, J =13,20 Hz, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,71 - 5,82 (m, 1 H), 4,95 (d, J =4,65 Hz, 2 H), 4,84 (d, J =4,89 Hz, 2 H), 4,49 - 4,62 (m, 5 H), 4,11 (t, J =6,36 Hz, 2 H), 3,48 (q, J =5,71 Hz, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 1,75 (t, J =6,24 giờz, 2 H), 1,28 (t, J =7,09 Hz, 6 H), 1,13 (td, J =7,64, 3,06 Hz, 6 H)	Phương pháp A: Rt = 1,339 phút, $[M+H]^+$ = 779,8
Ví dụ 117	2-(1-Etyl-3-metyl-1Hpyrazol-	Phương	^{1}H NMR (400	Phương

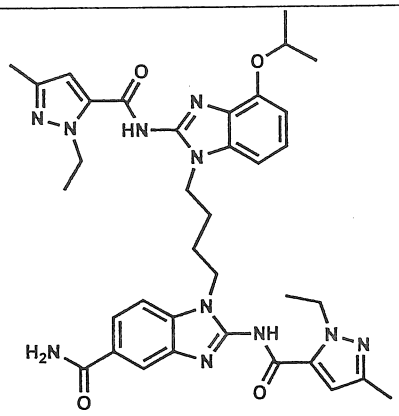
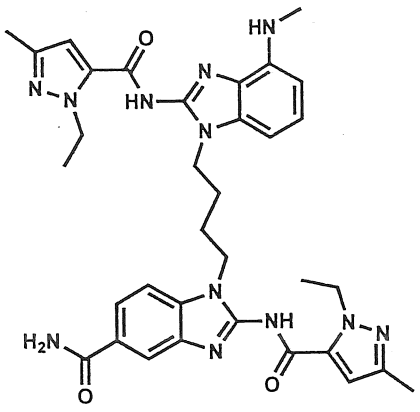
	5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	pháp 16	MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,82 (s, 2H), 7,98 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,73 – 7,81 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 – 7,18 (m, 2H), 6,86 (dd, *J* = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 4,57 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,85 (s, 4H), 1,30 (q, *J* = 7,0 Hz, 6H)	pháp A: Rt = 1,468 phút, $[M+H]^+$ = 666,3
Ví dụ 118	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-((metylamino)metyl)-1Hbenzo[d]imidazol-1yl)butyl)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,6	Phương pháp A: Rt = 1,259 phút, $[M+H]^+$ = 679,3

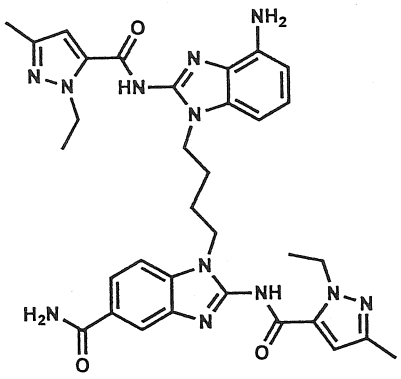
			Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 15,2, 6,7 Hz, 3H), 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,54 (ddd, J = 30,5, 10,8, 6,4 Hz, 6H), 4,28 (s, 4H), 2,62 (t, J = 5,3 Hz, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,86 (s, 4H), 1,30 (td, J = 7,1, 3,6 Hz, 6H).	
Ví dụ 119	1,1'-(2,2-Diflobutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) 	Phương pháp 15	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,91 (d, J = 31,5 Hz, 2H), 7,99 (s, 3H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 4,89 (t, J = 14,3 Hz, 2H), 4,35 –	Phương pháp A: Rt = 1,298 phút, $[M+H]^+$ = 715,7

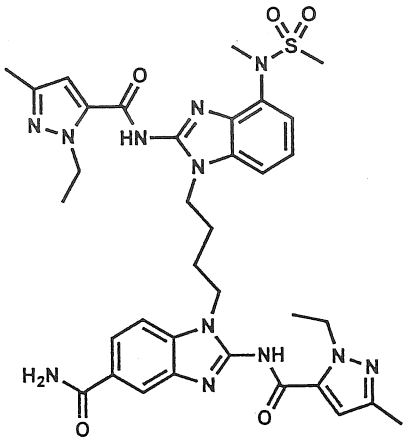
			4,68 (m, 6H), 2,61 – 2,82 (m, 2H), 1,92 – 2,14 (m, 6H), 1,16 – 1,39 (m, 6H)	
Ví dụ 120	1-(4-(4-(benzyloxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,75 (dd, J=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,14 (br s, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,43-4,62 (m, 4H), 4,15-4,31 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (br s, 4H), 1,28 (dt, J=14,5, 7,2 Hz, 6H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 1,18 phút, $[M+H]^+$ = 742,5
Ví dụ 121	tert-butyl ((24-carbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-	13	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	Phương pháp

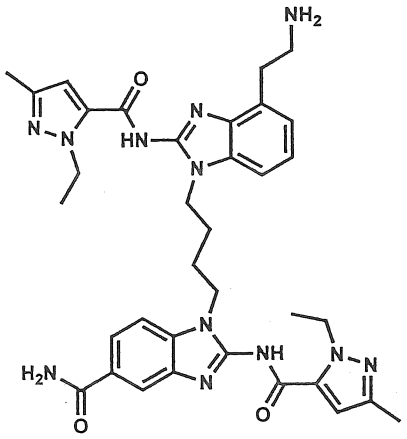
	6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradeca-hydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]pentaazaxy clohenicosin-4-yl)metyl)carbamat 		12,90 (br. s., 1H), 12,36 (br. s., 1H), 8,02 (br. s., 2H), 7,84 (dd, J=8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,25 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,74 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,47 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,38 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,15-4,33 (m, 4H), 2,74-2,87 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 (br. s., 4H), 1,80 (br. s., 2H), 1,32-1,54 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H)	LCMS D: Rt = 1,10 phút, $[M+H]^+$ = 805,6
Ví dụ 122	2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	Phương pháp

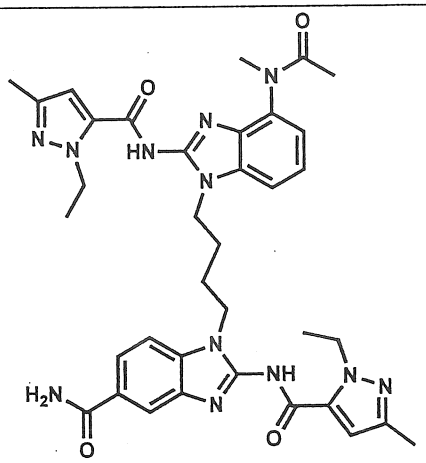
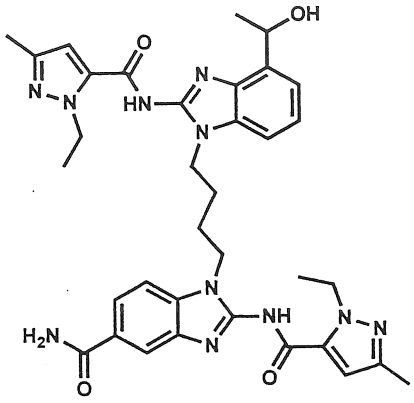
	etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		12,73 (br. s, 1H), 7,99 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,79-6,90 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 6,49-6,58 (m, 2H), 4,49-4,64 (m, 4H), 4,13-4,30 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,84 (br s, 4H), 1,18-1,37 (m, 6H)	LCMS D: Rt = 0,91 phút, $[M+H]^+$ = 652,2
Ví dụ 123	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s., 1 H), 11,96 (br. s., 1 H), 7,98 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H),	Phương pháp LCMS C: Rt = 1,05 phút, $[M+H]^+$ = 694,7

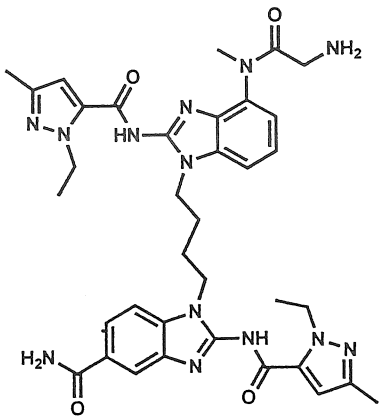
			7,33 (br. s., 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H), 6,51 - 6,63 (m, 2 H), 4,81 (br. s., 1 H), 4,45 - 4,62 (m, 4 H), 4,24 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,85 (br. s., 4 H), 1,20 - 1,41 (m, 12H)	
Ví dụ 124	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(metylamino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,33 (br. s., 1 H), 7,04 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,35 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 4,57 (q, *J*=6,9 Hz, 4 H), 4,27 (br. s., 2 H), 4,19 (br. s., 2	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,92 phút, $[M+H]^+$ = 665,6

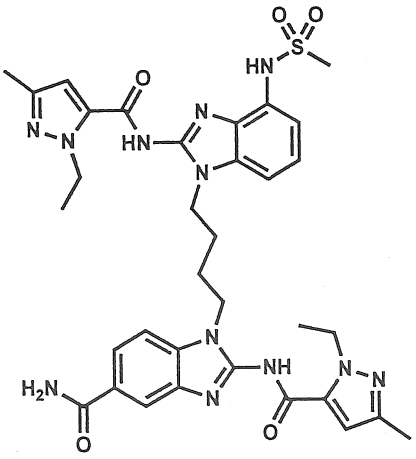
			H), 2,79 (d, *J*=4,5 Hz, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,84 (br. s., 4 H), 1,29 (q, *J*=6,8 Hz, 6 H)	
Ví dụ 125	Muối axit 1-(4-(4-Amino-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (br s, 1H), 12,30 (br s, 1H), 7,98 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,33 (br. s., 1 H), 6,95 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,49 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 4,56 (q, *J*=7,2 Hz, 4 H), 4,27 (br. s., 2	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,88 phút, $[M+H]^+$ = 651,6

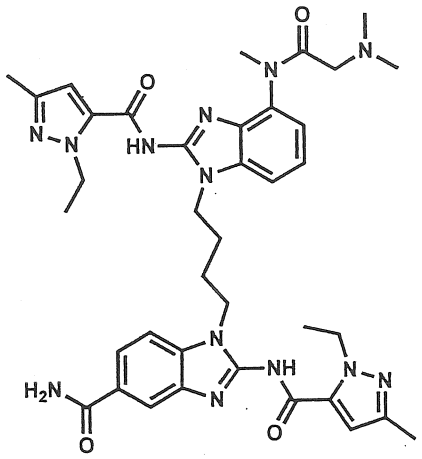
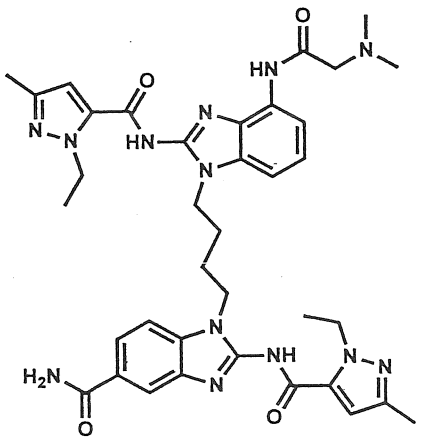
			H), 4,14 - 4,23 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,84 (br. s., 4 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)	
Ví dụ 126	Muối axit 2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(*N*-metylmetylsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, bis triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (br. s., 1 H), 12,05 (br. s., 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,76 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=7,5 Hz, 2 H), 7,41 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,46 - 4,62 (m, 4 H), 4,27 (br. s., 4 H), 3,31 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,11 (s, 6 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,20 - 1,34 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,98 phút, $[M+H]^+$ = 743,7
Ví dụ 127	Muối axit 1-(4-(4-(2-Aminoetyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (d, *J*=1,3 Hz, 2 H), 7,73 - 7,85 (m, 4	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,78 phút,

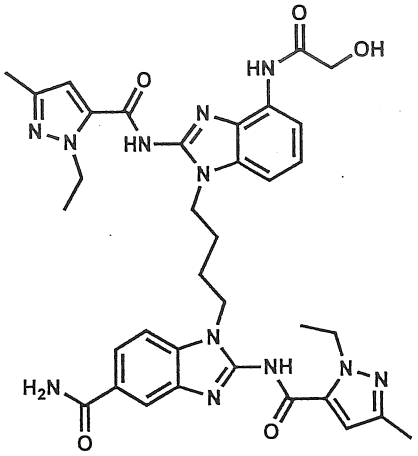
	pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic 		H), 7,54 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,35 (br. s., 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,48 - 4,61 (m, 4 H), 4,20 - 4,31 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 4 H), 2,11 (s, 6 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,28 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H)	$[M+H]^+$ = 679,6
Ví dụ 128	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(*N*-metylaxetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s, 1H), 7,98 (s, 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,24 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H),	Phương pháp LCMS N: Rt = 6,584 phút, $[M+H]^+$ = 707,2

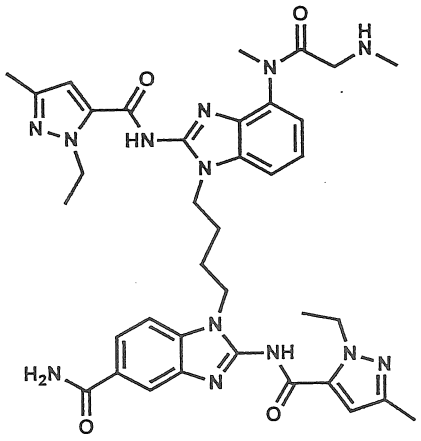
			4,43 - 4,59 (m, 4 H), 4,24 (br. s., 4 H), 3,14 (s, 3 H), 2,11 (br. s., 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,85 (br. s., 4 H), 1,66 (s, 3 H), 1,27 (m, 6 H)	
Ví dụ 129	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(1-hydroxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (s, 1 H), 12,23 (s, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,17 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,88 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H), 5,11 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 4,56 (m, 4 H), 4,27 (m, 4 H), 2,10 (d, *J*=1,3 Hz, 6 H),	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,95 phút, $[M+H]^+$ = 680,6

