



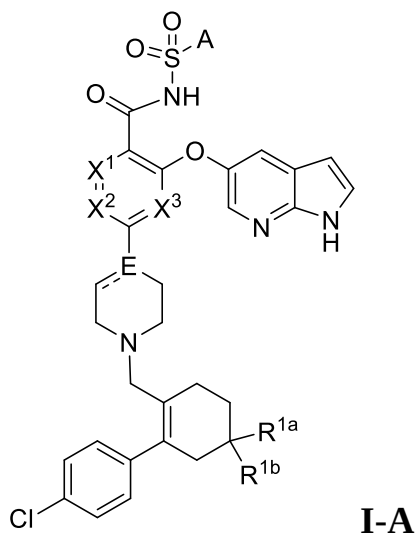
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042320
(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2019-00736 (22) 04/08/2017
(86) PCT/US2017/045428 04/08/2017 (87) WO 2018/027097 08/02/2018
(30) 62/371,504 05/08/2016 US; 62/454,101 03/02/2017 US
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/06/2019 375A
(73) THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (US)
Office Of Technology Transfer, 1600 Huron Parkway, 2nd Floor, Ann Arbor, MI
48109-2590, United States of America
(72) WANG, Shaomeng (US); CHEN, Jianyong (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT N-(PHENYLSULFONYL)BENZAMIT LÀM CHẤT ỨC CHẾ
PROTEIN BCL-2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2019-00736

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức **I-A**:



và các muối và solvat được dụng nó, trong đó A, X¹, X², X³, R^{1a}, R^{1b}, E, và --- là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức **I-A** dùng để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh đáp ứng với sự ức chế protein Bcl-2 như bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế protein Bcl-2 và phương pháp trị liệu để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế protein Bcl-2 mang lại lợi ích.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự chết tế bào theo chương trình, quá trình chết tế bào theo chương trình, là quá trình sinh học thiết yếu đối với sự cân bằng nội mô. Ở động vật có vú, sự chết tế bào theo chương trình được chứng minh là có tác dụng điều hòa sự phát triển phôi sớm. Trong thời gian sống về sau, sự chết tế bào là một cơ chế mặc định mà nhờ đó các tế bào nguy hiểm tiềm tàng, ví dụ, các tế bào mang khiếm khuyết gây ung thư, được loại bỏ. Một số con đường gây chết tế bào theo chương trình là đã biết. Một trong số các con đường gây chết tế bào theo chương trình quan trọng nhất liên quan đến họ protein Bcl-2, đây là các chất điều hòa chính của con đường ty thể (còn được gọi là "nội tại") gây ra sự chết tế bào theo chương trình (xem tài liệu: Danial and Korsmeyer, *Cell* 116:205-219 (2004)). Các vùng tương đồng về cấu trúc BH1, BH2, BH3 và BH4 là đặc trưng của họ protein Bcl-2. Họ protein Bcl-2 có thể được phân loại tiếp thành ba phân họ, tùy thuộc vào số lượng vùng tương đồng của mỗi protein và hoạt tính sinh học của nó, nghĩa là nó có chức năng thúc đẩy hoặc kháng lại sự chết tế bào theo chương trình hay không.

Phân nhóm thứ nhất của protein Bcl-2 chứa các protein có cả bốn vùng tương đồng, nghĩa là BH1, BH2, BH3 và BH4. Tác dụng chung của chúng là kháng lại sự chết tế bào theo chương trình, nghĩa là giữ cho tế bào không bắt đầu quá trình chết tế bào. Các protein như Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1, và Bfl-1/A1 là thành viên của phân nhóm thứ nhất này. Các protein thuộc phân nhóm thứ hai của protein Bcl-2 chứa ba vùng tương đồng BH1, BH2, và BH3, và có tác dụng thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Hai protein chính đại diện cho phân nhóm thứ hai này là Bax và

Bak. Phân nhóm thứ ba của protein Bcl-2 gồm các protein chỉ chứa vùng BH3 và các thành viên của phân nhóm này thường được gọi là "protein chỉ chứa BH3". Hiệu quả sinh học của chúng đối với tế bào là thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Các protein Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, và Puma là các ví dụ về phân nhóm protein thứ ba này. Cơ chế chính xác mà nhờ đó các protein thuộc họ Bcl-2 điều hòa quá trình chết tế bào vẫn chưa được biết hoàn toàn. Theo một giả thuyết về tác dụng điều hòa quá trình chết tế bào của các protein thuộc họ Bcl-2, protein chỉ chứa BH3 được phân loại tiếp thành "chất hoạt hóa", ví dụ, protein Bim và Bid, hoặc "chất gây miễn cảm", ví dụ, các protein Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, và Puma, tùy thuộc vào chức năng điều hòa của chúng.

Một trong số các yếu tố quan trọng để đạt được sự cân bằng nội mô là đạt được sự cân bằng tương tác giữa ba phân nhóm protein Bcl-2 trong tế bào. Các nghiên cứu đã làm sáng tỏ cơ chế mà nhờ đó các phân nhóm protein thuộc họ Bcl-2 thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình và kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình tương tác để cho phép tế bào tham gia vào quá trình chết tế bào theo chương trình. Sau khi nhận được tín hiệu nội bào hoặc ngoại bào trong tế bào, sự hoạt hóa protein chỉ chứa BH3 sau dịch mã hoặc phiên mã xảy ra. Các protein chỉ chứa BH3 là chất gây cảm ứng chủ yếu của dòng thác chết tế bào theo chương trình bao gồm, sự hoạt hóa các protein thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình Bax và Bak trên màng ty thể trong tế bào theo một bước. Khi sự hoạt hóa protein Bax và/hoặc Bak đã được gắn với màng ty thể hoặc di chuyển đến màng này, protein Bax và/hoặc Bak oligome hóa để tạo ra sự thấm thấu màng ngoài ty thể (mitochondrial outer membrane permeabilization: MOMP), sự giải phóng sắc tố tế bào C, và sự hoạt hóa xuôi dòng caspaza hiệu ứng, để cuối cùng dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào. Một số nhà nghiên cứu giả thuyết rằng một số protein chỉ chứa BH3, ví dụ, Puma, Bim, Bid, là "chất hoạt hóa" ở chỗ các protein này trực tiếp gắn kết các protein thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình Bax và Bak để khơi mào MOMP, trong khi các protein chỉ chứa BH3 khác, ví dụ, Bad, Bik và Noxa, là "chất gây miễn cảm" và gián tiếp gây ra sự oligome hóa Bax và Bak bằng cách gắn kết các protein kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình, ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, và thay thế và "giải phóng" protein chỉ chứa BH3 làm "chất hoạt hóa", sau đó, protein này gắn

kết với các protein thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình và hoạt hóa chúng, ví dụ, Bax, Bak, để gây chết tế bào. Các nghiên cứu khác gợi ý rằng các protein kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình gắn kết và chelat hóa trực tiếp Bax và Bak và tất cả các protein chỉ chứa BH3 điều hòa sự tương tác này bằng cách gắn kết với các protein kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình, ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, dẫn đến sự giải phóng Bax và Bak. Xem tài liệu: See Adams and Cory, *Oncogene* 26:1324-1337 (2007) và Willis *et al.*, *Science* 315:856-859 (2007). Mặc dù các tương tác chính xác mà nhờ đó các protein thuộc họ Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình và thúc đẩy quá trình này điều hòa sự chết tế bào theo chương trình vẫn đang được đánh giá, có nhiều bằng chứng khoa học cho thấy rằng các hợp chất ức chế sự gắn kết protein chỉ chứa BH3 với các protein thuộc họ Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình sẽ thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào.

Các con đường gây chết tế bào theo chương trình bị rối loạn được cho là liên quan đến bệnh lý học của nhiều bệnh quan trọng như các bệnh thoái hóa thần kinh (sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa tăng), ví dụ như bệnh Alzheimer; và các bệnh tăng sinh (sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa giảm) ví dụ như bệnh ung thư, bệnh tự miễn và các tình trạng tiền huyết khối.

Sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa giảm (và cụ thể hơn là họ các protein Bcl-2) có liên quan đến sự khởi phát tình trạng ác tính của bệnh ung thư. Ví dụ, nghiên cứu đã cho thấy rằng các protein kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2 và Bcl-xL, được biểu hiện quá mức trong nhiều loại bệnh ung thư. Xem tài liệu: See Zhang, *Nature Reviews Drug Discovery* 1:101 (2002); Kirkin *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* 1644:229-249 (2004); và Amundson *et al.*, *Cancer Research* 60:6101-6110 (2000). Tác dụng của sự điều hòa giảm này là sự sống sót của các tế bào đã biến đổi, nếu không thì các tế bào sẽ bị chết tế bào theo chương trình ở điều kiện bình thường. Sự lặp lại các khiếm khuyết này đi kèm với sự tăng sinh không được điều hòa được cho là điểm bắt đầu của phát triển bệnh ung thư. Ngoài ra, nghiên cứu đã cho thấy rằng các protein chỉ chứa BH3 có thể có tác dụng làm chất ức chế khối u khi được biểu hiện ở động vật bị bệnh.

Các phát hiện này có thể tạo ra các chiến lược mới trong việc phát hiện được

chất hướng đích bệnh ung thư. Nếu phân tử nhỏ có thể bắt chước hiệu quả của các protein chỉ chứa BH3 có thể đi vào tế bào và khắc phục được sự biểu hiện quá mức của protein kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình, nó cũng có thể điều chỉnh lại quá trình chết tế bào theo chương trình. Chiến lược này có thể có ưu điểm là có thể làm giảm vấn đề kháng thuốc, vấn đề này thường là hậu quả của sự điều hòa giảm quá trình chết tế bào theo chương trình (sự sống sót bất thường). Các chiến lược điều trị để hướng đích Bcl-2 và Bcl-X_L ở bệnh ung thư để phục hồi tính miễn cảm của tế bào và khắc phục sự kháng lại của tế bào ung thư với sự chết tế bào theo chương trình đã được xem xét. Xem tài liệu: Adams *et al.*, *Science* 281:1322 (1998) và Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed *et al.*, *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996).

Các tiểu cầu cũng chứa bộ máy gây chết tế bào theo chương trình cần thiết, ví dụ, Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, sắc tố tế bào c, caspaza-9, caspaza-3 và APAF-1, để thực hiện quá trình chết tế bào theo chương trình thông qua con đường chết tế bào theo chương trình nội tại. Mặc dù sự sản sinh tiểu cầu lưu thông là một quá trình sinh lý bình thường, nhiều bệnh do hoặc bị nặng thêm bởi tình trạng thừa tiểu cầu hoặc sự hoạt hóa không mong muốn của tiểu cầu. Điều này gợi ý rằng các chất điều trị có khả năng ức chế các protein kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tiểu cầu và làm giảm số lượng tiểu cầu ở động vật có vú có thể hữu ích trong việc điều trị tình trạng tiền huyết khối và các bệnh được đặc trưng bởi tình trạng thừa tiểu cầu hoặc sự hoạt hóa tiểu cầu không mong muốn.

Chất bắt chước protein chỉ chứa BH3 là phân tử nhỏ như ABT-737 và ABT-263 gắn kết chặt chẽ với phân nhóm của các protein Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình bao gồm Bcl-2, Bcl-w và Bcl-xL, và gắn kết yếu với Mcl-1 và A1. Các phân tử nhỏ này được thử nghiệm trong các nghiên cứu trên động vật và có hoạt tính gây độc tế bào trong một số mô hình mô ghép khác loài dưới dạng chất duy nhất cũng như làm gia tăng hiệu quả của nhiều chất hóa trị liệu đối với các mô hình mô ghép khác loài khác khi được sử dụng kết hợp. Xem tài liệu: Tse, C. *et al.*, *Cancer Res* 68: 3421-3428 (2008) và van Delft, M. F. *et al.*, *Cancer Cell* 10:389-399 (2006). Các nghiên cứu *in vivo* này gợi ý tính hữu ích tiềm năng của các chất ức chế protein thuộc họ Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình để điều trị các bệnh liên quan đến con đường chết tế bào theo chương trình bị rối loạn điều hòa. ABT-199

(Venetoclax) là chất ức chế Bcl-2 hữu hiệu đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ cấp phép để điều trị bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính. Xem tài liệu: Cang *et al.*, *Journal of Hematology & Oncology* 8:129 (2015) và Souers *et al.*, *Nature Medicine* 19:202–208 (2013).