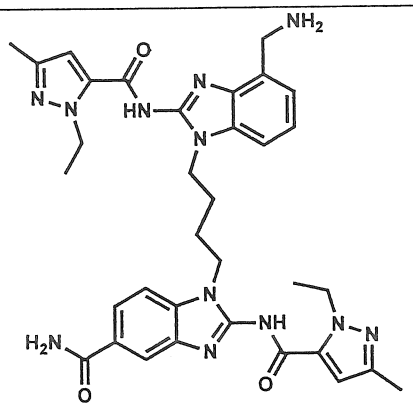
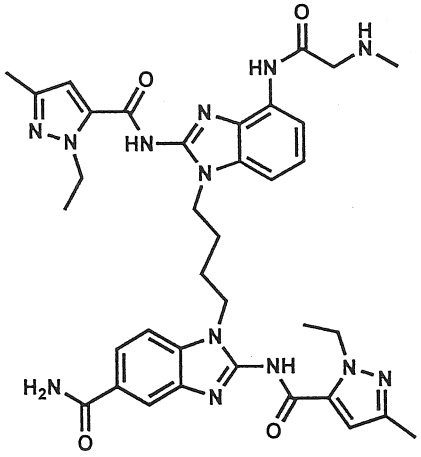
			1,86 (br. s., 4 H), 1,42 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,29 (q, *J*=7,3 Hz, 6 H)	
Ví dụ 130	Muối axit 1-(4-(4-(2-Amino-*N*-metylaxetamido)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s, 1H), 8,16 (br. s., 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,92 (br. s., 2 H), 7,77 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,31 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 6,68 (br. s., 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,56 (q, *J*=6,9 Hz, 4 H), 4,46 (br. s., 2 H), 4,26 (br. s., 4 H), 3,24 (s, 3 H), 2,08 - 2,15 (m, 6 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,19 - 1,35 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,78 phút, $[M+H]^+$ = 722,6
Ví dụ 131	Muối axit 2-(1-Etyl-3-metyl-	Phương	^{1}H NMR (400	Phương

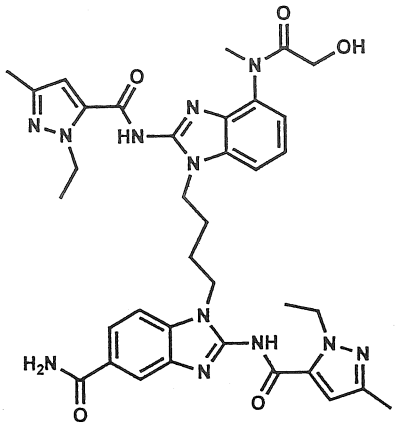
	1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(metylsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, bis triffloaxetic 	pháp 11	MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 7,98 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,76 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,31 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,51 - 4,61 (m, 4 H), 4,16 - 4,34 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,30 (td, J=7,2, 2,8 Hz, 6 H)	pháp LCMS D: Rt = 0,90 phút, $[M+H]^+$ = 729,6
Ví dụ 132	Muối axit 1-(4-(4-(2-(Dimetylamino)-*N*-metylaxetamido)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,8 (br. s, 1H), 9,50 (br. s., 1 H), 7,99 (s, 2 H), 7,78 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1 H),	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,79 phút, $[M+H]^+$ = 750,7

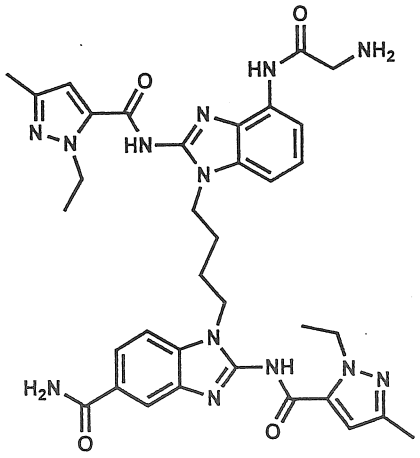
	carboxamit, tris triffloaxetic 		7,55 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,35 (br. s., 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,52 - 4,63 (m, 6 H), 4,28 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 2,70 (d, *J*=4,0 Hz, 6 H), 2,11 (d, *J*=1,5 Hz, 6 H), 1,87 (br. s., 4 H), 1,28 (dt, *J*=14,1, 7,0 Hz, 6 H)	
Ví dụ 133	Muối axit 1-(4-(4-(2-(dimetylamino)axetamido)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (br. s, 1H), 12,7 (br. s, 1H), 10,91 (s, 1 H), 9,94 (br. s., 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H),	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,80 phút, $[M+2H]^+/2$= 369,0

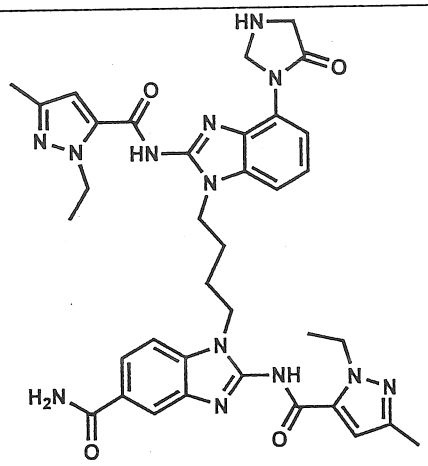
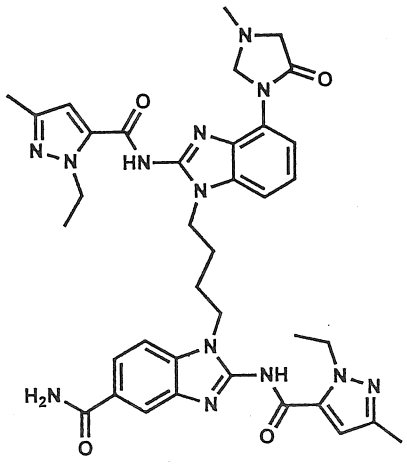
			4,55 (q, *J*=6,8 Hz, 4 H), 4,27 (br. s., 6 H), 2,92 (s, 6 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (br. s., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,0 Hz, 6 H)	
Ví dụ 134	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(2-hydroxyaxetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, bis triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (br. s., 1 H), 12,52 (br. s., 1 H), 10,32 (br. s., 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,30 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 6,61 (s, 2 H), 4,50 - 4,62 (m, 4 H), 4,27 (br. s., 4 H), 4,14 (s, 2 H), 2,68 (br. s., 1 H), 2,11 (s, 6 H), 1,87 (br. s., 4 H), 1,30 (q, *J*=7,0 Hz, 6H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,86 phút, $[M+2H]^+$/2= 355,4
Ví dụ 135	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-	Phương	^{1}H NMR (400	Phương

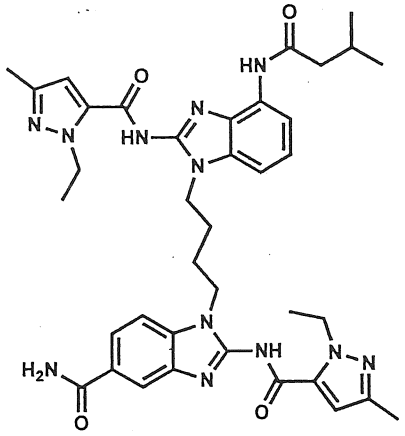
	1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(*N*-metyl-2-(metylamino)axetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic 	pháp 11	MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (br. s., 1 H), 8,61 (br. s., 1 H), 7,91 - 8,04 (m, 2 H), 7,77 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 3 H), 6,55 - 6,64 (m, 2 H), 4,48 - 4,63 (m, 4 H), 4,26 (br. s., 6 H), 3,33 (s, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,44 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 6 H), 1,76 - 1,95 (m, 4 H), 1,28 (q, *J*=6,7 Hz, 6 H)	pháp LCMS D: Rt = 0,79 phút, $[M+2H]^+$/2= 369,0
Ví dụ 136	Muối axit 1-(4-(4-(aminometyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (br. s., 1 H), 12,53 (br. s., 1 H), 8,05 (br. s., 3 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,55 (t, *J*=8,5	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,76 phút, $[M+2H]^+$/2= 333,4

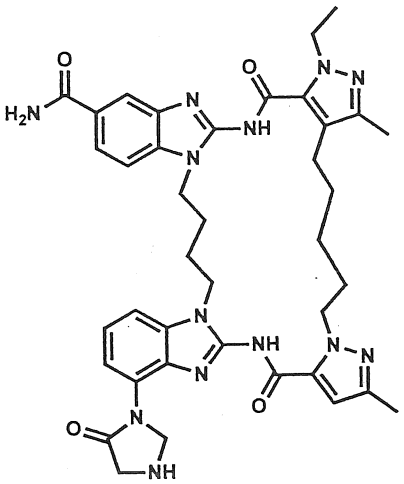
			Hz, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 3 H), 6,61 (s, 2 H), 4,56 (d, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,38 (m, 2 H), 4,27 (br. s., 4 H), 2,10 (s, 6 H), 1,84 (br. s., 4 H), 1,21 - 1,36 (m, 6 H)	
Ví dụ 137	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(2-(metylamino)axetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, tris triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,80 (br. s., 1 H), 12,54 (br. s., 1 H), 10,86 (br. s., 1 H), 8,88 (br. s., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,26 (m, 4 H), 4,08 (t, *J*=5,5 Hz, 2 H), 2,63 - 2,72 (m, 3	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,79 phút, $[M+2H]^+/2$= 362,0

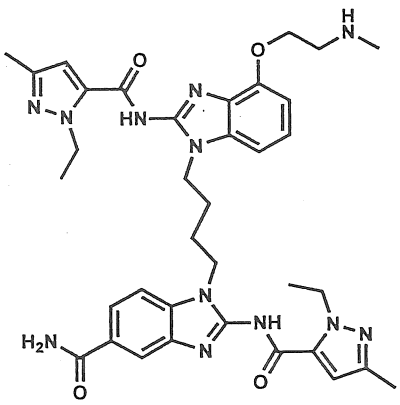
			H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (br. s., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,0 Hz, 6 H)	
Ví dụ 138	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(2-hydroxy-*N*-metylaxetamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, bis triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,83 (br. s., 2 H), 7,99 (d, *J*=1,3 Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (br. s., 2 H), 7,33 (br. s., 1 H), 7,26 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 6,61 (br. s., 2 H), 4,45 - 4,63 (m, 4 H), 4,25 (br. s., 4 H), 3,44 - 3,86 (br. s., 2 H), 3,29 (br. s., 1 H), 3,18 (br. s., 3 H), 2,11 (br. s., 3 H), 2,10 (br. s., 3 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,21 - 1,35 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,86 phút, $[M+2H]^+$/2= 362,4
Ví dụ 139	1-(4-(4-(2-Aminoaxetamido)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (br.	Phương pháp LCMS D:

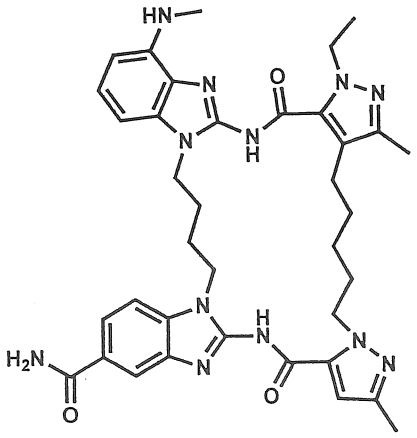
	benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		s, 1H), 12,6 (br. s, 1H), 10,81 (s, 1 H), 8,20 (br. s., 3 H), 7,97 (d, *J*=1,3 Hz, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,26 (d, *J*=6,3 Hz, 4 H), 3,85 - 4,02 (m, 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (br. s., 4 H), 1,29 (t, *J*=7,2 Hz, 6 H)	Rt = 0,79 phút, $[M+H]^+$ = 708,6
Ví dụ 140	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(5-oxoimidazolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,7 (br. s, 1H), 12,4 (br. s, 1H), 7,96 (s, 2 H), 7,74 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,1	Phương pháp LCMS E: Rt = 0,73 phút, $[M+H]^+$ = 720,9

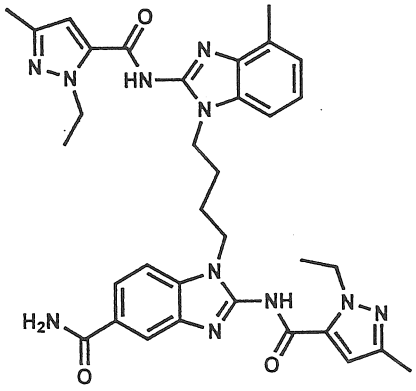
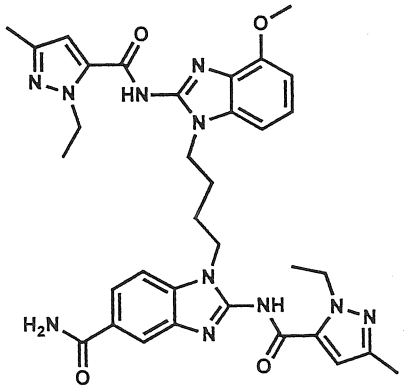
			Hz, 1 H), 7,35 (br. s., 1 H), 7,23 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,86 (br. s., 2 H), 4,46 - 4,64 (m, 4 H), 4,26 (br. s., 4 H), 3,73 (br. s., 1 H), 3,55 (br. s., 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,87 (br. s., 4 H), 1,21 - 1,38 (m, 6 H)	
Ví dụ 141	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(3-metyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s., 1 H), 12,24 (br. s., 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,75 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,25 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H),	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+$ = 734,6

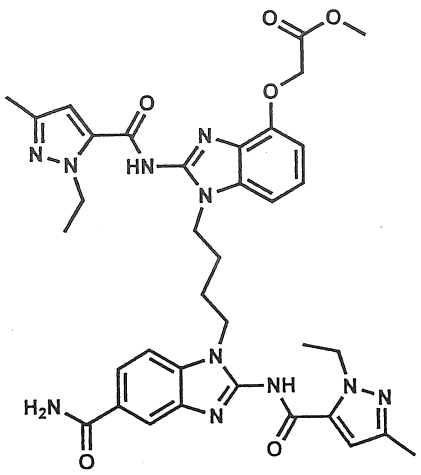
			6,59 (br. s., 1 H), 4,66 (br. s., 2 H), 4,48 - 4,61 (m, 4 H), 4,27 (br. s., 4 H), 3,51 (br. s., 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,80 - 1,93 (m, 4 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H)	
Ví dụ 142	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(3-metylbutanamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (br. s., 1 H), 12,53 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,34 (br. s., 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,56 (q, *J*=7,0 Hz, 4 H), 4,18 - 4,32 (m, 4 H), 2,33 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H),	Phương pháp LCMS E: Rt = 0,99 phút, $[M+H]^+$ = 736,1

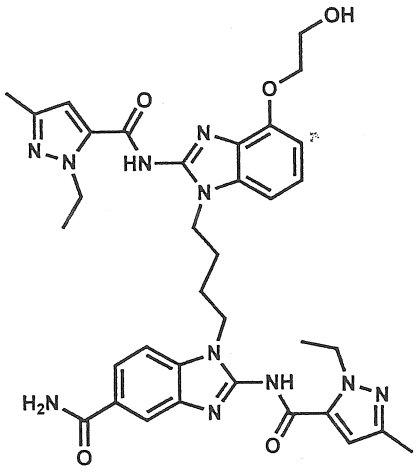
			2,15 (m, 1 H), 2,09 (s, 6 H), 1,86 (br. s., 4 H), 1,29 (td, *J*=7,0, 4,6 Hz, 6 H), 0,98 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H)	
Ví dụ 143	8-Etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-23-(5-oxoimidazolidin-1-yl)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]-imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo-[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaaza-xyclohenicosin-3-carboxamit 	Phương pháp 13.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,06 (br. s., 1 H), 6,55 (br. s., 1 H), 4,87 (br. s., 2 H), 4,74 (br. s., 2 H), 4,47 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H), 4,24 (br. s., 4 H), 3,55 (br. s., 2 H), 2,82 (br. s., 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 1,92 (br. s., 4 H), 1,81 (br. s., 2 H), 1,49 (br. s., 2 H), 1,38 (br. s., 2 H),	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,83 phút, $[M+H]^+$ = 760,4

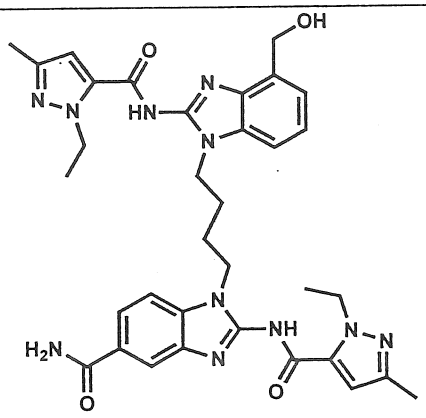
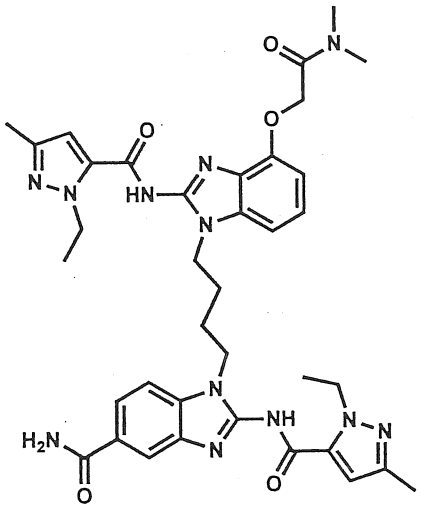
			1,30 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H)	
Ví dụ 144	2-(1-Etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(2-(metylamino)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (br. s., 1 H), 11,98 (br. s., 1 H), 8,90 (br. s., 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,76 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,35 (br. s., 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 6,91 (dd, *J*=6,1, 2,9 Hz, 1 H), 6,59 (s, 2 H), 4,55 (q, *J*=6,7 Hz, 4 H), 4,37 (t, *J*=4,4 Hz, 2 H), 4,25 (d, *J*=7,6 Hz, 4 H), 3,39 (s, 3 H), 2,71 (t, *J*=5,1 Hz, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 1,85 (br. s., 4 H), 1,28 (td, *J*=7,1, 5,1 Hz, 6 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,79 phút, $[M+H]^+$ = 709,4
Ví dụ 145	8-etyl-10,18-dimetyl-4-(metylamino)-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,	Phương pháp 13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,92 (br.	Phương pháp LCMS D:

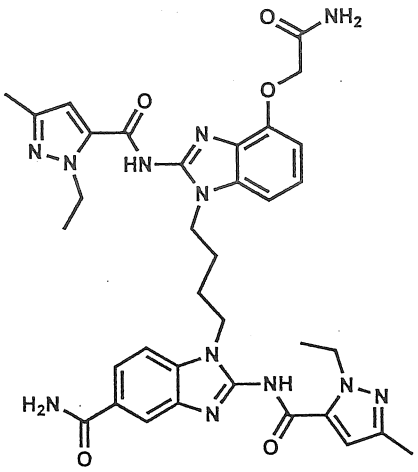
	29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo-[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit 		s., 1 H) 12,45 (s, 1 H) 8,02 (br. s., 2 H) 7,84 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,12 (t, *J*=8,07 Hz, 1 H) 6,72 - 6,86 (m, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,39 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 4,75 (br. s., 2 H) 4,48 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 4,27 (br. s., 2 H) 4,16 (br. s., 2 H) 2,82 (d, *J*=4,65 Hz, 4 H) 2,74 - 2,79 (m, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,89 (br. s., 4 H) 1,80 (br. s., 2 H) 1,48 (br. s., 2 H) 1,37 (br. s., 2 H) 1,30 (t, *J*=6,97 Hz, 3 H)	Rt = 1,01 01 phút, $[M+H]^+$ = 705,4
Ví dụ 146	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 1,85 (br. s., 4 H) 2,07 - 2,19	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,98 phút,

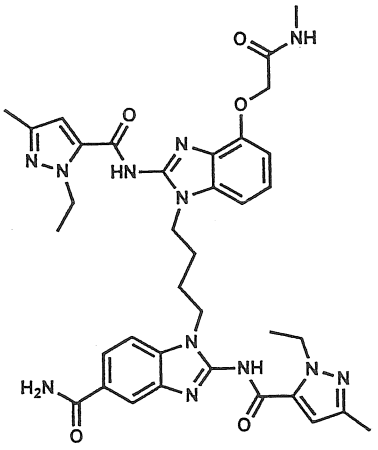
	yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic 		(m, 6 H) 4,25 (d, *J*=7,83 Hz, 4 H) 4,55 (quin, *J*=6,69 Hz, 4 H) 6,59 (s, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,53 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,46, 1,39 Hz, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 2 H) 12,83 (br. s., 2 H)	$[M+H]^+$ = 650,5
Ví dụ 147	Muối axit metyl 2-((1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)oxy)axetat, 2Triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 6 H) 1,85 (br. s., 4 H) 2,11 (d, *J*=1,00 Hz, 6 H) 3,94 (s, 3 H) 4,24 (d, *J*=9,29 Hz, 4 H) 4,45 - 4,60 (m, 4 H) 6,56 - 6,64 (m, 2 H) 6,90 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,51 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,53,	Phương pháp LCMS D: Rt = 1,03 phút, $[M+H]^+$ = 666,5

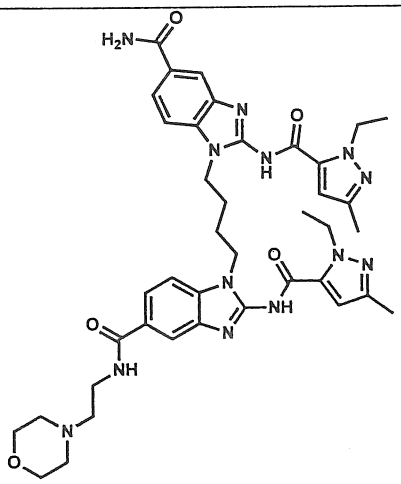
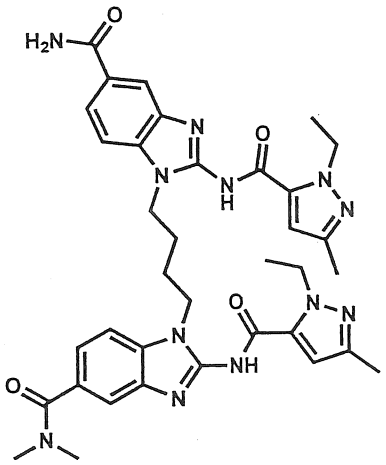
			1,51 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,51 Hz, 2 H) 12,80 (br. s., 2 H)	
Ví dụ 148	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,29 (m, 6 H) 1,86 (br. s., 4 H) 2,11 (s, 6 H) 3,71 (s, 3 H) 4,25 (br. s., 4 H) 4,56 (q, *J*=7,01 Hz, 4 H) 6,58 - 6,65 (m, 2 H) 5,00 (s, 2 H) 6,88 (br. s., 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,51 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,44, 1,59 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 12,79 (br. s., 2 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,97 phút, $[M+H]^+$ = 724,5
Ví dụ 149	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(2-hydroxyetoxy)-1 H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,20 - 1,39 (m, 6 H) 1,85 (br. s., 4 H) 2,10 (d, *J*=1,96 Hz, 6 H) 3,74 -	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,90 phút, $[M+H]^+$ = 696,4

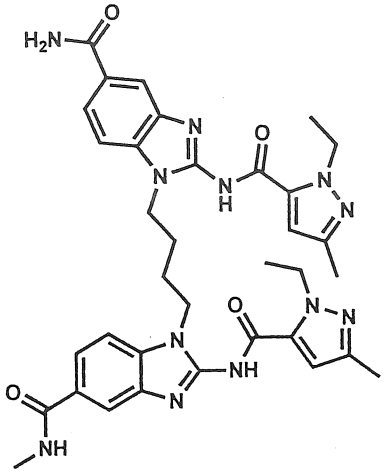
	benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic 		3,82 (m, 3 H) 4,13 (t, *J*=4,52 Hz, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 4 H) 4,48 - 4,61 (m, 4 H) 6,60 (s, 2 H) 6,87 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,47 Hz, 2 H) 12,11 (br. s., 1 H) 12,83 (br. s., 2 H)	
Ví dụ 150	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 1,24 - 1,35 (m, 6 H) 1,87 (br. s., 4 H) 2,00 - 2,14 (m, 6 H) 4,27 (d, *J*=4,65 Hz, 4 H) 4,56 (quin, *J*=7,21 Hz, 4 H) 4,83 (s, 2 H) 6,60 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,89 phút, $[M+H]^+$ = 666,5

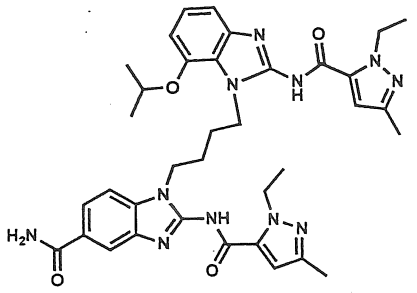
			7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,41 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 12,17 (br. s., 1 H) 12,80 (br. s., 2 H)	
Ví dụ 151	1-(4-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1,18 - 1,38 (m, 6 H)) 1,80 - 1,94 (m, 4 H) 2,11 (s, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 4,26 (d, *J*=10,27 Hz, 4 H) 4,49 - 4,64 (m, 4 H) 5,02 (s, 2 H) 6,60 (d, *J*=9,29 Hz, 2 H) 6,81 - 6,92 (m, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,52 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,44,	Phương pháp LCMS E: Rt = 0,88 phút, $[M+H]^+$ = 737,5

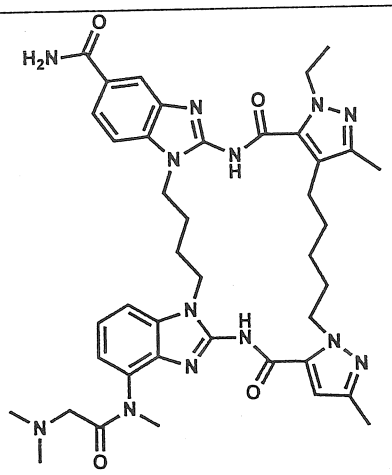
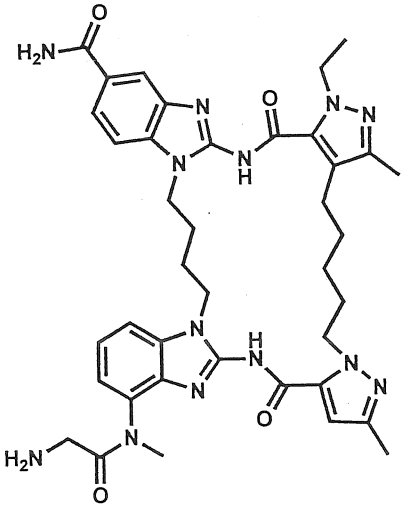
			1,35 Hz, 1 H) 7,87 - 8,03 (m, 2 H) 12,09 (br. s., 1 H) 12,80 (s, 1 H)	
Ví dụ 152	Muối axit 1-(4-(4-(2-amino-2-oxoetoxy)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Triffloaxetic 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) d ppm 1,26 - 1,33 (m, 6 H) 1,86 (br. s., 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 6 H) 4,25 (d, *J*=9,54 Hz, 6 H) 4,51 - 4,60 (m, 4 H) 6,59 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,86 (dd, *J*=5,62, 3,42 Hz, 1 H) 7,13 - 7,16 (m, 2 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,76 (dd, *J*=8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 8,44 (br. s., 1 H) 12,77 (br. s., 2 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,86 phút, $[M+H]^+$ = 709,4
Ví dụ 153	2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(2-	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) d ppm 1,25 - 1,35 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,89

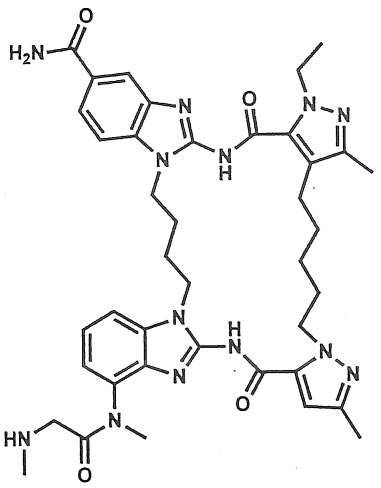
	(metylamino)-2-oxoetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		1,86 (br. s., 4 H) 2,04 - 2,18 (m, 6 H) 2,75 (d, *J*=4,40 Hz, 3 H) 4,25 (br. s., 4 H) 4,52 - 4,63 (m, 7 H) 6,54 - 6,63 (m, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 7,16 (d, *J*=4,65 Hz, 2 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,53 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 8,64 (d, *J*=4,40 Hz, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H) 12,80 (br. s., 1 H)	phút, $[M+H]^+$ = 723,5
Ví dụ 154	Muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-N-(2-morpholinoetyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 3Triffloaxetic	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) □ ppm 9,66 (br. s., 1 H) 8,70 - 8,77 (m, 1 H) 7,98 (s, 3 H) 7,68 - 7,81 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J* = 19,20, 8,34 Hz, 2 H) 7,38 (br. s., 1 H) 6,61 (d,	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,75 phút, $[M+H]^+$ = 792,7