Mức độ biểu hiện tự nhiên của các thành viên protein thuộc họ Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình thay đổi trong các loại tế bào khác nhau. Ví dụ, ở các tiểu cầu non, protein Bcl-xL được biểu hiện ở mức cao và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự chết tế bào (chu kỳ sống) của các tiểu cầu. Ngoài ra, ở một số loại bệnh ung thư, sự sống của tế bào ung thư được cho là do sự rối loạn điều hòa của con đường chết tế bào theo chương trình gây ra bởi sự biểu hiện quá mức của một hoặc nhiều thành viên thuộc họ protein Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình. Do vai trò quan trọng của họ protein Bcl-2 trong việc điều hòa sự chết tế bào theo chương trình ở cả tế bào ung thư và tế bào bình thường, nghĩa là tế bào không ung thư và sự thay đổi đã biết rõ giữa các loại tế bào của sự biểu hiện protein thuộc họ Bcl-2, có lợi nếu có chất ức chế phân tử nhỏ hướng đích chọn lọc và tốt hơn là gắn kết với một loại hoặc phân nhóm của (các) protein Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình, ví dụ, gắn kết với thành viên thuộc họ Bcl-2 kháng lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện quá mức ở một loại bệnh ung thư nhất định. Hợp chất chọn lọc này cũng có thể tạo ra một số ưu điểm trong việc thiết lập lâm sàng, ví dụ, bằng cách tạo ra tính linh hoạt để lựa chọn chế độ dùng liều, giảm tác dụng gây độc đối với đích ở tế bào bình thường, ngoài các ưu điểm khác, ví dụ, sự giảm lymphô bào quan sát được ở chuột bị thiếu hụt Bcl-2. Xem tài liệu: Nakayama, K. *et al. PNAS* 91:3700-3704 (1994).

Do đó, vẫn cần có các phân tử nhỏ ức chế chọn lọc hoạt tính của một loại hoặc phân nhóm protein Bcl-2 để điều trị các bệnh tăng sinh quá mức như bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất được thể hiện bằng công thức bất kỳ trong số các công thức I-A hoặc I-VIII, dưới đây, và các muối và solvat được dung, ví dụ, hydrat, của chúng, được gọi chung ở đây là "hợp chất theo sáng chế".

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế các protein Bcl-2, ví dụ, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1, và Bfl-1/A1, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng, ví dụ, người, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, bệnh tăng sinh quá mức, ví dụ, bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u lymphô không Hodgkin (non Hodgkin's lymphoma: NHL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myelogenous leukemia: AML), bệnh bạch cầu dạng bạch huyết (hoặc tế bào lymphô) mạn tính (chronic lymphoid leukemia hoặc chronic lymphocytic leukemia: CLL), hoặc bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính (acute lymphoblastic leukemia: ALL), ở đối tượng đáp ứng với sự ức chế các protein Bcl-2, ví dụ, Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế của một hoặc nhiều protein Bcl-2, ví dụ, Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế protein Bcl-2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế protein Bcl-xL.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đáp ứng với sự ức chế các protein Bcl-2, ví dụ, Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL, trong đó dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế tùy ý được trộn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, bệnh tăng sinh quá mức, ví dụ, bệnh ung thư, ở đối tượng, ví dụ, người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế dùng để sản

xuất thuốc dùng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, bệnh tăng sinh quá mức, ví dụ, bệnh ung thư, ở đối tượng, ví dụ, người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit chứa hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit chứa hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai hữu ích trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh quan tâm, và bao gói có hướng dẫn sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) hợp chất theo sáng chế; (b) chất có hoạt tính điều trị thứ hai; và (c) tùy ý, tá dược và/hoặc chất mang dược dụng.

Các phương án và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được nêu một phần trong phần mô tả sau đây, và được thể hiện trong phần mô tả, hoặc có thể được biết bằng cách thực hành sáng chế. Các phương án và ưu điểm này của sáng chế sẽ được thực hiện và đạt được bằng các yếu tố và tổ hợp được nêu cụ thể trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Cần hiểu rằng cả phần bản chất kỹ thuật của sáng chế trên đây và phần mô tả chi tiết sau đây chỉ để ví dụ và giải thích, và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình ảnh minh họa (phép phân tích thẩm tách phương Tây) thể hiện mức độ biểu hiện của PARP, caspaza-3 được phân cắt, và Bcl-2 trong các mô khối u của mô ghép khác loài RS4;11 thu được từ chuột sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế và ABT-199.

Fig.2 là hình ảnh minh họa (phép phân tích thẩm tách phương Tây) thể hiện sự biểu hiện của PARP và caspaza-3 trong các mô khối u của mô ghép khác loài RS4;11 thu được từ chuột sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế.

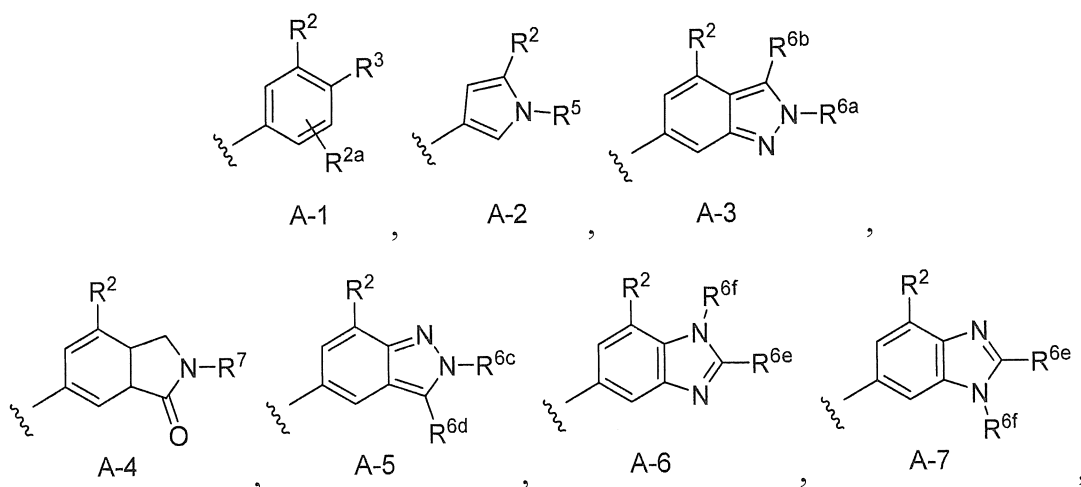
Fig.3 là đồ thị đường thể hiện hoạt tính kháng u của hợp chất số 6 trong mô hình mô ghép khác loài ở bệnh bạch cầu RS4;11.

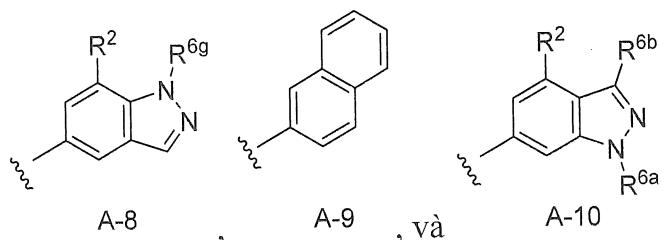
Fig.4 là đồ thị đường thể hiện trọng lượng của chuột sau khi sử dụng hợp chất số 6 trong mô hình mô ghép khác loài ở bệnh bạch cầu RS4;11.

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế các protein Bcl-2, ví dụ, Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL. Do đặc tính này, hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, bệnh tăng sinh quá mức, ví dụ, bệnh ung thư, đáp ứng với sự ức chế các protein Bcl-2 ở đối tượng. Các bệnh ung thư đáp ứng với sự ức chế các protein Bcl-2 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, NHL, AML, CLL, và ALL.

I-A.

A được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức:





E là nguyên tử cacbon và $\equiv$ là liên kết đôi; hoặc

E là $-\text{C}(\text{H})-$ và $\equiv$ là liên kết đơn; hoặc

E là nguyên tử nitơ và $\equiv$ là liên kết đơn;

Mỗi nhóm X^1 , X^2 , và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CR}^8=$ và $-\text{N}=\text{}$;

R^{1a} và R^{1b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm xycloalkyl tùy ý được thể có 3, 4, hoặc 5 cạnh; hoặc

R^{1a} và R^{1b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxyclo tùy ý được thể có 4 hoặc 5 cạnh;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, và $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halogen;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-\text{CN}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, và $-\text{N}(\text{R}^{4a})(\text{R}^{4b})$;

R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thể, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thể, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl;

R^{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thể, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl;

Mỗi nhóm R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} , và R^{6g} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thể, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thể, aryl tùy ý được thể, heteroaryl tùy ý được thể, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl;

Mỗi nhóm R^{6b} và R^{6d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, và halogen;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thể, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl; và

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halogen.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**,

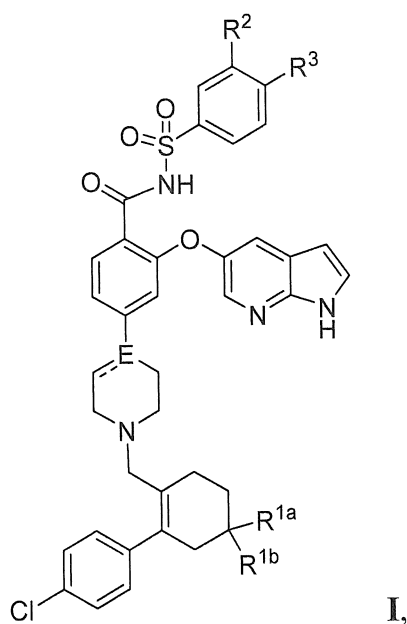
trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, và A-9;

R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl; và

mỗi nhóm R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} , và R^{6g} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó:

E là nguyên tử cacbon và $==$ là liên kết đôi; hoặc

E là -C(H)- và $==$ là liên kết đơn; hoặc

E là nguyên tử nitơ và $==$ là liên kết đơn;

R^{1a} và R^{1b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl tùy ý được thế có 3, 4, hoặc 5 cạnh; hoặc

R^{1a} và R^{1b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclo tùy ý được thế có 4 hoặc 5 cạnh;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-NO_2$, $-SO_2CH_3$, và $-SO_2CF_3$;

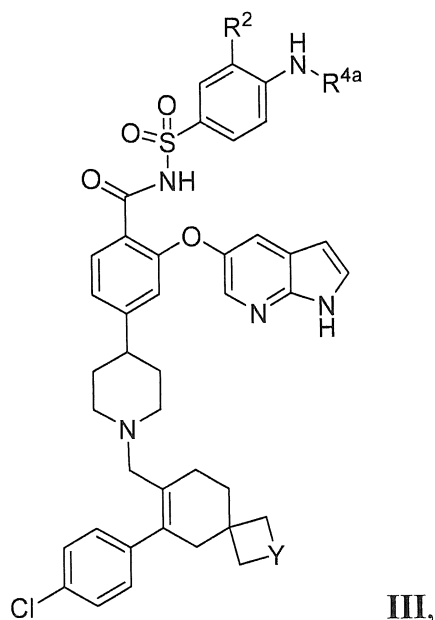
R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-CN$, $-C\equiv CH$, và $-N(R^{4a})(R^{4b})$;

R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, heteroxyclo,

R^{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl.