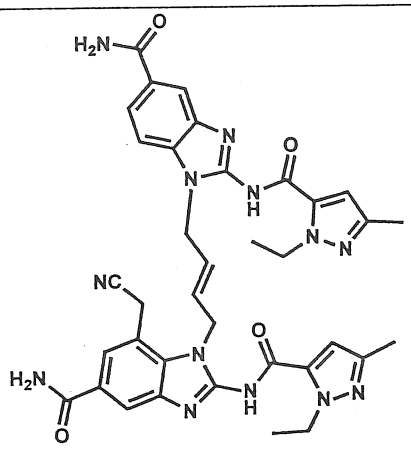
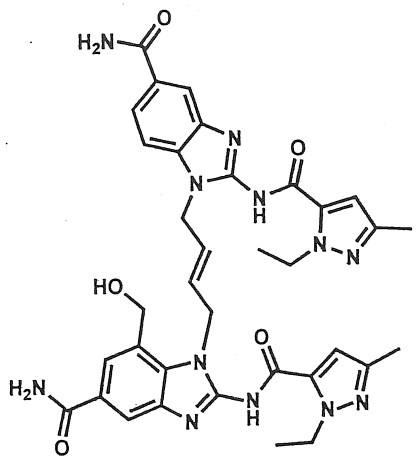
			*J*=9,60 Hz, 2 H) 4,51 - 4,66 (m, 4 H) 4,29 (br. s., 4 H) 4,03 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H) 3,54 - 3,75 (m, 6 H) 3,35 (br. s., 2 H) 3,16 (d, *J*=9,60 Hz, 2 H) 2,07 - 2,13 (m, 1 H) 2,11 (s, 6 H) 1,88 (br. s., 4 H) 1,31 (m, *J*=7,07 Hz, 6 H).	
Ví dụ 155	1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-N,N-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,73 - 12,87 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 3 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,24 (dd, *J*=8,34, 1,26 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J*=9,60 Hz, 2 H) 4,56 (d, *J*=7,07 Hz, 4 H) 4,27 (d, *J*=6,32 Hz, 4 H) 2,95 (br. s., *J*=15,66 Hz, 6 H) 2,09 (d,	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,86 phút, $[M+H]^+$ = 707,7

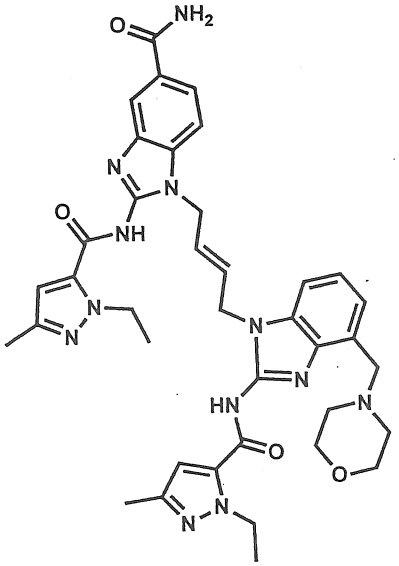
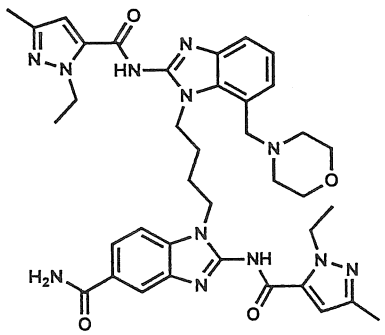
			J=1,77 Hz, 6 H) 1,87 (br. s., 4 H) 1,30 (m, *J*=7,07 Hz, 6 H) 1,23 (s, 1 H)	
Ví dụ 156	Muối axit 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, 2Trifloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12,84 (br. s., 2 H) 8,41 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=14,15 Hz, 3 H) 7,75 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J*=8,46, 2,65 Hz, 2 H) 7,34 (br. s., 1 H) 6,59 (s, 2 H) 4,56 (q, *J*=6,99 Hz, 4 H) 4,27 (br. s., 4 H) 2,79 (d, *J*=4,29 Hz, 3 H) 2,09 (s, 6 H) 1,86 (br. s., 4 H) 1,29 (t, *J*=6,95 Hz, 6 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,80 phút, $[M+H]^+$ = 693,6
Ví dụ 157	2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-isopropoxy-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,78 (br s, 2H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 1,3	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,518 phút,

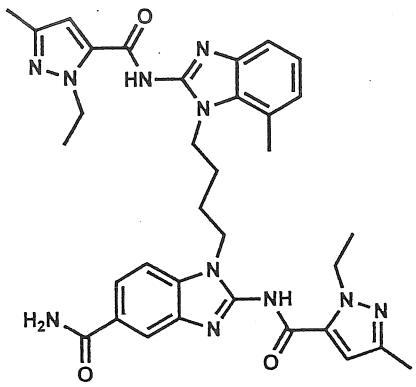
	benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 4H), 4,43 – 4,22 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 – 1,69 (m, 4H), 1,35 - 1,23 (m, 6H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 6H)	$[M+H]^+$ = 694,5
Ví dụ 158	23-(2-(dimetylamino)-N-metylaxetamido)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit, Triffloaxetic muối axit	Phương pháp 13	^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,46 (br. s., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,47-4,62 (m, 3H), 4,35 (br. s., 6H), 3,71 (br. s., 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,79-2,92	Phương pháp LCMS A: Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+$ = 790,6

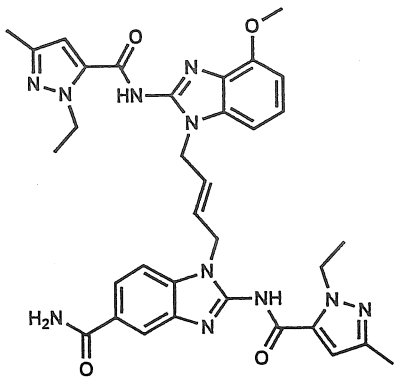
			(m, 6H), 2,29 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,20 (br. s., 4H), 2,05 (br. s., 4H), 1,90 (br. s., 6H), 1,62 (br. s., 2H), 1,32-1,45 (m, 6H)	
Ví dụ 159	23-(2-amino-N-metylaxetamido)-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit 	Phương pháp 13	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,95-8,07 (m, 2H), 7,88 – 7,15 (m, 5H), 6,75 (br s, 1H), 4,69 (br. s, 2H), 4,35 (br. s, 6H), 4,49 (d, J=7,1 Hz, 2H), 4,22 (br. s, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,91 (br. s, 3H), 1,72-1,85 (m, 3H), 1,50 (br. s, 2H), 1,24-1,41 (m, 6H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 0,81 phút, $[M+H]^+$ = 762,7
Ví dụ 160	Muối axit 8-etyl-10,18-dimetyl-23-(N-metyl-2-(metylamino)axetamido)-7,20-	Phương pháp 13	^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 7,99 (s, 2H),	Phương pháp LCMS A:

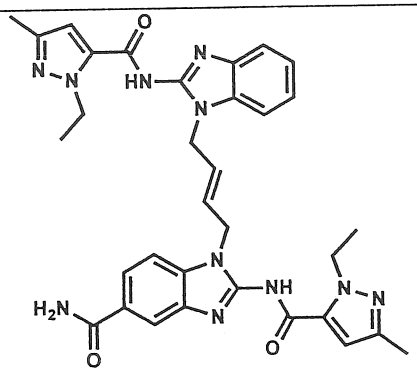
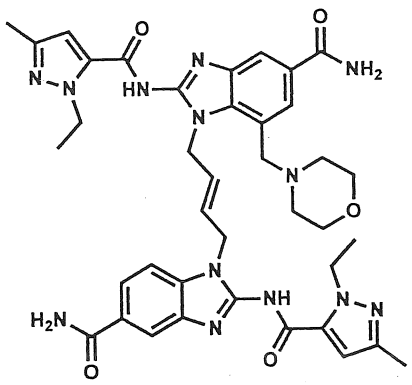
	dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit Trifloaxetic 		7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,46 (br. s., 2H), 7,35 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,47-4,62 (m, 3H), 4,35 (br. s., 6H), 3,71 (br. s., 2H), 3,43 (s, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,79-2,92 (m, 3H), 2,29 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,20 (br. s., 4H), 2,05 (br. s., 6H), 1,90 (br. s., 6H), 1,62 (br. s., 2H), 1,32-1,45 (m, 6H)	Rt = 0,80 phút, $[M+H]^+$ = 776,6
Ví dụ 161	(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-7-(xyanometyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br s, 2H), 8,12 – 7,80 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 6,55 (s, 2H), 6,01 – 5,94 (m, 1H), 5,62 - 5,54 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,82 (s, 2H),	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,29 phút, $[M+H]^+$ = 716,4

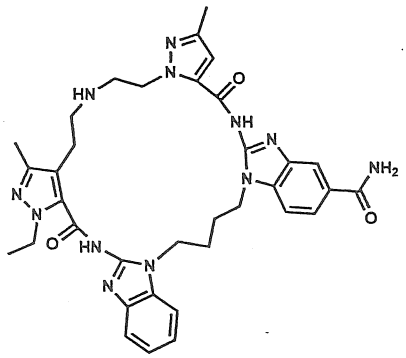
			4,56 - 4,46 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,29 – 1,23 (m, 6H)	
Ví dụ 162	(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 9	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (br s, 2H), 8,02 – 7,91 (m, 4H), 7,72 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H) 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,52 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,81 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,55 – 4,48 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,29 – 1,25 (m, 6H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,234 phút, $[M+H]^+$ = 707,9
Ví dụ 163	(E)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-	Phương	^{1}H NMR (400	Phương

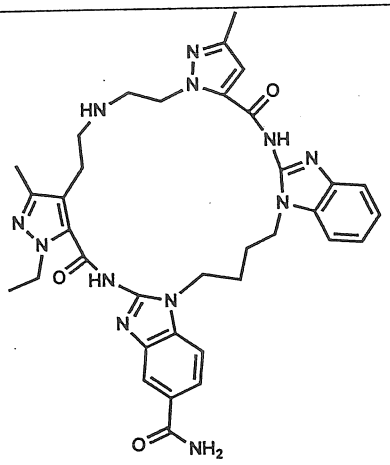
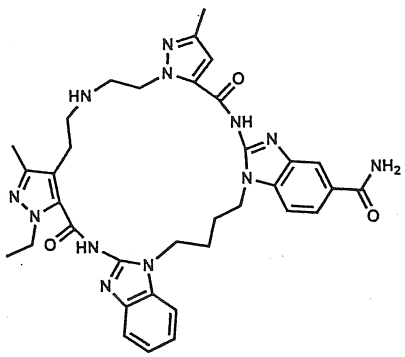
	pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	pháp 11	MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br s, 2H), 9,81 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,72 - 7,23 (m, 6H), 6,56 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 5,93 – 5,85 (m, 2H), 4,85 (br s, 4H), 4,72 (br s, 2H), 4,54 – 4,50 (m, 4H), 3,8 (br s, 2H), 3,5 (br s, 2H), 3,26 (br s, 4H), 2,13 (s, 6H), 1,30 – 1,22 (m, 6H)	pháp LCMS A: Rt = 1,308 phút, $[M+H]^+$ = 733
Ví dụ 164	Muối axit 2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometyl)-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit,Triffloaxetic 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,84 (s, 2), 10,03 (s, 1), 7,97 (t, J = 4,4 Hz, 2), 7,75 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1), 7,32 (d, J = 12,3 Hz, 3), 6,60 (t, J = 11,2 Hz, 2), 4,52 (dd, J = 18,6, 13,6 Hz,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,329 phút, $[M+H]^+$ = 735,3

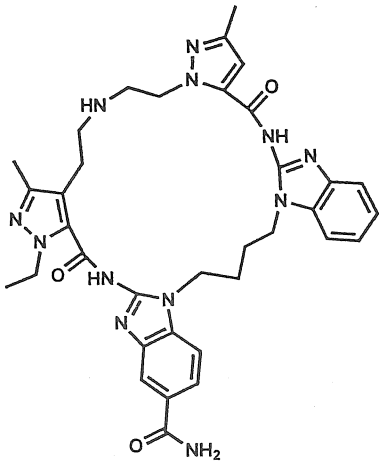
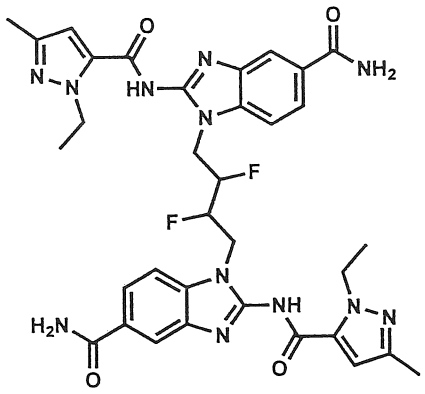
			8H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2), 3,61 (s, 2H, 3,25 (s, 4H, 2,08 (d, J = 15,6 Hz, 6H), 1,81 (d, J = 22,1 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H)	
Ví dụ 165	2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,77 (s, 2H), 7,97 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 21,8 Hz, 2H), 4,56 (dq, J = 14,2, 7,0 Hz, 4H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,09 (d, J = 14,8 Hz, 6H), 1,88	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,470 phút, $[M+H]^+$ = 650,3

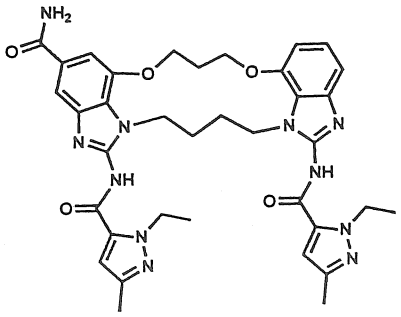
			(dd, J = 29,7, 5,6 Hz, 4H), 1,29 (dt, J = 9,8, 7,1 Hz, 6H)	
Ví dụ 166	(E)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-4-metoxy-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,97 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,14 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,58 (m, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 4,82 (m, 4H), 4,52 (m, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 2,14 (s, 6 H), 1,30 - 1,24 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,496 phút, $[M+H]^+$ = 664,2
Ví dụ 167	(E)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-1Hbenzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 11	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 12,76 (br. m., 2 H), 7,96 (m, 2 H), 7,71 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 (d,	Phương pháp LCMS A: Rt =1,447 phút, $[M+H]^+$ = 634,2

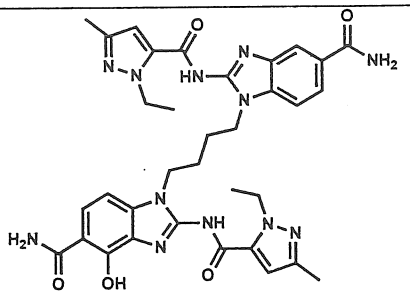
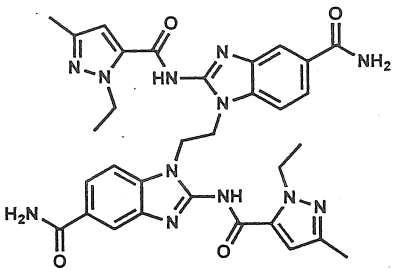
			*J*=8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,16 (m, 2H), 6,55 (d, *J*=7,4 Hz, 2 H), 5,91 (s, 2 H), 4,83 (s, 4 H), 4,53 (q, *J* =7,1 Hz, 4 H), 2,13 (s, 6 H), 1,28 (m, 6 H)	
Ví dụ 168	(E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1Hpyrazol-5-carboxamido)-7-(morpholinometyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 13,10 (br. s., 2 H), 8,01 (m, 4 H), 7,75 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 5,92 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H), 5,46 (d, *J*=15,6 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,54 (br. s., 6 H), 2,14 (s, 6 H), 1,31 – 1,26 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS A: Rt =1,255 phút, $[M+H]^+$ = 776,8
Ví dụ 169	Cấu trúc không xác định được 1 trong 2 cấu trúc có khả năng 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-	Phương pháp 13	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d4*) δ ppm 8,07 (d, J=1,3 Hz, 1	Phương pháp LCMS A: Rt =1,270

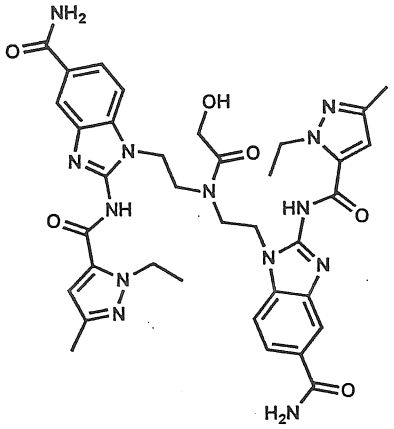
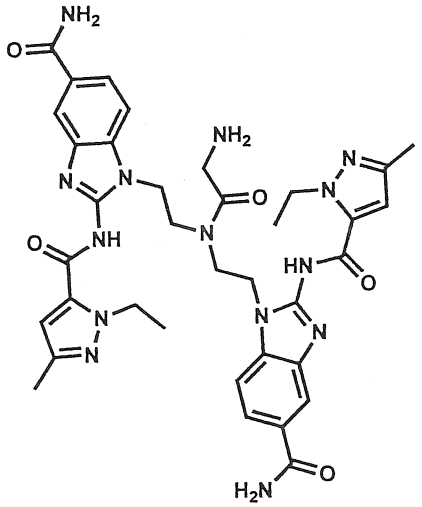
	6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaxyclohenicosin-24-carboxamit  8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaxyclohenicosin-3-carboxamit		H), 7,89 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 7,31-7,44 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 4,87 (br. s., 2 H), 4,26 (br. s., 2 H), 4,20 (br. s., 2 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 3,59 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 3,08-3,14 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,04 (br. s., 4 H), 1,09 (t, J=7,1 Hz, 3 H)	phút, $[M+H]^+$ = 677,3

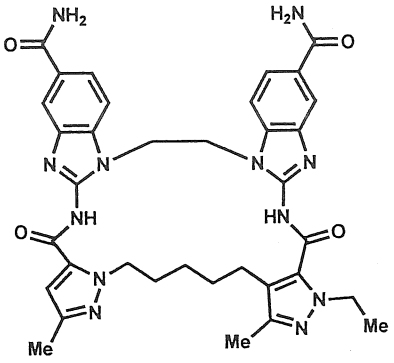
				
Ví dụ 170	Cấu trúc không xác định 1 trong 2 cấu trúc có khả năng 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaxyclohenicosin-24-carboxamit  8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imida	Phương pháp 13	^{1} giờ NMR (MeOD-*d4*) δ ppm 7,89-7,96 (m, 2 H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,34-7,43 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,85-4,94 (br. m., 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,57 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,39 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (br. s., 4H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H)	Phương pháp LCMS A: Rt =1,289 phút, $[M+H]^+$ = 677,2

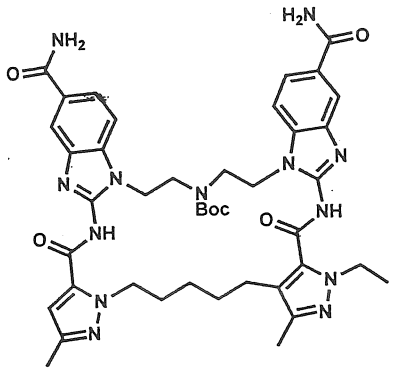
	zo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-hexaazaxycloheni cosin-3-carboxamit 			
Ví dụ 171	1,1'-(2,3-diflobutan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) 	Phương pháp 15	^{1}H NMR (DMSO-*d6*) δ ppm 12,95 (s, 2 H), 8,03 (s, 2 H), 8,00 (br. s., 2 H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,36 (br. s., 2 H), 6,67 (s, 2 H), 4,80 - 4,92 (m, 2 H), 4,59 (q, J=7,2 Hz, 4 H), 2,06 (s, 6 H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 6 H)	Phương pháp LCMS A: Rt =1,268 phút, $[M+H]^+$ = 715,2
Ví dụ 172	Muối axit N,N'-(4-carbamoyl-8,9,16,17,18,19-	Phương pháp 21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)	Phương pháp

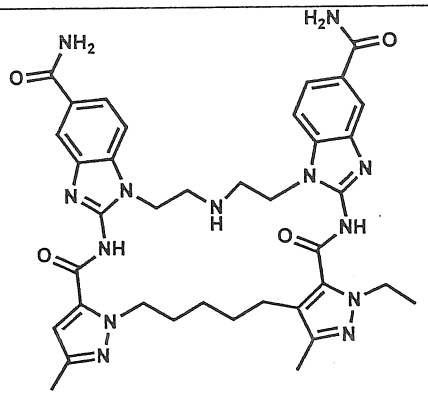
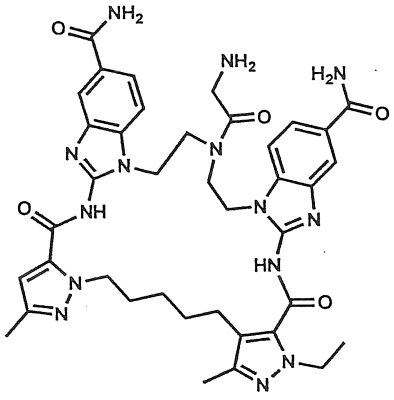
	hexahydro-7*H*-6,10-dioxa-2,14,15a,19a-tetraaza-xyclopentadeca[1,2,3-*cd*:11,10,9-*c'd'*]diinden-1,15-diyl)bis(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit), 2Triffloaxetic 		δ ppm 12,62 - 13,07 (m, 1 H), 8,02 (br. s., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 6,96 (dd, *J*=6,24, 3,06 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J*=10,51 Hz, 2 H), 4,54 - 4,67 (m, 6 H), 4,32 - 4,53 (m, 10 H), 2,30 - 2,36 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,08 - 2,14 (m, 6 H), 2,05 (br. s., 3 H), 1,26 - 1,39 (m, 6 H)	LCMS D: Rt = 1,05 phút, $[M+H]^+$ = 708,9
Ví dụ 173	1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-4-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat	Phương pháp 9	1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,362 phút, $[M+H]^+$ = 695,6

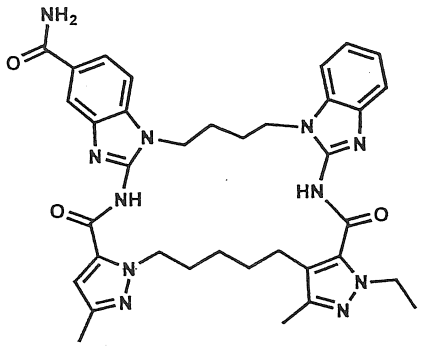
			*J* = 3,2 Hz, 2H), 4,68-4,59 (m, 4H), 4,29-4,26 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 4H), 1,42-1,38 (m, 6H)	
Ví dụ 174	1,1'-(Etan-1,2-diyl)bis(2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit) 	Phương pháp 15	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,53 (s, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,9 (s, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,43 (q, *J* = 6,7 Hz, 4H), 1,95 (s, 6H), 1,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 6H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,25 phút, $[M+H]^+$ = 651,2
Ví dụ 175	1-(2-(*N*-(2-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)etyl)-2-hydroxyaxetamido)etyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-	Phương pháp 16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H),	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,23 phút, $[M+H]^+$ = 751,9

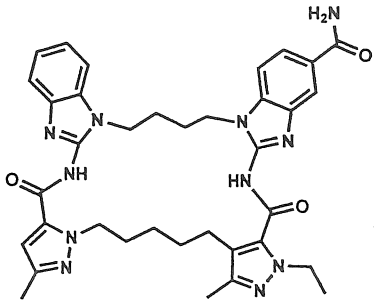
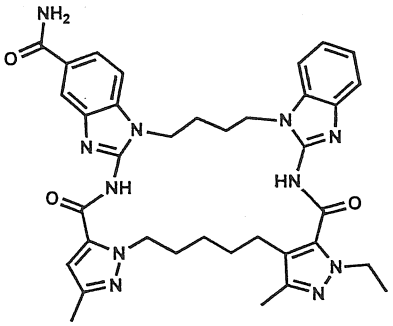
	carboxamit 		7,517,54-7,48 (m, 2H), 7,35-7,32 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 4H), 4,41-4,38 (m, 4H), 3,85 – 4,82 (m, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 4H), 2,09-2,08 (m, 5H), 1,33 – 1,30 (m, 5H)	
Ví dụ 176	1-(2-(2-Amino-*N*-(2-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)etyl)axetamido)etyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 15	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,91 (s, 2H), 8,03-7,99 (m, 6H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 6H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 4,0	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,16 phút, $[M+H]^+$ = 750,7

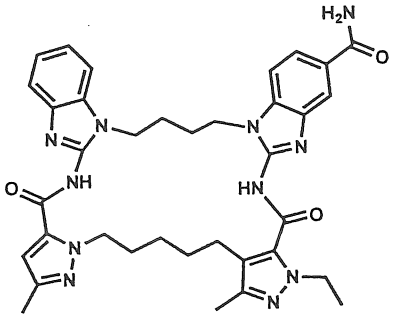
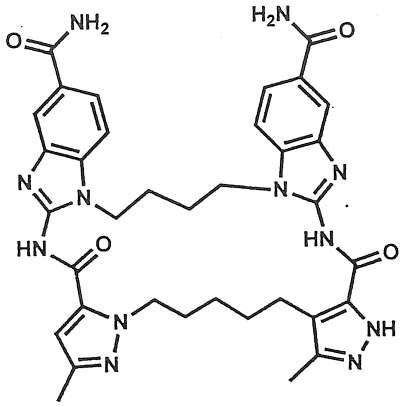
			Hz, 2H), 2,06 (d, J = 8,0 Hz, 5H), 1,34-1,30 (m, 5H)	
Ví dụ 177	8-Etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*f*]dipyrazolo[5,1-*j*:4',3'-*q*][1,3,6,8,11]pentaazaxyclononadexin-3,24-dicarboxamit 	Phương pháp 19	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,74 (s, 2H), 8,06-7,90 (m, 4H), 7,61 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,69 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 22,2 Hz, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,21 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 3H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,299 phút, $[M+H]^+$ = 691,2
Ví dụ 178	3,24-dicarbamoyl-8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-dodecahydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipyrazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclod	Phương pháp 19	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01-7,95 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 2H), 6,72-6,59 (m, 1H), 4,76 (t,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,356 phút, $[M+H]^+$ = 834,7

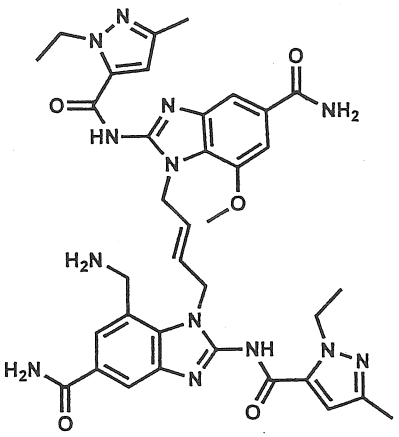
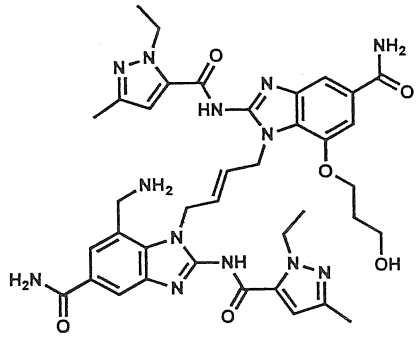
	ocosin-30-carboxylat 		*J*= 6 Hz, 1H), 4,65 (t, *J*= 6Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,78-3,65 (m, 4H), 2,84 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2,71 (d, *J*= 8Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,72-2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 3H), 1,23-1,16 (m, 2H), 0,80 (s, 4H), 0,72 (s, 3H)	
Ví dụ 179	Muối axit 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-tetradecahydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipyrazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3,24-dicarboxamit, triffloaxetic	Phương pháp 19	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,06 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 12 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 3H), 4,51 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,80-	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,23 phút, $[M+H]^+$ = 734,0

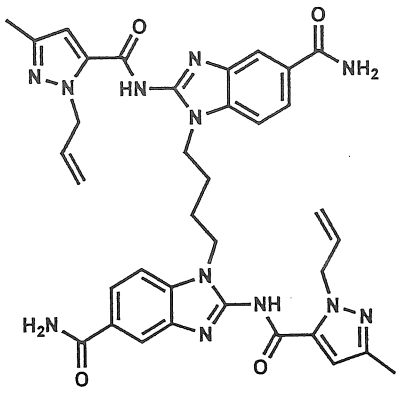
			3,77 (m, 2H), 3,67 (t, *J*= 4 Hz, 2H), 2,80 (t, *J*= 8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,33 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,26-1,18 (s, 2H)	
Ví dụ 180	Muối axit 8-etyl-30-glycyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-tetradecahydro-28*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*i*]dipyrazolo[5,1-*m*:4',3'-*t*][1,3,6,9,11,14]hexaazaxyclodocosin-3,24-dicarboxamit triffloaxetic 	Phương pháp 19	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 6,67-6,53 (m, 1H), 4,76 (t, *J*= 6 Hz, 3H), 4,65 – 4,60 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,45-3,45 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 3H), 2,19 (t, *J* = 14 Hz, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,85-1,76	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,21 phút, $[M+H]^+$ = 791,6