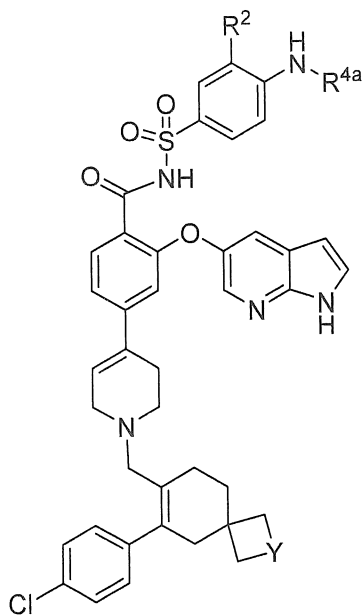
II.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **III**:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-, và R² và R^{4a} được định nghĩa như trong công thức I.

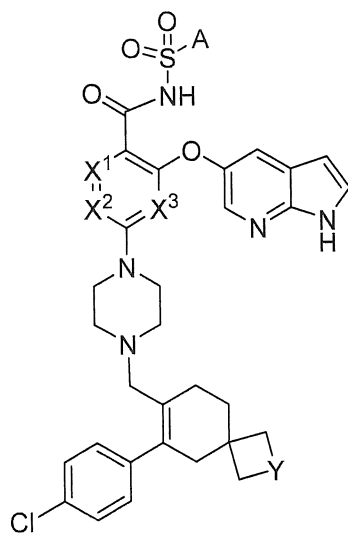
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **IV**:



IV,

hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó, trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-, và R² và R^{4a} được định nghĩa như trong công thức I.

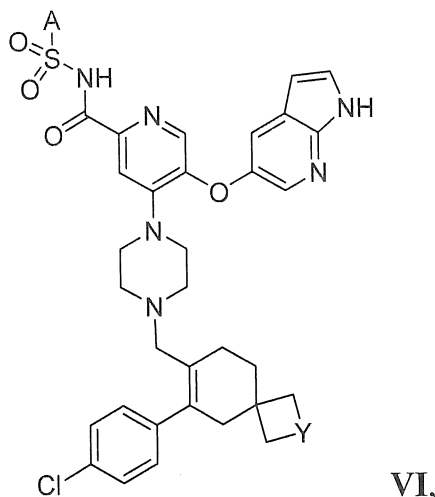
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức V:



V,

hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó, trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-, và A, X¹, X², và X³ được định nghĩa như trong công thức I-A.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức VI:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-, và A được định nghĩa như trong Công thức I-A.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-1.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-2.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-3.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-4.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-5.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-6.

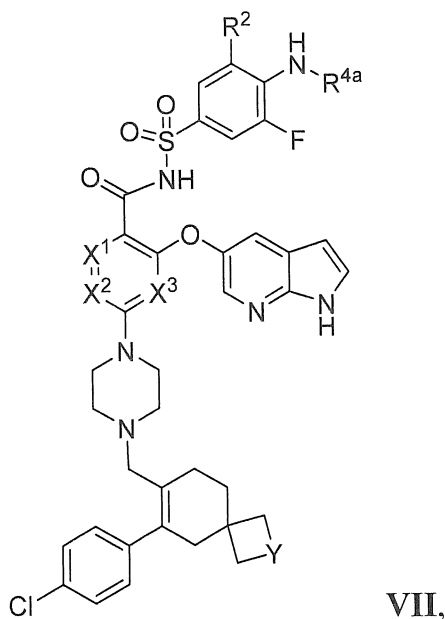
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-7.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-8.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-9.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức I-A, V, hoặc VI, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó A là A-10.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **VII**:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-, và X¹, X², X³, R², và R^{4a} được định nghĩa như trong công thức **I-A**.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm X¹, X², và X³ là -CH=.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó X¹ là -CF=, và mỗi nhóm X² và X³ là -CH=.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm X¹ và X³ là -CH=, và X² là -CF=.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm X¹ và X² là -CH=, và X³ là -CF=.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó X¹ là -N=, và mỗi nhóm X² và X³ là -CH=.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm X¹ và X³ là

-CH=, và X^2 là -N=.

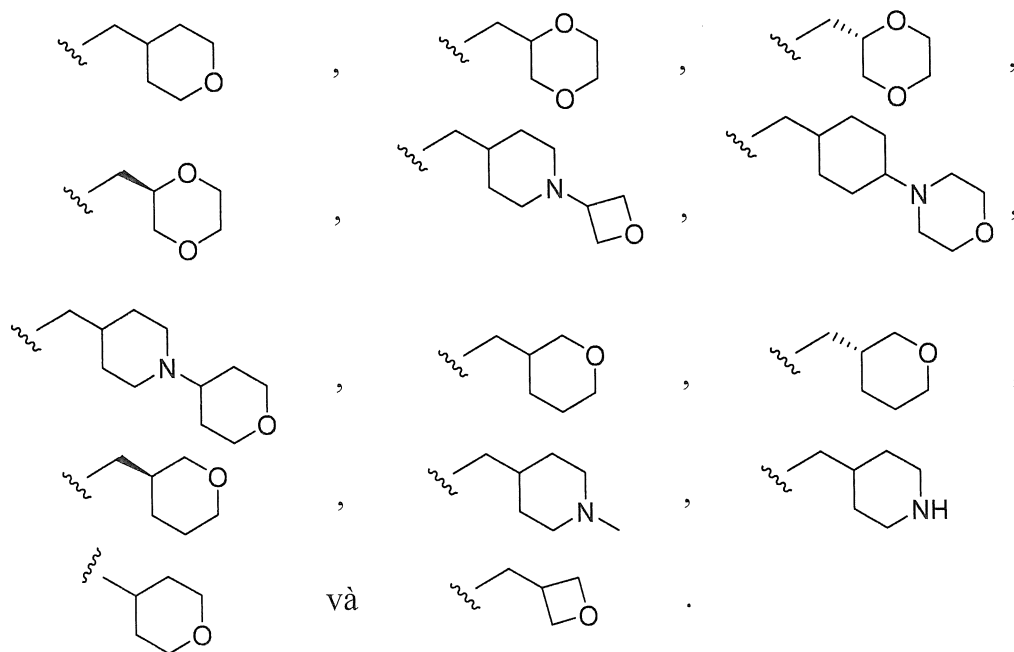
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **I-A**, **V**, hoặc **VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm X^1 và X^2 là -CH=, và X^3 là -N=.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **II-VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó Y là -O-.

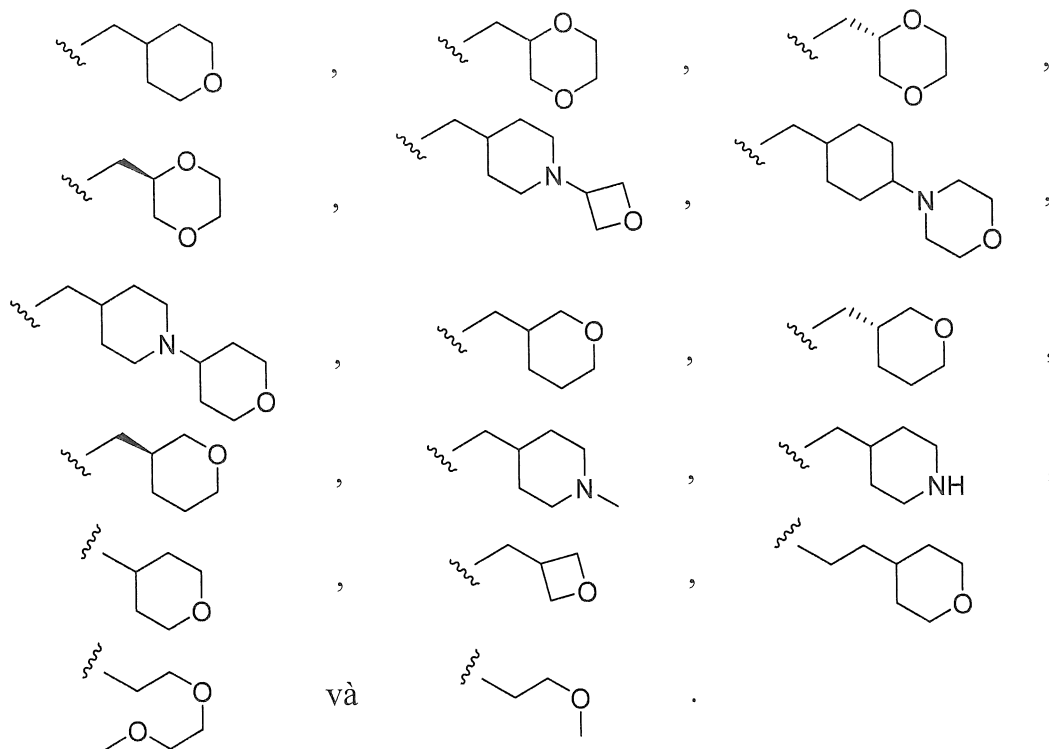
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **II-VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó Y là -CH₂-.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **I-A** hoặc **I-VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^2 là -NO₂.

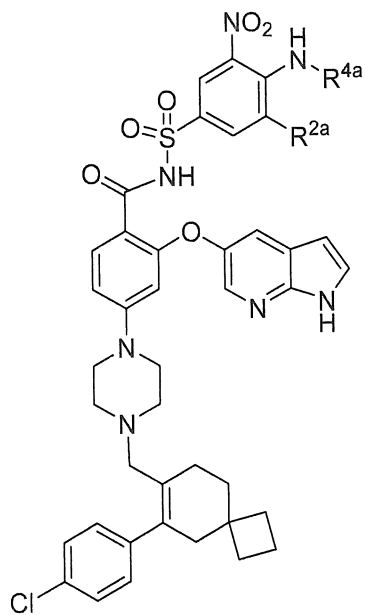
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **I-IV**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức:



Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức **I-A** hoặc **V-VII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^{4a} , R^5 , R^{6a} , và R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức sau:



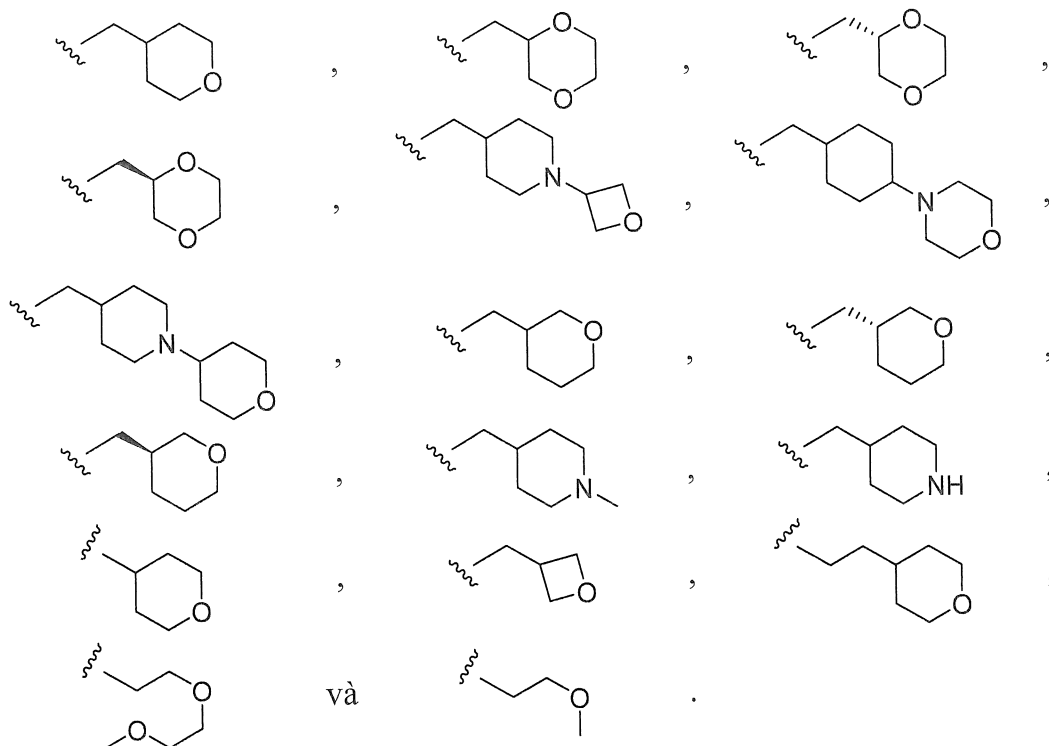
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **VIII**:



VIII,

hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^{2A} là hydro hoặc floro và R^{4A} được định nghĩa như trong công thức **I-A**.

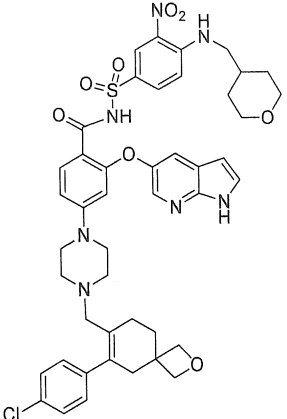
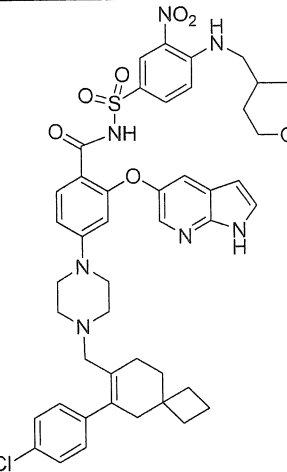
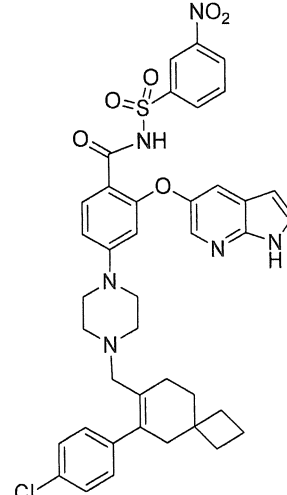
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức **VIII**, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, trong đó R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức:

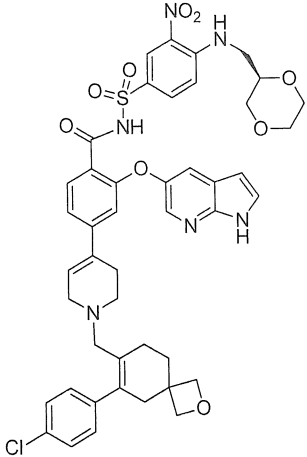
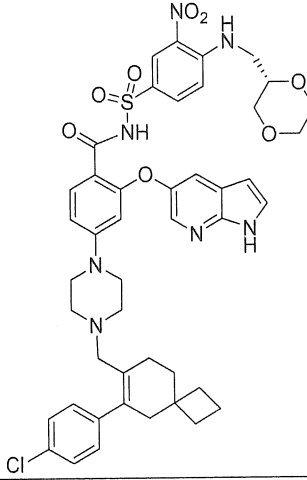
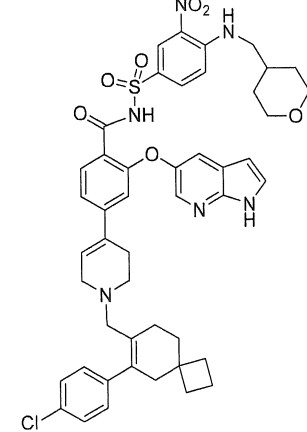
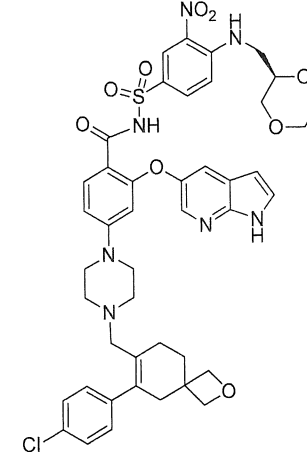


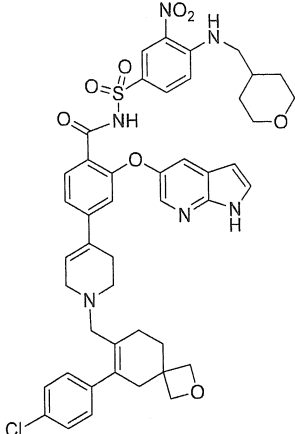
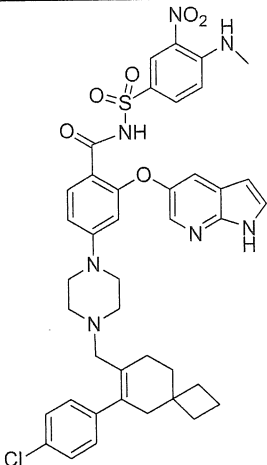
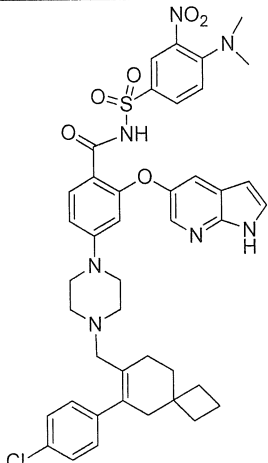
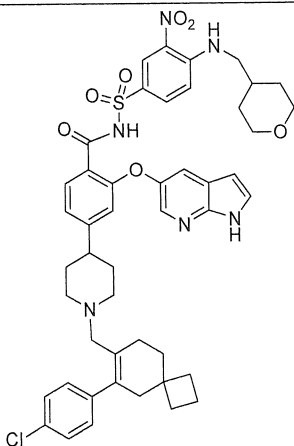
Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất được thể hiện trong Bảng 1, hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó.

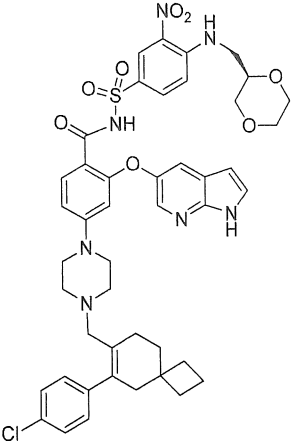
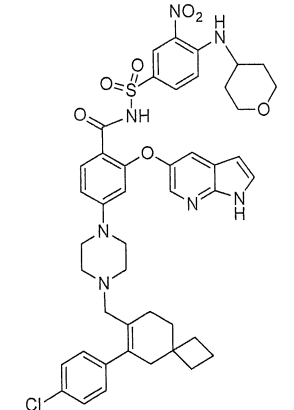
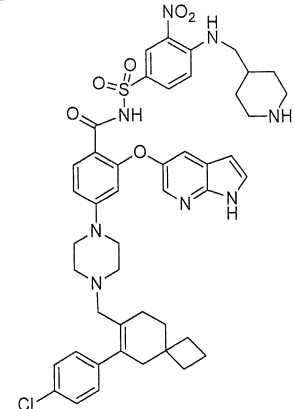
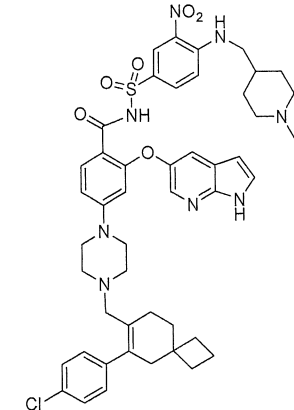
Bảng 1

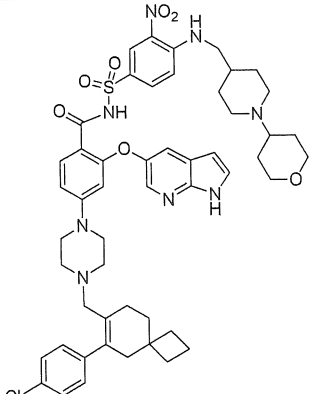
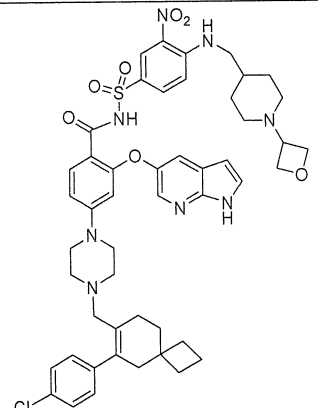
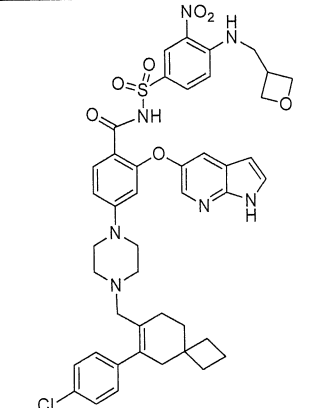
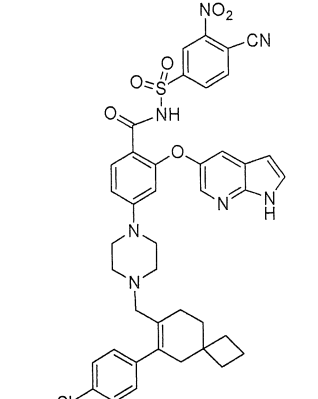
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
1		(R)-N-(((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamid

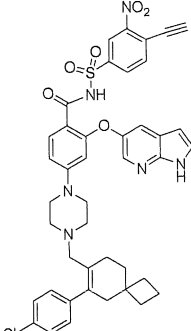
2		2-(((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlorophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
3		2-(((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
4		2-(((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamid

5		(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamidit
6		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamidit
7		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamidit
8		(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamidit

9		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit
10		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(metylamino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit
11		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(dimetylamino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit
12		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperidin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit

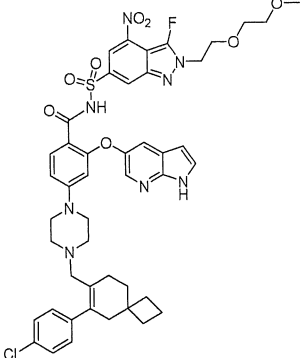
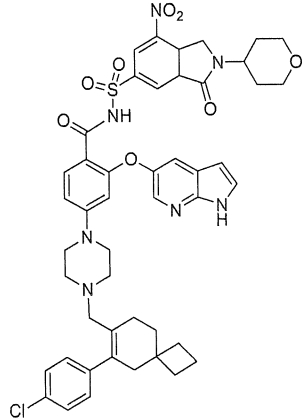
13		(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamid
14		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
15		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((piperidin-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
16		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamid