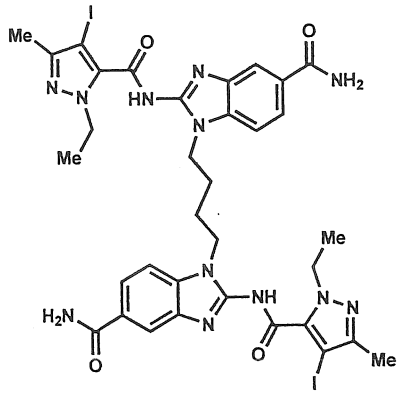
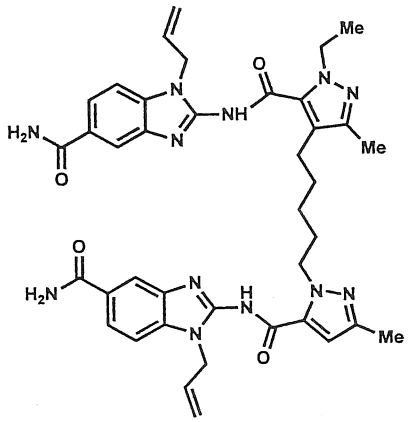
			(m, 2H), 1,36 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,29 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,19 - 1,12 (m, 2H)	
Ví dụ 181	Cấu trúc không xác định, là 1 trong các hợp chất sau: 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit  8-Etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]benzo[4,5]imidazo[2,1-*p*]dipyrazolo[5,1-*e*:4',3'-*l*][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohe	Phương pháp 19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (s, 3H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,75 (t, 2H), 4,47 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 4H), 2,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,09(s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,51-1,47 (m,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,489 phút, $[M+H]^+$ = 676,9

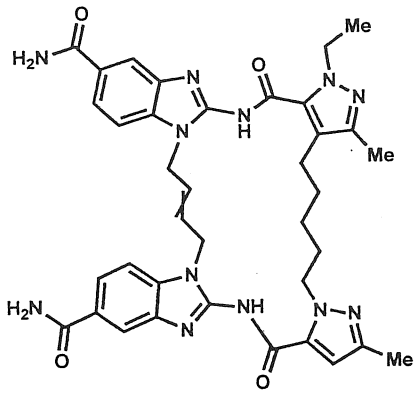
	nicosin-3-carboxamit 		4H), 1,29 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 2H)	
Ví dụ 182	Cấu trúc không xác định, là 1 trong các hợp chất sau: 8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-24-carboxamit  8-Etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]benzo[4,5]imidazo[2,1-*p*]dipyrazolo[5,1-*e*:4',3'-	Phương pháp 19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03-7,99 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,27-4,22 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 3H), 2,10-2,07 (m, 3H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,51-	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,489 phút, $[M+H]^+$ = 677,0

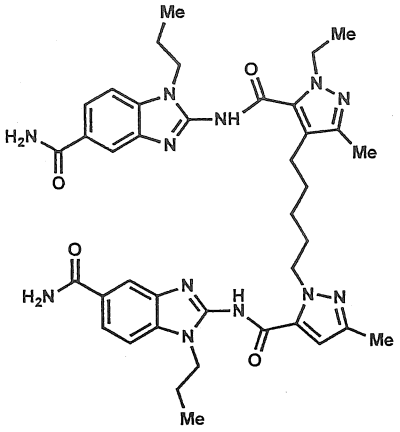
	l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3-carboxamit 		1,46 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,24-1,22 (m, 1H)	
Ví dụ 183	10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-tetradecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit 	Phương pháp 19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,03 (s, 4H), 7,83 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,37 (br. s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,75 (br. s, 2H), 4,26 (br. s, 4H), 2,87 (br. S, 2H), 2,16- 1,24 (m, 17H)	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,283 phút, $[M+H]^+$ = 691,2
Ví dụ 184	(E)-7-(aminometyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,95 (t, J = 14,8 Hz, 3H), 7,68 (d, J = 25,8 Hz, 2H), 7,35 (d,	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,205 phút, $[M+H]^+$ =

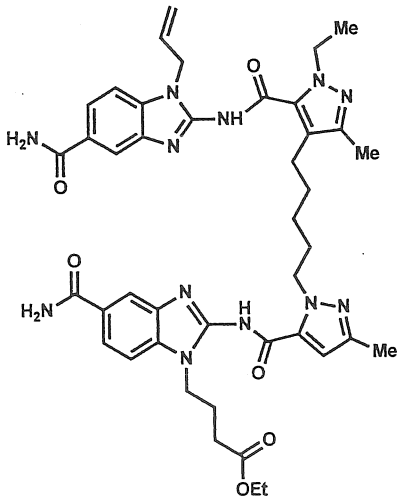
	benzo[d]imidazol-5-carboxamit 		J = 18,1 Hz, 3H), 6,52 (d, J = 18,5 Hz, 2H), 5,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,51 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,10 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,26 (td, J = 7,1, 4,5 Hz, 6H)	735,8
Ví dụ 185	(E)-7-(aminometyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 9	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,95 (t, J = 17,8 Hz, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,6	Phương pháp LCMS A: Rt = 1,186 phút, $[M+H]^+$ = 779,8

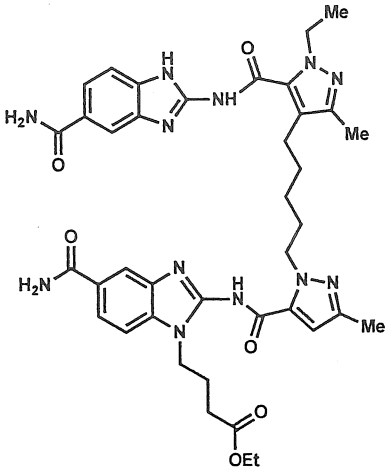
			Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H)	
Ví dụ 186	1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-(1-allyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit) 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (s, 2 H), 7,97 (s, 4 H), 7,76 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,33 (br. s., 2 H), 6,64 (s, 2 H), 5,93 - 6,05 (m, 2 H), 5,21 (d, *J*=4,80 Hz, 4 H), 5,02 (dd, *J*=10,36, 1,01 Hz, 2 H), 4,89 (dd, *J*=17,18, 1,01 Hz, 2 H), 4,27 (br. s., 4 H), 2,10 (s, 6 H), 1,86 (br. s., 4 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,83 phút, $[M+H]^+$ = 703,6
Ví dụ 187	1,1'-(butan-1,4-diyl)bis(2-(1-etyl-4-iodo-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,92 (s, 2 H), 8,00 (d,	Phương pháp LCMS C: Rt = 1,01

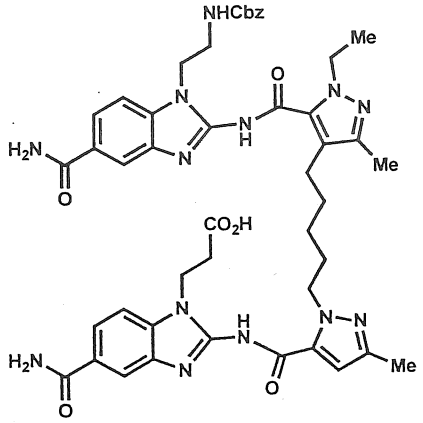
	carboxamit) 		*J*=1,01 Hz, 2 H), 7,98 (br. s., 2 H), 7,78 (dd, *J*=8,46, 1,39 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,35 (br. s., 2 H), 4,52 (q, *J*=7,07 Hz, 4 H), 4,35 (br. s., 4 H), 2,14 (s, 6 H), 1,91 (br. s., 4 H), 1,28 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H)	phút, $[M+H]^+$ = 931,5.
Ví dụ 188	1-allyl-2-(1-(5-(5-((1-allyl-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 12,81 (s, 1 H), 7,99 - 8,02 (m, 2 H), 7,97 (br. s., 2 H), 7,77 (ddd, *J*=8,34, 3,66, 1,39 Hz, 2 H), 7,41 (dd, *J*=16,93, 8,34 Hz, 2 H), 7,34 (br. s., 2 H), 6,65 (s, 1 H), 5,87 - 6,02 (m, 2 H), 4,99 - 5,22 (m, 4 H), 4,82 (dd, *J*=11,62, 4,80 Hz, 4 H), 4,50 -	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,93 phút, $[M+H]^+$ = 745,7

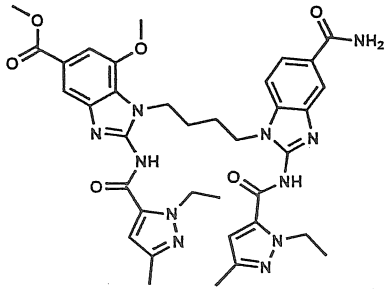
			4,61 (m, 4 H), 2,73 (t, *J*=7,45 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,27 - 1,34 (m, 5 H)	
Ví dụ 189	8-etyl-10,18-dimetyl-7,20-dioxo-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-dodecahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]benzo[4,5]imidazo[2,1-p]dipyrazolo[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]pentaazaxyclohenicosin-3,24-dicarboxamit hỗn hợp trans:cis 7:1 	Phương pháp 7	Dữ liệu đối với chất đồng phân trans- ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 12,84 (s, 1 H), 7,98 (br. s., 4 H), 7,77 (dd, *J*=7,71, 3,16 Hz, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 4 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 5,66 - 5,75 (m, 1 H), 4,90 (d, *J*=7,83 Hz, 4 H), 4,73 (t, *J*=6,95 Hz, 2 H), 4,47 (q, *J*=6,99 Hz, 2 H), 2,72 - 2,80 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H),	Dữ liệu đối với chất đồng phân trans- Phương pháp LCMS C: Rt = 0,82 phút, $[M+H]^+$ = 717,6.

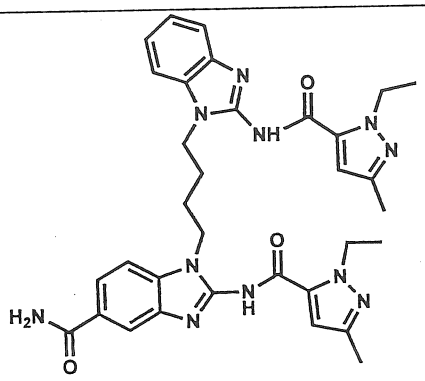
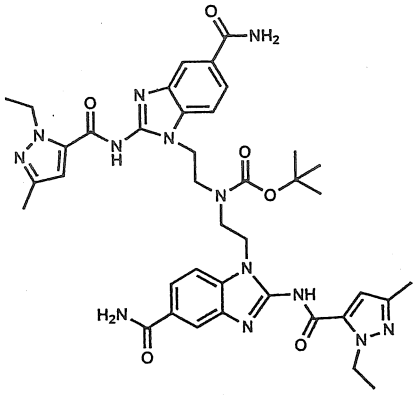
			1,72 (br. s., 2 H), 1,44 (br. s., 2 H), 1,30 (t, *J*=7,07 Hz, 5 H)	
Ví dụ 190	2-(1-(5-(5-((5-carbamoyl-1-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-propyl-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit 	Phương pháp 22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 12,78 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=2,27 Hz, 2 H), 7,97 (br. s., 2 H), 7,78 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,33 (br. s., 2 H), 6,63 (s, 1 H), 4,51 - 4,65 (m, 4 H), 4,07 - 4,20 (m, 4 H), 2,76 (t, *J*=7,07 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,69 - 1,83 (m, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 1,28 - 1,36 (m, 5 H), 0,83 - 0,91 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,97 phút, $[M+H]^+$ = 749,7
Ví dụ 191	etyl 4-(2-(1-(5-(5-((1-allyl-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-	Phương pháp 23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$:METANOL-d_4, 1:1) δ	Phương pháp LCMS D: Rt = 1,01

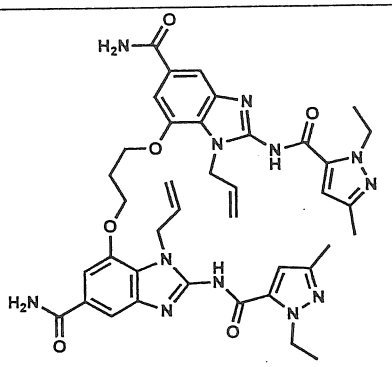
	1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanoat 		ppm 7,89 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,82 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,83 - 5,95 (m, 1 H), 5,20 (d, *J*=10,29 Hz, 1 H), 5,07 (d, *J*=17,32 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J*=4,27 Hz, 2 H), 4,59 - 4,65 (m, 2 H), 4,54 (q, *J*=6,94 Hz, 2 H), 4,23 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H), 4,03 (q, *J*=7,19 Hz, 2 H), 2,79 (t, *J*=7,40 Hz, 2 H), 2,38 (t, *J*=6,90 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,08 - 2,14 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,36 (t,	phút, $[M+H]^+$ = 819,7

			J=7,03 Hz, 5 H), 1,15 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H)	
Ví dụ 192	etyl 4-(5-carbamoyl-2-(1-(5-(5-((5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanoat 	Phương pháp 23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,11 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,99 (dd, *J*=8,44, 1,34 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J*=8,31, 1,47 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 4,04 (br. s., 5 H), 3,75 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H), 3,54 (q, *J*=6,85 Hz, 2 H), 3,37 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H), 3,14 (q, *J*=7,09 Hz, 2 H), 1,84 (t, *J*=7,09 Hz, 2 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 1,33 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,19 - 1,28 (m, 2 H), 0,92 - 1,02 (m, 2 H), 0,64 - 0,73 (m, 2 H), 0,52 (t, *J*=7,09	Phương pháp LCMS D: Rt = 0,88 phút, $[M+H]^+$ = 779,6

			Hz, 3 H), 0,40 - 0,49 (m, 2 H), 0,28 (t, *J*=7,21 Hz, 3 H)	
Ví dụ 193	Axit 3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)etyl)-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamoyl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pentyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-5-carbamoyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propanoic 	Phương pháp 23	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,77 - 7,82 (m, 2 H), 7,70 (dd, *J*=8,56, 1,47 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 7,12 - 7,30 (m, 5 H), 6,69 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,49 - 4,65 (m, 4 H), 4,41 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H), 4,30 (t, *J*=5,75 Hz, 2 H), 3,55 (t, *J*=5,75 Hz, 2 H), 2,88 (t, *J*=6,72 Hz, 2 H), 2,75 - 2,82 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 1,36 (t,	Phương pháp LCMS E: Rt = 0,81 phút, $[M+H]^+$ = 914,5