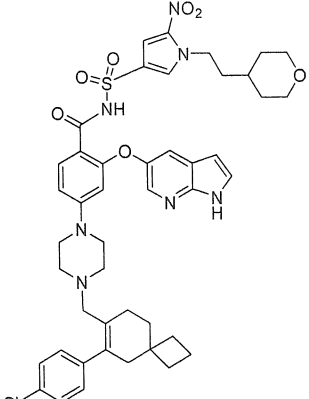
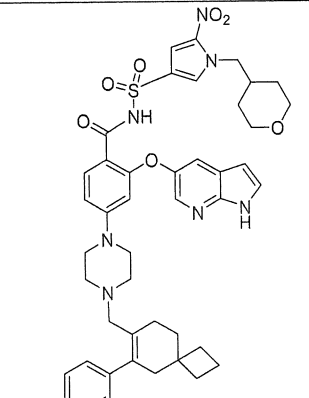
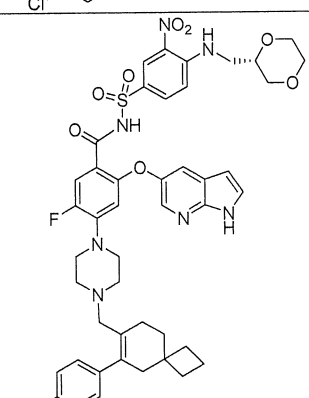
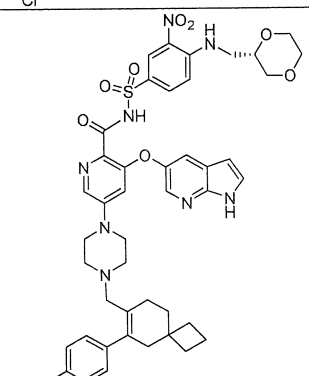
17		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
18		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
19		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((oxetan-3-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
20		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-cyano-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamid

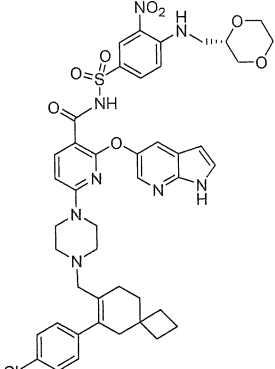
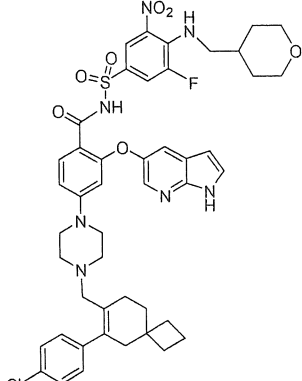
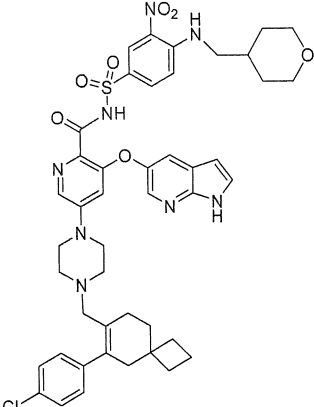
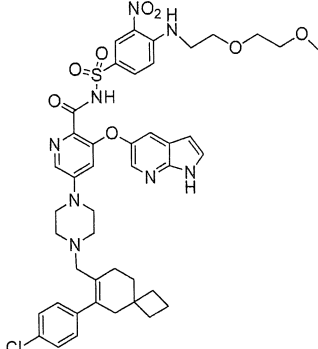
21		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-etynyl-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit
----	---	--

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất được thể hiện trong Bảng 1-A, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó.

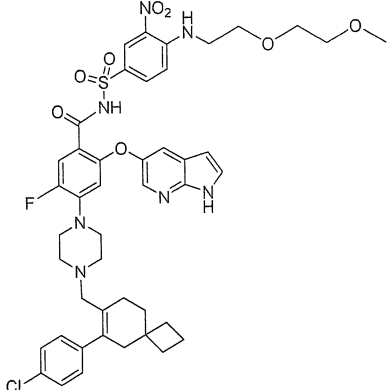
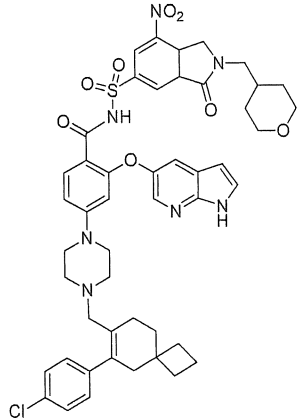
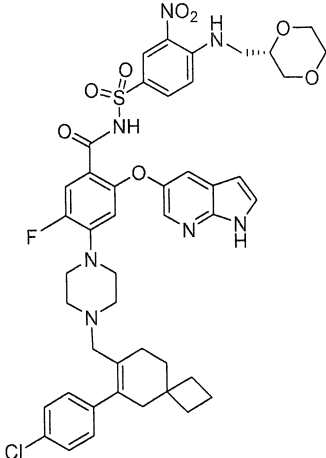
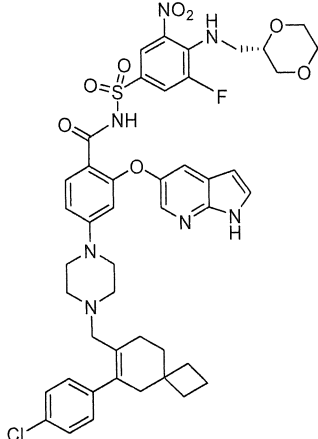
Bảng 1-A

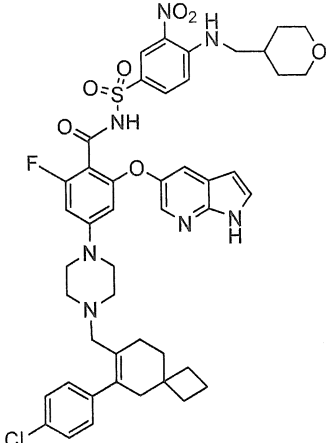
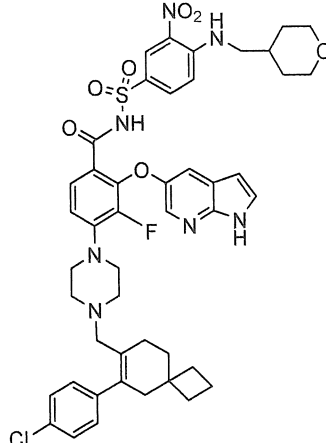
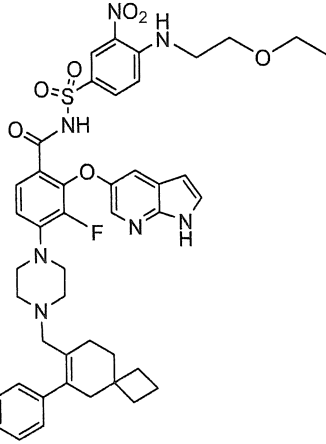
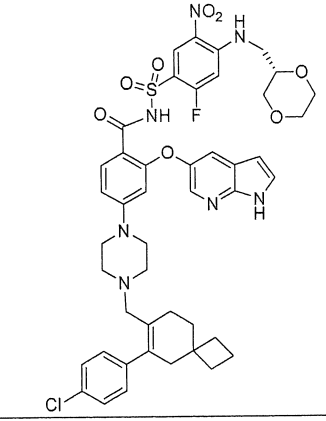
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
22		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-flo-2-(2-metoxietoxy)etyl)-4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamit
23		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,3a,7a-tetrahydro-1H-isoindol-5-yl)sulfonyl)benzamit

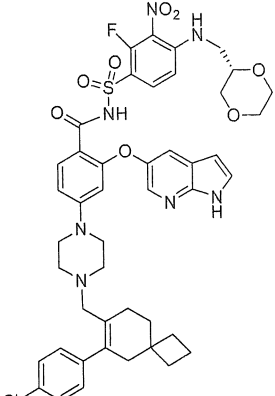
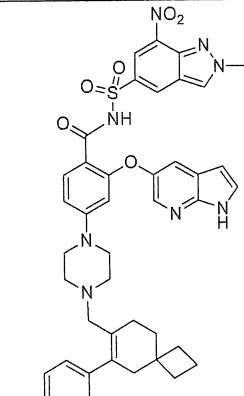
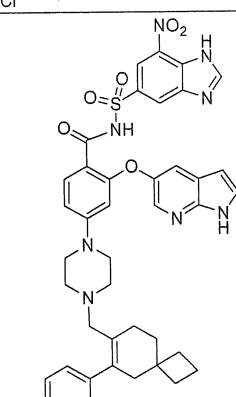
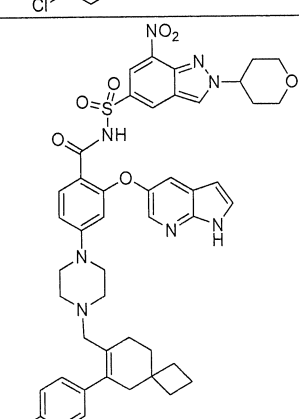
24		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((5-nitro-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)-1H-pyrrol-3-yl)sulfonyl)benzamit
25		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((5-nitro-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrrol-3-yl)sulfonyl)benzamit
26		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-5-flobenzamit
27		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-3-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-5-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)picolinamit

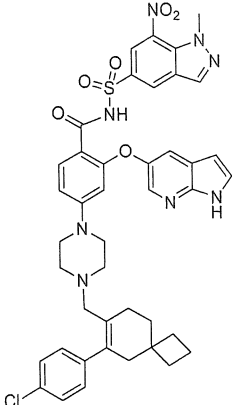
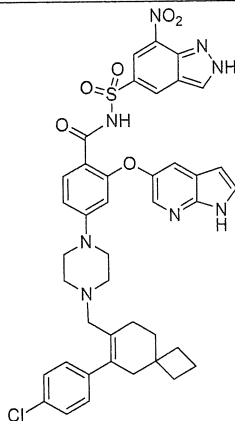
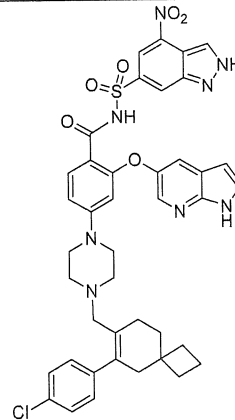
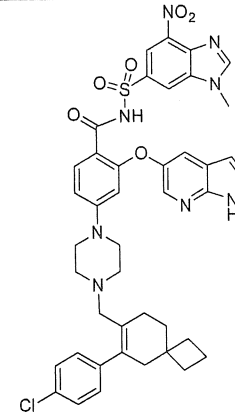
28		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-6-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)nicotinamit
29		2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-fluoro-5-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
30		3-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-5-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)picolinamit
31		3-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-5-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-(2-methoxyethoxy)ethyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)picolinamit

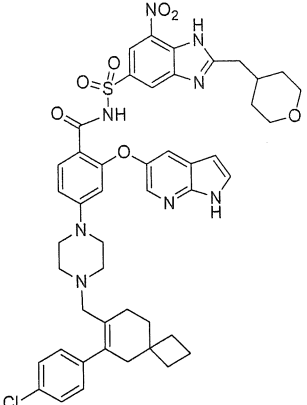
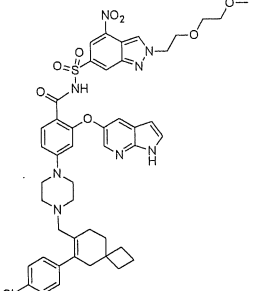
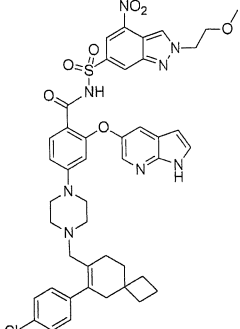
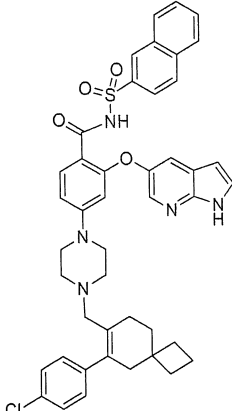
32		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-6-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)nicotinamit
33		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-6-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-(2-methoxyethoxy)ethyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)nicotinamit
34		3-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-5-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-(2-methoxyethoxy)ethyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)picolinamit
35		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1-(2-methoxyethyl)-5-nitro-1H-pyrrol-3-yl)sulfonyl)benzamit
36		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzamit

37		2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-5-fluoro-N-((4-((2-(2-methoxyethoxy)ethyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamide
38		2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-3-oxo-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-2,3,3a,7a-tetrahydro-1H-isoindol-5-yl)sulfonyl)benzamide
39		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-5-fluorobenzamide
40		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-fluoro-5-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamide

41		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoro-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
42		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluoro-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid
43		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluoro-N-((4-((2-(2-metoxyetoxy)etyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamid
44		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-2-fluoro-5-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamid

45		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-2-fluoro-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamid
46		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-methyl-7-nitro-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamid
47		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamid
48		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamid

49		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1-methyl-7-nitro-1H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit
50		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit
51		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit
52		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1-methyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit

53		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit
54		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)-4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit
55		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(2-metoxyetyl)-4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit
56		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(naphthalen-2-ylsulfonyl)benzamidit

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất được thể hiện trong Bảng 1-B, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó.

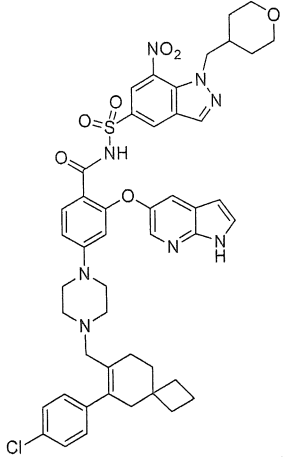
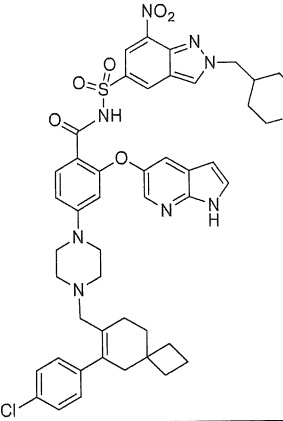
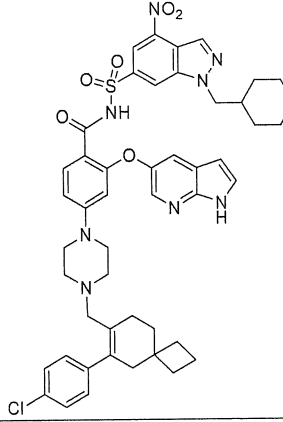
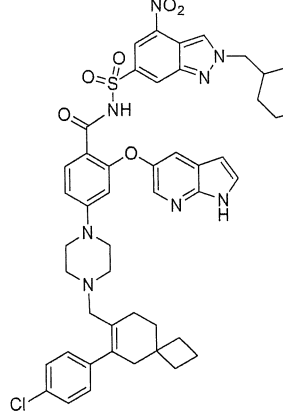
Bảng 1-B

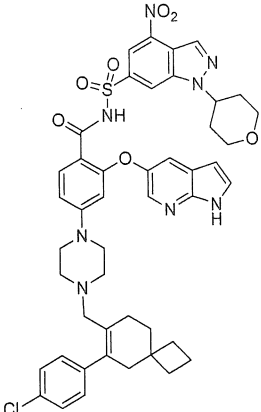
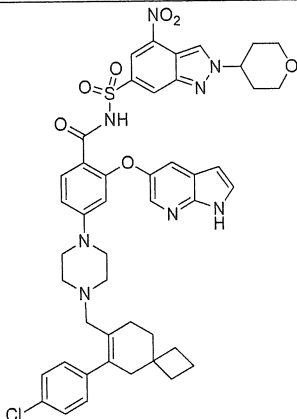
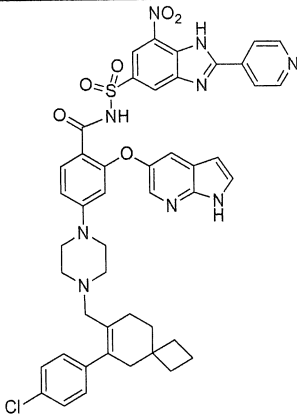
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
57		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-5-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)picolinamit

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất được chọn từ một hoặc nhiều hợp chất được thể hiện trong Bảng 1-C, hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó.

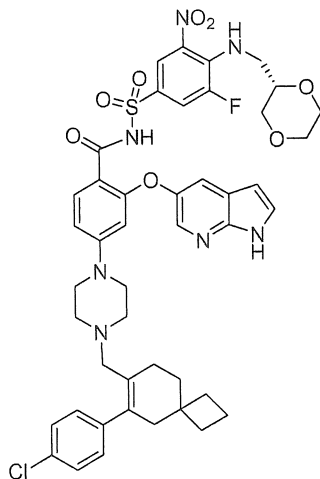
Bảng 1-C

Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
58		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-isopropyl-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamid
59		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-cyclopropyl-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamid

60		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit
61		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit
62		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-nitro-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-3a,7a-dihydro-1H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit
63		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-nitro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit

64		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-nitro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3a,7a-dihydro-1H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamid
65		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamid
66		2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2-(pyridin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamid

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "halo" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ -Cl, -F, -Br, hoặc -I.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "xyano" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ -CN.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "amino" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ $-NH_2$.

- 36 -

mạch nhánh. Theo phương án khác, nhóm alkyl là nhóm C₃₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo phương án khác, nhóm alkyl được đoteri hóa một phần hoặc hoàn toàn, nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng nguyên tử đoteri. Các nhóm C₁₋₁₂ alkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm metyl, -CD₃, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *iso*-butyl, 3-pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, và dexyl. Các nhóm C₁₋₄ alkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, và *iso*-butyl. Các nhóm C₁₋₄ làm ví dụ không giới hạn bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, và *tert*-butyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl tùy ý được thế" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, và aryl tùy ý được thế. Theo một phương án, nhóm alkyl tùy ý được thế này được thế bằng hai nhóm thế. Theo phương án khác, nhóm alkyl tùy ý được thế này được thế bằng một nhóm thế. Theo phương án khác, nhóm alkyl tùy ý được thế không được thế. Các nhóm alkyl tùy ý được thế làm ví dụ không giới hạn bao gồm -CH₂Ph, -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, và -CH₂CH₂F.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkyl" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ hydrocacbon béo mạch vòng, no hoặc không no một phần, không được thế, ví dụ, chứa một hoặc hai liên kết đôi, chứa từ một đến ba vòng, có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon, nghĩa là C₃₋₁₂ xycloalkyl, hoặc số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Theo một phương án, nhóm xycloalkyl có hai vòng. Theo một phương án, nhóm xycloalkyl có một vòng. Theo phương án khác, nhóm xycloalkyl là C₃₋₈ xycloalkyl. Theo phương án khác, nhóm xycloalkyl là C₃₋₆ xycloalkyl. Theo phương án khác, nhóm xycloalkyl là C₃₋₅ xycloalkyl. Thuật ngữ "xycloalkyl" có nghĩa là bao gồm các nhóm trong đó vòng -CH₂- được thay thế bằng -C(=O)-. Các nhóm xycloalkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, norbornyl, decalin, adamantyl, xyclohexenyl, xyclopentenyl, xyclopentanone, spiro[3.3]heptan, và bixyclo[3.3.1]nonan.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkyl tùy ý được thế" khi được sử dụng

một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, haloalkyl, và heteroxyclo. Theo một phương án, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế này được thế bằng hai nhóm thế. Theo phương án khác, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế này được thế bằng một nhóm thế. Theo phương án khác, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế này không được thế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloalkyl" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot. Theo một phương án, nhóm alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử flo và/hoặc clo. Theo phương án khác, nhóm haloalkyl là nhóm C₁₋₄ haloalkyl. Các nhóm haloalkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm các nhóm flometyl, 2-floetyl, diflometyl, triflometyl, pentaflloetyl, 1,1-difloetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 3,3,3-triflopropyl, 4,4,4-triflobutyl, và triclometyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkoxy" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm alkyl tùy ý được thế được gắn kết với nguyên tử oxy ở đầu tận cùng. Theo một phương án, nhóm alkoxy là nhóm C₁₋₆ alkyl được gắn kết với nguyên tử oxy ở đầu tận cùng. Theo phương án khác, nhóm alkoxy là nhóm C₁₋₄ alkyl được gắn kết với nguyên tử oxy ở đầu tận cùng. Các nhóm alkoxy làm ví dụ không giới hạn bao gồm metoxy, etoxy, và *tert*-butoxy.

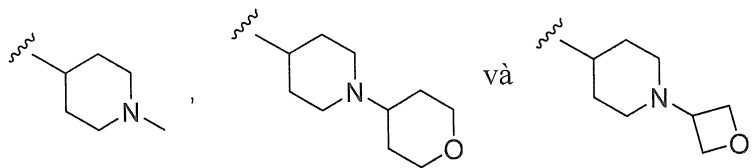
Trong bản mô tả này, thuật ngữ "aryl" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ các hệ vòng thơm có một vòng hoặc hai vòng không được thế có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, nghĩa là C₆₋₁₄ aryl. Các nhóm aryl làm ví dụ không giới hạn bao gồm các nhóm phenyl (được viết tắt là "Ph"), naphtyl, phenanthryl, antraxyl, indenyl, azulenyl, biphenyl, biphenylenyl, và florenyl. Theo một phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphtyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm aryl tùy ý được thế" khi được sử dụng ở đây một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm aryl không được thế hoặc được thế bằng từ một đến năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, haloalkyl, và heteroxyclo. Theo một phương án, nhóm aryl tùy ý được thế là nhóm

phenyl tùy ý được thế. Theo phương án khác, nhóm phenyl tùy ý được thế có một nhóm thế. Theo phương án khác, nhóm phenyl tùy ý được thế này không được thế. Các nhóm aryl được thế làm ví dụ không giới hạn bao gồm 2-metylphenyl, 2-metoxypheyl, 2-flophenyl, và 4-clophenyl.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclo" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ các nhóm vòng, no và không no một phần, không được thế, ví dụ, chứa một hoặc hai liên kết đôi, chứa một, hai hoặc ba vòng có từ 3 đến 14 cạnh trong một vòng, nghĩa là nhóm heteroxyclo có từ 3 đến 14 cạnh, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon của một trong số các vòng này được thay thế bằng nguyên tử khác loại. Thuật ngữ "heteroxyclo" có nghĩa là bao gồm các nhóm ureido vòng như imidazolidinyl-2-on, các nhóm amit vòng như β -lactam, γ -lactam, δ -lactam và ϵ -lactam, và các nhóm carbamat vòng như oxazolidinyl-2-on. Theo một phương án, nhóm heteroxyclo là nhóm vòng có 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh chứa một vòng và một hoặc hai nguyên tử oxy và/hoặc nitơ. Theo một phương án, nhóm heteroxyclo là nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa một vòng và một hoặc hai nguyên tử nitơ. Theo một phương án, nhóm heteroxyclo là nhóm vòng có 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh chứa hai vòng và một hoặc hai nguyên tử nitơ. Theo một phương án, nhóm heteroxyclo là nhóm vòng có 4 hoặc 5 cạnh chứa một vòng và một nguyên tử oxy. Nhóm heteroxyclo có thể tùy ý được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Các nhóm heteroxyclo làm ví dụ không giới hạn bao gồm 1,4-dioxan, 2-oxopyrolidin-3-yl, 2-imidazolidinon piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octan (nortropan), 6-azaspiro[2.5]octan, 6-azaspiro[3.4]octan, indolinyl, indolinyl-2-on, và 1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on.