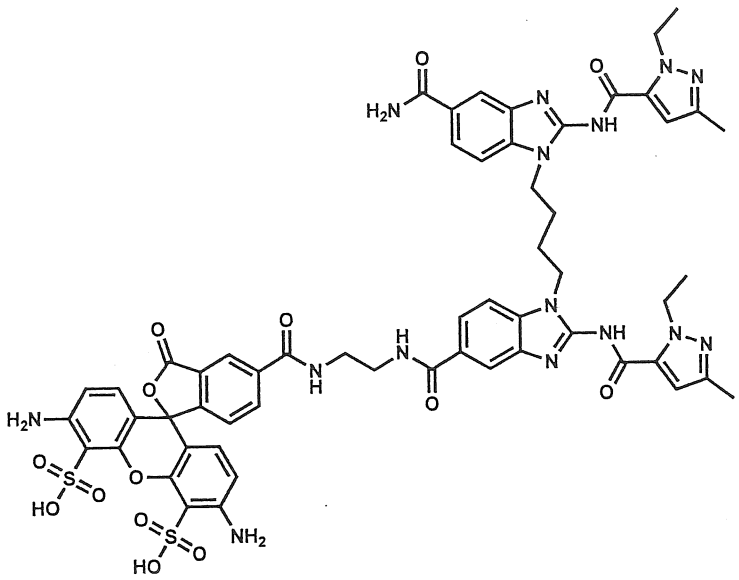
			J=7,09 Hz, 5 H)	
Ví dụ 194	metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat 	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 - 13,03 (m, 2 H) 7,97 (s, 2 H) 7,78 (s, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,37 (d, *J*=1,01 Hz, 2 H) 6,59 (s, 2 H) 4,57 (br. s., 4 H) 4,34 - 4,44 (m, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 2 H) 3,88 (d, *J*=3,79 Hz, 6 H) 2,11 (s, 6 H) 1,86 (br. s., 4 H) 1,27 - 1,37 (m, 6 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,93 phút, $[M+H]^+$ = 724,6
Ví dụ 195	2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1-(4-(2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit	Phương pháp 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 (t, J=6,95 Hz, 6 H) 1,76 (br. s., 4 H) 2,10 (s, 6 H) 4,11 (br. s., 4 H) 4,50 - 4,68 (m, 4 H) 6,35 (s, 2 H) 6,84 - 7,03 (m, 4 H) 7,12 (d, J=7,07 Hz, 2 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,88 phút, [M+H]+ = 636,5

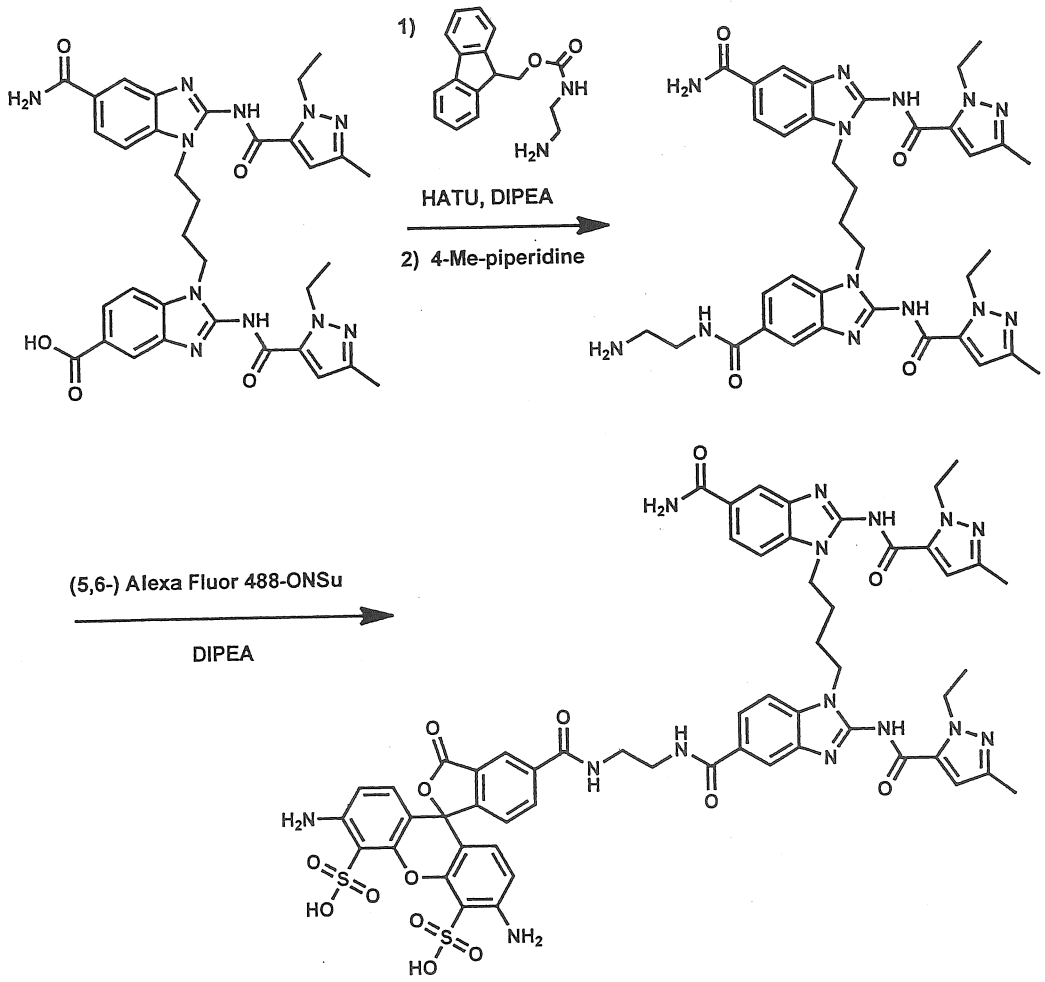
			7,36 - 7,52 (m, 2 H) 7,68 (br. s., 1 H) 8,00 (s, 1 H)	
Ví dụ 196	tert-butyl bis(2-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)etyl)carbamat 	Phương pháp 15	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 0,96 - 1,17 (m, 9 H) 1,25 - 1,49 (m, 6 H) 2,08 - 2,37 (m, 6 H) 3,58 (br. s., 4 H) 4,05 - 4,39 (m, 4 H) 4,62 (br. s., 4 H) 6,38 - 6,63 (m, 2 H) 7,06 - 7,30 (m, 2 H) 7,63 (br. s., 2 H) 7,96 (br. s., 2 H)	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,83 phút, [M+H]+ = 794,7
Ví dụ 197	Muối axit 7,7'-(propan-1,3-diylbis(oxy))bis(1-allyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit), 2Triffloaxetic	Phương pháp 21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,34 (t, J=7,07 Hz, 6 H) 2,18 (s, 6 H) 2,33 - 2,46 (m, 2 H) 4,41 (t,	Phương pháp LCMS C: Rt = 0,94 phút, [M+H]+ = 777,7

			J=5,81 Hz, 4 H) 4,60 (q, J=7,07 Hz, 4 H) 4,85 - 5,11 (m, 8 H) 5,97 - 6,11 (m, 2 H) 6,64 (s, 2 H) 7,39 (br. s., 2 H) 7,45 (s, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 8,02 (br. s., 2 H)	

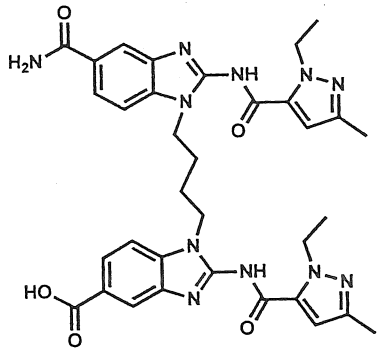
Phối tử thử nghiệm AlexaFluor-488 FRET

Axit 3',6'-Diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)etyl)carbamoyl)-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanthen]-4',5'-disulfonic





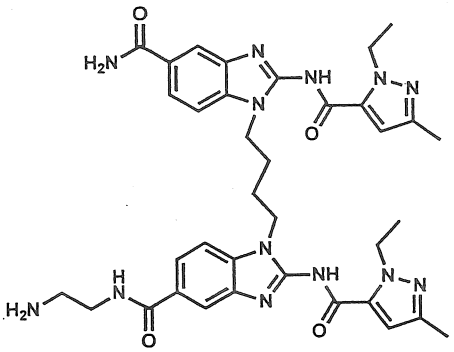
Axit 1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylic dihydroclorua



Muối axit metyl 1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat bis triffloaxetic (400mg, 0,434mmol, ví dụ 23) trong THF (3,47ml), MeOH (3,47ml) và nước (1,74ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung kali hydroxit 8M (1,09ml, 8,68mmol). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng

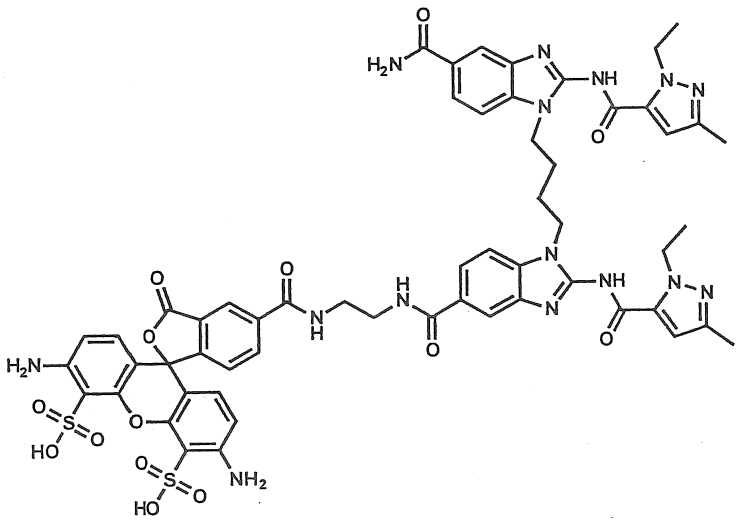
được cô, và nước được bổ sung. Hỗn hợp được axit hóa đến độ pH= 4-5 bằng nước HCl 7N, và chất rắn màu xám tạo thành được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (335mg, 0,423mmol, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 – 12,95 (m, 3 H), 8,08 (s, 1 H), 7,99 (br. s., 2 H), 7,83 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H), 7,36 (br. s., 1 H), 6,60 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 4,58 (d, *J*=6,57 Hz, 4 H), 4,29 (br. s., 4 H,) 2,10 (s, 6 H), 1,88 (br. s., 4 H), 1,31 (t, *J*=6,95 Hz, 6 H); LCMS (Phương pháp C LCMS): Rt = 0,83 phút, $[M+H]^+$ = 680,5

Bước 1: Muối axit *N*-(2-Aminoetyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit triffloaxetic

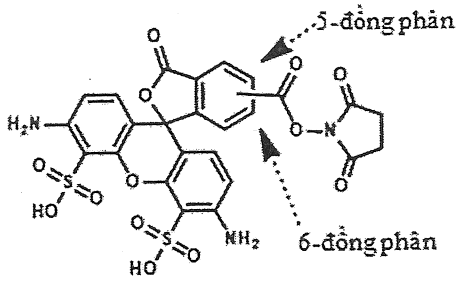


Axit 1-(4-(5-Carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylic (10mg, 0,015mmol) được hòa tan (với siêu âm) trong DMSO (300µl) ở nhiệt độ 37°C. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa (9H-fluoren-9-yl)metyl (2-aminoetyl)carbamat hydroclorua (6,9mg, 0,022mmol) và HATU (7,6mg, 0,020mmol) trong DMSO (100µl), tiếp đó được bổ sung DIEA (10µl, 0,057mmol). Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được pha loãng bằng DMF (600µl), 4-metylpiperidin (400µl) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 1 giờ. Hỗn hợp được cô, và phần cặn thu được được pha loãng bằng DMSO: MeOH 1:1 (<1ml) và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (cột Jupiter C18 điều chế, 10ml/phút), rửa giải bằng 30 – 100% (ACN: nước 9:1) trong nước (TFA 0,1% thêm vào) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (8,45mg, 10,1µmol, hiệu suất)69%. LCMS (Phương pháp G LCMS): Rt = 0,62 phút, $[M+H]^+$ = 722,4

Bước 2: Axit 3',6'-Diamino-5-((2-(1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)etyl)carbamoyl)-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanthene]-4',5'-disulfonic



N-(2-Aminoetyl)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butyl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit triffloaxetic muối axit (8,45mg, 10,1 µmol) được hòa tan trong DMF (200µl) và được bổ sung vào (5,6-) Alexa Fluor 488-ONSu rắn (5,00mg, 7,92µmol). Thuốc phản ứng Alexa Fluor 488-ONSu thương mại là hỗn hợp chứa chất đồng phân vị trí 5 và 6.



Khi dung dịch được thực hiện, DIPEA (2µl, 0,01mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy (bằng hoạt động xoáy) qua đêm trong điều kiện không có ánh sáng. LCMS cho thấy sự tạo thành các đỉnh sản phẩm rửa giải sớm và muộn với trọng lượng phân tử được xác định trước

([M+H] 1238,6). Phản ứng được cô, và phần cặn được hòa tan trong DMSO: MeOH 1:1 (<1ml) và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (cột Jupiter C18 điều chế, 10ml/phút), rửa giải bằng 15 – 100% (ACN: nước 9:1) trong nước (TFA 0,1% thêm vào). Chất đồng phân vị trí rửa giải sớm thu được với độ tinh khiết cao. Ngược lại, các phân đoạn chất đồng

phân giải hấp muộn còn chứa vật liệu bắt đầu không phản ứng. Các phân đoạn chứa chất đồng phân giải hấp muộn không tinh khiết này được gộp lại và được cô. Phần cặn này được hòa tan trong DMSO: MeOH 1:1 (<1ml) và được tinh chế bằng sắc ký phha đảo (cột Waters SymmetryPrep điều chế, 10ml/phút), rửa giải bằng 15 – 100% (ACN: nước 9:1) trong nước (TFA 0,1% thêm vào) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (chất đồng phân giải hấp muộn, 1,94mg, 1,49µmol, hiệu suất 19%). LCMS (Phương pháp H LCMS): Rt = 0,69 phút, $[M+H]^+$ = 1238,6. Lưu ý rằng cấu trúc giả định của hợp chất nêu ở tiêu đề (chất đồng phân vị trí 5) không dựa trên sự xác định cấu trúc nghiêm ngặt mà dựa trên quan sát trước đó rằng chất đồng phân vị trí 5 thường là chất đồng phân giải hấp muộn bằng phương pháp HPLC pha đảo.