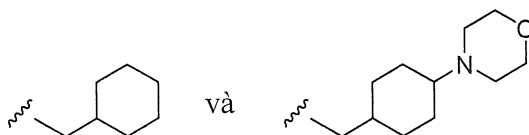
Trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclo tùy ý được thế" khi được sử dụng ở đây một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm heteroxyclo không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, nitro, xyano, hydroxy, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, haloalkyl, và heteroxyclo. Các nhóm heteroxyclo tùy ý được thế làm ví dụ không giới hạn bao gồm các nhóm có công thức:



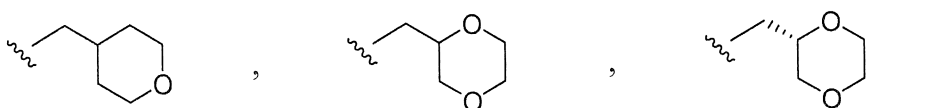
Trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkylamino" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm -NHR^{10} , trong đó R^{10} là C_{1-6} alkyl. Theo một phương án, R^{10} là C_{1-4} alkyl. Các nhóm alkylamino làm ví dụ không giới hạn bao gồm -N(H)CH_3 và $\text{-N(H)CH}_2\text{CH}_3$.

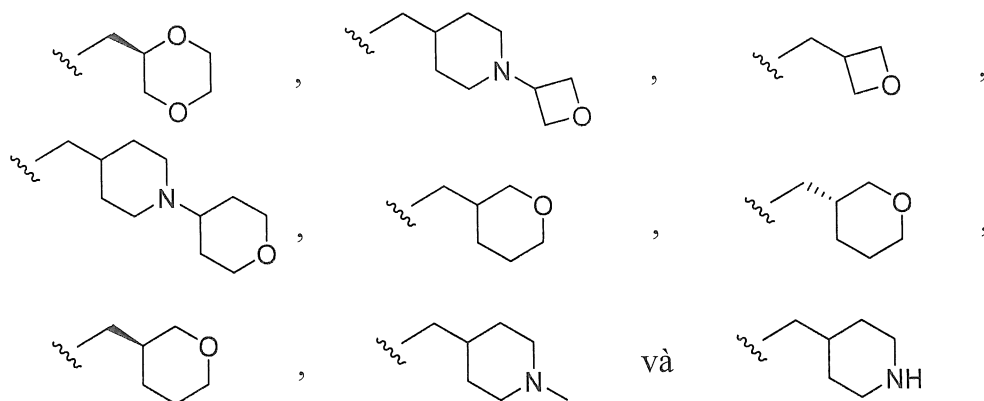
Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dialkylamino" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm $\text{-NR}^{11a}\text{R}^{11b}$, trong đó mỗi nhóm R^{11a} và R^{11b} độc lập là C_{1-6} alkyl. Theo một phương án, mỗi nhóm R^{11a} và R^{11b} độc lập là C_{1-4} alkyl. Các nhóm dialkylamino làm ví dụ không giới hạn bao gồm $\text{-N(CH}_3)_2$ và $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "(xycloalkyl)alkyl" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ alkyl được thế bằng một nhóm xycloalkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, nhóm (xycloalkyl)alkyl là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế. Theo một phương án, nhóm xycloalkyl tùy ý được thế này được thế bằng nhóm heteroxyclo. Các nhóm (xycloalkyl)alkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm các nhóm có công thức:



Trong bản mô tả này, thuật ngữ "(heteroxyclo)alkyl" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ nhóm alkyl được thế bằng một nhóm heteroxyclo tùy ý được thế. Theo một phương án, nhóm (heteroxyclo)alkyl là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm heteroxyclo có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Nhóm heteroxyclo có thể được liên kết với nhóm alkyl bằng nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Các nhóm (heteroxyclo)alkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm các nhóm có công thức:





Trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroalkyl" khi được sử dụng một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm khác để chỉ hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh không được thể chứa từ 6 đến 12 nguyên tử trong mạch, nghĩa là heteroalkyl có từ 6 đến 12 cạnh, hoặc số lượng nguyên tử trong mạch được chỉ rõ, trong đó ít nhất hai nhóm $-CH_2-$ độc lập được thay thế bằng $-O-$, $-N(H)-$, hoặc $-S-$. Các nhóm $-O-$, $-N(H)-$, hoặc $-S-$ có thể độc lập được thay thế ở vị trí bên trong bất kỳ của mạch hydrocacbon béo, miễn là mỗi nhóm $-O-$, $N(H)-$, hoặc $-S-$ được ngăn cách bởi ít nhất hai nhóm $-CH_2-$. Theo một phương án, hai nhóm $-CH_2-$ được thay thế bằng hai nhóm $-O-$. Theo phương án khác, ba nhóm $-CH_2-$ được thay thế bằng ba nhóm $-O-$. Các nhóm heteroalkyl làm ví dụ không giới hạn bao gồm $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2N(H)CH_3$, và $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

Sáng chế bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị (nghĩa là được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ) bằng việc có một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác nhau. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất được bộc lộ bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như 2H (hoặc đơteri (D)), 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl , tương ứng, ví dụ, 3H , ^{11}C , và ^{14}C . Theo một phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp trong đó gần như tất cả các nguyên tử ở vị trí trong hợp chất theo sáng chế được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác nhau. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hỗn hợp trong đó một phần các nguyên tử ở vị trí trong hợp chất theo sáng chế được thay thế, nghĩa là hợp chất theo sáng chế được làm giàu ở một vị trí bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác

nhau. Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng đồng vị có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể dẫn đến việc tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác. Sáng chế cũng bao hàm việc sử dụng tất cả các dạng có thể này bao gồm cả dạng raxemic và dạng được phân giải, và hỗn hợp của chúng. Các chất đồng phân lập thể riêng biệt, ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, có thể được tách theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này theo quan điểm của sáng chế. Khi các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, dự định rằng chúng bao gồm cả chất đồng phân dị hình E và Z. Tất cả các tautome cũng được dự định bao hàm bởi sáng chế này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" hoặc "dạng đồng phân lập thể" là thuật ngữ chung của tất cả các chất đồng phân của các phân tử riêng biệt chỉ khác nhau về sự định hướng của các nguyên tử của chúng trong không gian. Thuật ngữ này bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân của hợp chất có nhiều hơn một tâm không đối xứng không là ảnh gương của nhau (chất đồng phân không đối quang).

Thuật ngữ "tâm không đối xứng" hoặc "nguyên tử cacbon không đối xứng" để chỉ nguyên tử cacbon mà bốn nhóm khác nhau được gắn kết với nó.

Các thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" và "đồng phân đối ảnh" để chỉ phân tử không thể chồng lên trên ảnh gương của nó và do đó có hoạt tính quang, trong đó chất đồng phân đối ảnh này quay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực theo một hướng và hợp chất ảnh gương của nó quay quanh mặt phẳng ánh sáng phân cực theo hướng ngược lại.

Thuật ngữ "raxemic" để chỉ hỗn hợp các phân tử bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh và hỗn hợp này không có hoạt tính quang.

Thuật ngữ "cấu hình tuyệt đối" để chỉ sự sắp xếp không gian của các nguyên tử của đơn vị cấu trúc (hoặc nhóm) của phân tử không đối xứng và mô tả hóa học lập thể của nó, ví dụ, R hoặc S.

Các thuật ngữ hóa học lập thể và quy ước được sử dụng trong bản mô tả này có

nghĩa phù hợp với các thuật ngữ và quy ước được mô tả trong tài liệu: *Pure & Appl. Chem* 68:2193 (1996), nếu không được chỉ rõ theo cách khác.

Thuật ngữ "lượng dư chất đồng phân đối ảnh" hoặc "ee" để chỉ lượng của một chất đồng phân đối ảnh có mặt nhiều hơn bao nhiêu so với lượng chất đồng phân đối ảnh còn lại. Đối với hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh R và S , tỷ lệ % lượng dư chất đồng phân đối ảnh được xác định là $|R - S| * 100$, trong đó R và S là tỷ lệ theo mol hoặc trọng lượng tương ứng của các chất đồng phân đối ảnh trong hỗn hợp sao cho $R + S = 1$. Với kiến thức về sự quay quang của chất không đối xứng, tỷ lệ % lượng dư chất đồng phân đối ảnh được xác định là $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$, trong đó $[\alpha]_{\text{obs}}$ là sự quay quang của hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh và $[\alpha]_{\text{max}}$ là sự quay quang của chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Có thể xác định lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật phân tích bao gồm phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phương pháp sắc ký cột không đối xứng hoặc phương pháp đo phân cực quang học.

Các thuật ngữ "tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh" hoặc "tinh khiết đối ảnh" để chỉ mẫu của chất không đối xứng có tất cả các phân tử (trong giới hạn phát hiện) có cùng nghĩa của tính không đối xứng gương. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm không đối xứng là hợp chất tinh khiết đối ảnh.

Các thuật ngữ "được làm giàu về mặt chất đồng phân đối ảnh" hoặc "được làm giàu đối ảnh" để chỉ mẫu của chất không đối xứng có lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn 50%, ví dụ, khoảng 60% hoặc lớn hơn, khoảng 70% hoặc lớn hơn, khoảng 80% hoặc lớn hơn, khoảng 90% hoặc lớn hơn, khoảng 95% hoặc lớn hơn, khoảng 98% hoặc lớn hơn, hoặc khoảng 99% hoặc lớn hơn. Các hợp chất được làm giàu về mặt chất đồng phân đối ảnh có thể là hợp chất tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm không đối xứng được làm giàu đối ảnh.

Thuật ngữ ở dạng số ít để chỉ một hoặc nhiều.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng" bao gồm giá trị được liệt kê $\pm 10\%$. Do đó, "khoảng 10" có nghĩa là từ 9 đến 11.

Sáng chế bao gồm việc điều chế và sử dụng các muối của hợp chất theo sáng chế, bao gồm cả các muối được dùng không độc. Ví dụ về các muối cộng được dùng

bao gồm các muối cộng axit vô cơ và hữu cơ và các muối bazơ. Các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối kim loại như muối natri, muối kali, muối xesi và muối tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magie và muối tương tự; các muối của amin hữu cơ như muối trietylamin, muối pyridin, muối picolin, muối etanolamin, muối trietanolamin, muối dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin và muối tương tự; các muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, phosphat, sulphat và muối tương tự; các muối của axit hữu cơ như xitrat, lactat, tatrát, maleat, fumarat, mandelat, axetat, dicloaxetat, trifloaxetat, oxalat, format và muối tương tự; các muối sulfonat như metansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat và muối tương tự; và các muối của axit amin như arginat, asparginat, glutamat và muối tương tự. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "muối được dụng", để chỉ muối bất kỳ, ví dụ, thu được bằng phản ứng với axit hoặc bazơ, của hợp chất theo sáng chế, được dung nạp về mặt sinh lý ở bệnh nhân đích (ví dụ, động vật có vú, ví dụ, người).

Muối cộng axit có thể được tạo ra bằng cách trộn lẫn dung dịch chứa hợp chất cụ thể của sáng chế với dung dịch chứa axit không độc được dụng như axit clohydric, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, axit cacbonic, axit phosphoric, axit oxalic, axit dicloaxetic, hoặc axit tương tự. Các muối bazơ có thể được tạo ra bằng cách trộn lẫn dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế với dung dịch chứa bazơ không độc được dụng như natri hydroxit, kali hydroxit, cholin hydroxit, natri cacbonat và bazơ tương tự.