Dữ liệu và thử nghiệm sinh học

Như đã nêu ở trên, hợp chất theo sáng chế là các chất điều biến STING, và là hữu dụng trong điều trị bệnh trung gian do STING. Các hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định sử dụng thử nghiệm thích hợp bất kỳ để xác định hoạt tính của hợp chất dưới dạng chất điều biến STING, cũng như mô và các mẫu in vivo.

Giá trị pIC_{50} đối với mỗi hợp chất được báo cáo trong ít nhất 1 thử nghiệm hoặc giá trị trung bình của nhiều thử nghiệm. Cần phải được hiểu rằng dữ liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể có các biến thể hợp lý phụ thuộc vào điều kiện cụ thể và quá trình được sử dụng bởi người thực hiện thử nghiệm.

Thử nghiệm gắn kết

(1) SPA

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ được phát triển để đo lường sự tương tác định lượng của hợp chất có công thức I-N), (I-P) hoặc (I) và vùng đầu cuối carboxy (CTD) của STING bằng cách bổ sung hoàn thiện với 3H-cGAMP (guanin vòng được gán nhãn tritin (2',5') monophosphat-adenin (3',5') monophosphat). Cũng xem *Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014)*). Protein mã hóa trình tự gốc kéo dài STING ở người 149 đến 379 (ID gen 340061) được biểu hiện ở vi khuẩn với peptit Flag® đầu cuối carboxy được dung hợp với AviTag™ để biotinyl hóa và nhãn hexahistidin để tinh chế ái lực. Protein STING-Flag-AviTag-6Xhis được tinh chế được biotinl hóa để kết thúc sử dụng enzym BirA *(Beckett D. et al, Protein Science, 1999, 8:921-929*). Hiệu lực tương đối của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) được xác định bằng cách bổ sung cân bằng phản ứng gắn kết chứa 50nM STING được biotinyl

hóa, 50nM 3H-cGAMP, và 1,25 mg/ml hạt thử nghiệm gần như nhấp nháy được bao streptavidin (Perkin Elmer) trong dung dịch đệm nước muối phosphat. Phản ứng gắn kết được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút được ghi sử dụng thiết bị đọc đĩa phát quang. Đường cong đáp ứng liều được chuẩn hóa đến mẫu đối chứng mà phản ánh sự ức chế hoàn toàn gắn kết 3H-cGAMP bằng 10μm cGAMP không được đánh dấu và mẫu đối chứng không chứa hợp chất. pIC_{50} rõ ràng được xác định sử dụng mẫu gắn kết 2 trạng thái thông thường. Dưới các điều kiện này, hằng số ức chế rõ ràng đối với hợp chất đối chứng dương cGAMP là 40-50nM, hằng số này lớn hơn khoảng 10 lần so với ái lực thực 4-5nm (*Zhang X. et al, Molecular Cell, 2013, 51:1 đến 10)*.

(2) Thử nghiệm FRET

Hiệu quả gắn kết của phân tử với vùng đầu cuối C (CTD) của STING người được xác định sử dụng thử nghiệm gắn kết bổ sung. Trong thử nghiệm này, protein tái tổ hợp STING (149-379) với đuôi Avi được biotinyl hóa đầu cuối C được sử dụng. Khi gắn vào STING, mẫu dò vị trí hoạt tính được dán nhãn Alexa488 (*xem các trang* 226-229 để tổng hợp phối tử thử nghiệm RET) nhận sự phát xạ ở 490nm từ Tb-Streptavidin-Avi-STING và sự tăng phát huỳnh quang được đo lường ở 520nm. Các phân tử mà cạnh tranh với vùng gắn kết mẫu dò sẽ tạo ra ở tín hiệu 520nm thấp. Thử nghiệm được chạy trong đĩa 384 lỗ màu đen Greiner (Catalog # 784076) chứa 100nl hợp chất trong DMSO không pha tạp. Dung dịch chứa 500pM STING, 500pM Streptavidin-Lumi4-Tb, và 100nM mẫu dò Alexa488 trong nước muối đệm phosphat chứa 0,02% (w/v) pluronic F127 và 0,02% (w/v) huyết thanh bò được bổ sung vào đĩa sử dụng bộ xử lý chất lỏng Combi (ThermoFisher). Đĩa được quay ly tâm trong 1 phút ở tốc độ 500 vòng/phút, được ủ trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp đó sự phát xạ huỳnh quang ở bước sóng 520nm sau đó là sự kích thích lade ở bước sóng 337nm trên thiết bị đọc đĩa Envision (Perkin-Elmer) được đo lường. Các giá trị pIC_{50} được xác định sử dụng hiệu chỉnh đường cong 4 tham số tiêu chuẩn trong ABASE XE.

Sử dụng thử nghiệm SPA được mô tả ở trên, hợp chất của các ví dụ 1-9, 11, 13, 15, 16, 23, 25-30, 33-35, 47, 49, 50, 54, 55, 57-61, 63-66, 68-74, 76-79, 81-83, 85-88, 90, 92, 102, 104, 105, 107-110, 112-114, 117, 118, 120, 122-144, 146-149, 151-160, 163-167, 169, 170, 172-183, và 186-197 có các giá trị pIC_{50} trong khoảng 3,6 đến 7,7. Ví dụ, hợp chất của ví dụ 1 và ví dụ 5, ở trên, ức chế gắn kết 3H-cGAMP với STING trong phương pháp ở trên với pIC_{50} trung bình 7,5 (#1, n=4; #5, n=2).

Sử dụng thử nghiệm FRET được mô tả ở trên, các ví dụ 1 đến 106, 110, 112-125, 129, 131, 133, 134, 138, 142-144, 146-153, 155-186, 188-193, và 196 có giá trị pIC_{50} trong khoảng 4,1 đến vượt giới hạn trên của thử nghiệm ở 9,9. Ví dụ, pIC_{50} của thử nghiệm FRET đối với các ví dụ sau là:

Ví dụ số	Thử nghiệm FRET (pIC50)
10	9,5
11	9,8
13	9,7
14	9,6
16	9,3
18	9,6
19	9,1
21	9,4
27	9,9
31	9,5

Thử nghiệm chức năng tế bào

Chức năng của công thức (I) có thể được xác định trong thử nghiệm tế bào mà phát hiện sự hoạt hóa và/hoặc sự ức chế đặc hiệu STING của sự tiết protein IFNβ.

(1) Thử nghiệm chức năng I (thử nghiệm đối kháng PBMC): sự ức chế STING của hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I) có thể được xác định bằng cách đo sự mất interferon β được tiết từ PBMCs do virut Bacmam kích thích, virut ADN chuỗi kép, tiếp theo xử lý bằng các liều khác nhau hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I). Tế bào PBMC đông lạnh được rã đông và được hòa tan trong môi trường (RPMI-1640 với 1,5g/l $NaHCO_3$, 4,5g/l glucoza, 10mM Hepes và 1mM NaPyruvate, 10% FBS) đến nồng độ cuối $5X10^5$ tế bào/ml tiếp đó được làm nhiễm virut Bacmam ở MOI cuối 43. Huyền phù virut PBMC-Bacmam được phân tán trong đĩa nuôi môi trường nuôi cấy mô 384 lỗ (Griener 781073) ở mật độ 25,000 tế bào mỗi đĩa chứa 250nL hợp chất được pha loãng trong DMSO. Lượng protein IFNβ tiết trong môi trường phát triển được đo sau 24 giờ ủ ở nhiệt độ 37°C sử dụng kít điện tử hóa phát

quang IFNβ của người (Meso Scale Diagnostics) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tỷ lệ phần trăm ức chế được xác định so với đối chứng mà không được xử lý hợp chất hoặc nhiễm virut Bacmam và được tạo đồ thị làm lượng hợp chất để xác định pIC_{50} sử dụng mẫu 2 trạng thái tiêu chuẩn ức chế thụ thể - phối tử.

(2) Thử nghiệm chức năng II (thử nghiệm chủ vận PBMC): Sự hoạt hóa STING bằng hợp chất của công thức I được xác định bằng cách đo lượng IFNβ tiết từ tế bào đơn dòng máu ngoại vi ở người (PBMC) được xử lý bằng liều khác nhau hợp chất có công thức I. Tế bào PBMC đông lạnh được rã đông, huyền phù lại trong môi trường (RPMI-1640 có 1,5g/l $NaHCO_3$, 4,5g/l glucoza, 10mM Hepes và 1mM NaPyruvate, FBS 10%, 10ng/ml lipopolysaccharide) đến nồng độ cuối $5X10^5$ tế bào/ml và được phân tán vào đĩa môi trường nuôi cấy mô 384 lỗ (Griener 781073) ở mật độ 15,000 tế bào mỗi đĩa chứa 250nL hợp chất được pha loãng trong DMSO. Lượng protein IFNβ tiết trong môi trường phát triển được đo sau 3 giờ ủ ở nhiệt độ 37°C sử dụng kít điện tử hóa phát quang IFNβ ở người (Meso Scale Diagnostics) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tỷ lệ phần trăm hoạt hóa được xác định so với xử lý DMSO đối chứng và tạo đồ thị làm chức năng của lượng hợp chất để xác định pEC50 sử dụng mẫu tiêu chuẩn hoạt hóa thụ thể.

(3) Thử nghiệm chức năng III (thử nghiệm chủ vận HEK WT): sự hoạt hóa STING trong tế bào có thể được xác định sử dụng thử nghiệm chỉ thị luxiferaza trong tế bào thận phôi ở người (HEK293T) được đồng chuyển nhiễm bằng plasmit biểu hiện STING và luxiferaza đom đóm enzym bị tác động bởi vùng khởi động yếu tố đáp ứng kích thích interferon (pISRE-Luc) (Agilent Technologies). STING ở người có chiều dài đầy đủ (Gene ID 340061) vàsynthaza adenin guanin vòng ở người có chiều dài đầy đủ (cGAS) (trình tự tham chiếu NM_138441,2) được tạo dòng vào vecto biểu hiện tế bào động vật chứa vùng khởi động virút cự bào. Quá trình chuyển nhiễm được chuẩn bị sử dụng huyền phù tế bào với Fugene® 6 theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Fugene®:AND theo tỷ lệ 3:1). 50 microlit huyền phù chuyển nạp được phân tán vào các lỗ của đĩa 384 lỗ chứa 350nL hợp chất có công thức (I-N), (I-P) hoặc (I). Thành phần lỗ cuối chứa 20,000 tế bào/lỗ, 1ng STING, 20ng pISRE-Luc, và vecto rỗng pcDNA3,1(Invitrogen) để tạo tổng nồng độ AND 125g. Lỗ chứng được mong đợi tạo ra sự hoạt hóa STING tối đa được đồng chuyển nạp bằng plasmit

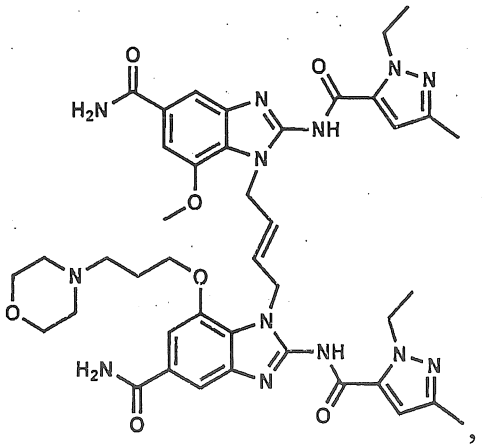
biểu hiện cGAS. Đĩa được bịt kín và được ủ trong 24 giờ ở nhiệt độ 37°C. Sự biểu hiện luxiferaza đom đóm được xử lý sử dụng hệ thống thử nghiệm luxiferaza Steady-Glo® (Promega) và được phân tích bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa phát quang phòng thí nghiệm tiêu chuẩn. Dữ liệu được chuẩn hóa đến đáp ứng phát quang trong sự của mặt của cGAS, được dựng đồ thị làm chức năng của nồng độ hoạt chất, và được điều chỉnh bằng cách sử dụng mẫu hoạt hóa thụ thể chuẩn để xác định pEC_{50}.

Sử dụng thử nghiệm chức năng (thử nghiệm chủ vận HEK WT) được mô tả ở trên, các ví dụ 1-23, 25-42, 44, 47-55, 57-61, 63-94, và 97-197 thể hiện giá trị pEC_{50} trong khoảng từ 4,4 đến ngoài giới hạn trên của thử nghiệm 9,1. Các ví dụ 1, 3, 8, 100, 116, và 194 thể hiện giá trị pEC_{50} thấp hơn 4,3. Ví dụ, giá trị pEC_{50} của các ví dụ sau là:

Ví dụ số	Thử nghiệm chủ vận HEK WT (pEC50)
10	7,5
11	7,8
13	7,4
14	7,5
16	7,6
18	7,5
19	7,5
21	7,3
27	7,6
31	7,8

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất mà là (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit có cấu trúc



hoặc chất hỗn biến của nó,

hoặc muối dược dụng của nó,

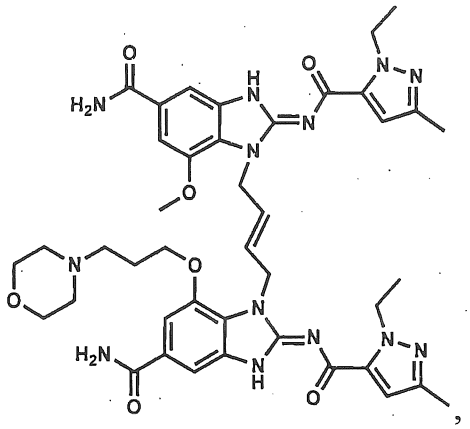
hoặc hydrat của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, mà là muối dược dụng của (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit,

hoặc chất hỗn biến của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, mà là (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit, hoặc chất hỗn biến của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, mà được thể hiện bởi (E)-1-((E)-4-((E)-5-carbamoyl-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-(3-morpholinopropoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-((1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carbonyl)imino)-7-metoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit có cấu trúc



hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, mà là (E)-1-(4-(5-carbamoyl-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-(3-morpholinopropoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-7-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamit tris hydroclorua, hoặc chất hỗn biến của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất, chất hỗn biến, muối dược dụng, hoặc hydrat của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, và tá dược dược dụng.