Sáng chế bao gồm việc điều chế và sử dụng solvat của hợp chất theo sáng chế. Các solvat thường không làm thay đổi đáng kể hoạt tính dược lý hoặc độc tính của các hợp chất, và do đó có thể có chức năng tương đương về mặt dược lý. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" là sự tổ hợp, kết hợp lý học và/hoặc solvat hóa của hợp chất theo sáng chế với phân tử dung môi, ví dụ như disolvat, monosolvat hoặc hemisolvat, trong đó tỷ lệ của phân tử dung môi với hợp chất theo sáng chế bằng khoảng 2:1, khoảng 1:1 hoặc khoảng 1:2, tương ứng. Sự kết hợp vật lý này liên quan đến sự thay đổi mức độ liên kết ion và liên kết cộng hóa trị, bao gồm cả liên kết hydro. Trong một số trường hợp, solvat có thể được tách ra, như khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. Do đó,

thuật ngữ "solvat" bao hàm cả solvat pha dung dịch và solvat có thể tách ra. Hợp chất theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng solvat hóa với dung môi được dụng, như nước, metanol, etanol, và dung môi tương tự, và dự định rằng sáng chế bao gồm cả các dạng solvat hóa và không solvat hóa của hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, solvat là hydrat. Thuật ngữ "hydrat" để chỉ phân nhóm cụ thể của solvat trong đó phân tử dung môi là nước. Solvat thường có chức năng làm chất tương đương về mặt dược lý. Việc điều chế solvat là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, xem tài liệu: M. Caira *et al*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), tài liệu này mô tả phương pháp điều chế solvat của fluconazol với etyl axetat và với nước. Phương pháp điều chế solvat, hemisolvat, hydrat, và dạng tương tự được mô tả trong tài liệu: E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), và A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Quy trình điển hình không làm giới hạn để điều chế solvat sẽ bao gồm bước hòa tan hợp chất theo sáng chế trong dung môi mong muốn (chất hữu cơ, nước, hoặc hỗn hợp của chúng) ở nhiệt độ cao hơn 20°C đến khoảng 25°C, sau đó làm nguội dung dịch này với tốc độ đủ để tạo thành tinh thể, và tách các tinh thể này bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp lọc. Các kỹ thuật phân tích như phổ hồng ngoại có thể được sử dụng để khẳng định sự có mặt của dung môi trong tinh thể của solvat.

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế các protein Bcl-2, như Bcl-2, và/hoặc Bcl-X_L, và do đó nhiều bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn qua trung gian protein Bcl-2 có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách sử dụng hợp chất này cho đối tượng. Do đó, nói chung, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với sự ức chế các protein Bcl-2, như Bcl-2, và/hoặc Bcl-X_L, ở động vật mắc, hoặc có nguy cơ mắc bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn, phương pháp này bao gồm bước cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế các protein Bcl-2 ở động vật, ví dụ, người, cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế Bcl-2 ở động vật, ví dụ, người, cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu có tác

dụng điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế Bcl-X_L ở động vật, ví dụ, người, cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho động vật sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", "sự điều trị" và thuật ngữ tương tự để chỉ việc loại bỏ, làm giảm, hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc các triệu chứng liên quan của nó. Tuy nhiên, việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh không nhất thiết yêu cầu là bệnh, tình trạng bệnh, hoặc các triệu chứng liên quan của nó được loại bỏ hoàn toàn. Thuật ngữ "điều trị" và các từ đồng nghĩa dự định việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị. Việc điều trị có thể được định hướng theo triệu chứng, ví dụ, để ức chế các triệu chứng. Việc điều trị có thể được thực hiện trong khoảng thời gian ngắn, có thể được định hướng trong khoảng thời gian trung hạn, hoặc có thể là việc điều trị trong thời gian dài, ví dụ, trong ngữ cảnh liệu pháp duy trì.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "phòng ngừa", "việc phòng ngừa" và "sự phòng ngừa" để chỉ phương pháp phòng ngừa sự khởi phát của bệnh hoặc tình trạng bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm của nó hoặc ngăn ngừa cho đối tượng khỏi bị mắc bệnh. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "phòng ngừa", "việc phòng ngừa" và "sự phòng ngừa" còn bao gồm việc làm chậm sự khởi phát của bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm của nó và làm giảm nguy cơ mắc bệnh của đối tượng. Các thuật ngữ "phòng ngừa", "việc phòng ngừa" và "sự phòng ngừa" có thể bao gồm "việc điều trị dự phòng" để chỉ việc làm giảm khả năng tái phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc sự tái phát của bệnh hoặc tình trạng bệnh đã được kiểm soát trước đó, ở đối tượng không có, nhưng đang có nguy cơ hoặc mắc cảm với sự tái phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc sự tái phát của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị" hoặc "liều dùng hữu hiệu" để chỉ lượng của (các) thành phần hoạt tính là đủ, khi được sử dụng bằng phương pháp theo sáng chế, để cung cấp hữu hiệu (các) thành phần hoạt tính để điều trị tình trạng hoặc bệnh quan tâm cho đối tượng cần điều trị. Trong trường hợp bệnh ung thư hoặc rối loạn tăng sinh khác, lượng hữu hiệu có tác

dụng điều trị của chất này có thể làm giảm (nghĩa là làm chậm đến mức độ nhất định và tốt hơn là làm ngừng) sự tăng sinh tế bào không mong muốn; làm giảm số lượng tế bào ung thư; làm giảm kích thước khối u; ức chế (nghĩa là làm chậm đến mức độ nhất định và tốt hơn là làm ngừng) sự thâm nhiễm của tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại vi; ức chế (nghĩa là làm chậm đến mức độ nhất định và tốt hơn là làm ngừng) sự di căn của khối u; ức chế, đến mức độ nhất định, sự phát triển của khối u; điều biến sự methyl hóa protein trong các tế bào đích; và/hoặc làm giảm bớt, đến mức độ nhất định, một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư. Với phạm vi của hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng ngăn ngừa sự phát triển và/hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư có mặt, lượng này có thể kìm hãm tế bào và/hoặc gây độc tế bào.

Thuật ngữ "đồ chứa" có nghĩa là bình và đồ chứa bất kỳ, do đó thích hợp để bảo quản, vận chuyển, phân phối và/hoặc xử lý sản phẩm dược.

Thuật ngữ "vật đi kèm" để chỉ thông tin đi kèm sản phẩm dược để cung cấp phần mô tả cách sử dụng sản phẩm, cùng với số liệu về độ an toàn và hiệu quả cần thiết để cho phép bác sĩ, dược sĩ, và bệnh nhân đưa ra quyết định xác đáng liên quan đến việc sử dụng sản phẩm. Vật đi kèm này thường được cho là "nhãn" đối với sản phẩm dược.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "protein Bcl-2" hoặc "họ protein Bcl-2" để chỉ một hoặc nhiều protein bất kỳ trong số các protein sau đây: Bax, Bak, Bid, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, Bfl-1/A1, Bim, Puma, Bad, Bik/Blk, Noxa, Bmf, Hrk/DP5, và Beclin-1. Xem tài liệu: *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5:a008714.

Thuật ngữ "bệnh" hoặc "tình trạng bệnh" hoặc "rối loạn" để chỉ sự mất cân bằng và/hoặc bất thường mà thường được cho là tình trạng hoặc chức năng bệnh lý, và có thể biểu hiện chúng dưới dạng các dấu hiệu, triệu chứng cụ thể, và/hoặc sự giảm chức năng. Hợp chất theo sáng chế ức chế các protein Bcl-2, như Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL, và có thể được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn như các bệnh tăng sinh quá mức, trong đó sự ức chế protein Bcl-2 mang lại lợi ích.

Thuật ngữ "bệnh tăng sinh quá mức" để chỉ tình trạng bất kỳ trong đó quần thể tế bào tăng sinh khu trú ở động vật không bị kiểm soát bởi các giới hạn thông thường của sự phát triển bình thường. Theo một phương án, bệnh tăng sinh quá mức là bệnh

ung thư.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị "rối loạn qua trung gian protein Bcl-2", ví dụ, rối loạn qua trung gian Bcl-2 và/hoặc rối loạn qua trung gian Bcl-xL. Rối loạn qua trung gian protein Bcl-2 là tình trạng bệnh lý bất kỳ trong đó protein Bcl-2 đã được biết là đóng vai trò. Theo một phương án, rối loạn qua trung gian Bcl-2 là bệnh tăng sinh quá mức. Theo một phương án, rối loạn qua trung gian Bcl-2 là bệnh ung thư.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 10μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 5 μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 1μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,5μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,1μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,05μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,025μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,010μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,005μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,0025μM. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có nồng độ IC₅₀ đối với Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL nhỏ hơn khoảng 0,001μM.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tăng sinh quá mức ở đối tượng, ví dụ, người, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế. Trong khi không bị giới hạn bởi cơ chế cụ thể, theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bằng cách ức chế các protein Bcl-2, ví dụ, Bcl-2 và/hoặc Bcl-xL. Ví dụ về các bệnh

ung thư có thể điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều bệnh ung thư bất kỳ trong số các bệnh ung thư nêu trong Bảng 2.

Bảng 2

bệnh ung thư tuyến thượng thận	lymphô biểu mô
caxinom tế bào túi tuyến	u lymphô
u thần kinh thính giác	bệnh bạch cầu lymphô cấp tính
u melanin dạng nốt ruồi son ở ngón chi	bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính
u tuyến mồ hôi	bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính
bệnh bạch cầu ưa eosin cấp tính	bệnh ung thư gan
bệnh bạch cầu dòng hồng cầu cấp tính	bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ
bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính	bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ
bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ cấp tính	u lymphô thể MALT (mô lymphô liên quan đến niêm mạc)
bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính	u mô bào sợi ác tính
bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính	khối u bao thần kinh ngoại vi ác tính
caxinom tuyến	khối u triton ác tính
caxinom nang dạng tuyến	u lymphô tế bào vỏ
u tuyến	u lymphô tế bào B vùng rìa
khối u do răng dạng tuyến	bệnh bạch cầu tế bào bón
caxinom có vảy dạng tuyến	khối u tế bào mầm trung thất
khối u mô mỡ	caxinom thể tủy ở vú
caxinom vỏ tuyến thượng thận	bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy
bệnh bạch cầu/u lymphô tế bào T trưởng thành	u nguyên tủy bào
bệnh bạch cầu tế bào NK xâm lấn	u melanin
u lymphô liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS)	u màng não

sacom cơ vân ổ răng	bệnh ung thư tế bào Merkel
sacom phần mềm ổ răng	u trung biểu mô
u xơ nguyên bào tạo men	caxinom biểu mô đường niệu di căn
u lymphô tế bào lớn thoái biến	khối u Mullerian hỗn hợp
bệnh ung thư tuyến giáp thoái biến	khối u nhầy
u lymphô tế bào T nguyên bào miễn dịch-mạch máu	bệnh đa u tủy
u mỡ-cơ-mạch	khôi u mô cơ
sacom mạch	u sùi dạng nấm
u tế bào hình sao	sacom mỡ dạng niêm dịch
khối u hình gậy dạng quái không điển hình	u niêm
bệnh bạch cầu dạng lymphô tế bào B- mạn tính	sacom niêm
bệnh bạch cầu dạng tiền lymphô tế bào B	caxinom mũi-họng
u lymphô tế bào B	u bao Schwann
caxinom tế bào đáy	u nguyên bào thần kinh
bệnh ung thư đường dẫn mật	u xơ thần kinh
bệnh ung thư bàng quang	u thần kinh
u nguyên bào	u melanin thể cục
bệnh ung thư xương	bệnh ung thư mắt
khối u Brenner	u tế bào hình sao ít nhánh
khối u nâu	u tế bào thần kinh đệm ít gai
u lymphô Burkitt	u tế bào hạt tuyến mang tai
bệnh ung thư vú	u màng não bao thần kinh thị giác
bệnh ung thư não	khối u thần kinh thị giác
caxinom	bệnh ung thư miệng

caxinom tại chỗ	sacom xương
caxinosacom	bệnh ung thư buồng trứng
khối u sụn	khối u đỉnh phổi Pancoast
u xương răng	bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
sacom tủy	u cận hạch
u sụn	u tuyến tụy
u nguyên sống	u tế bào tuyến tụy
ung thư rau	u tế bào tuyến yên
u nhú đám rối màng mạch	u tuyến yên
sacom tế bào sáng của thận	khối u tuyến yên
u sọ hầu	u tương bào
u lymphô tế bào T ở da	u đa phôi
bệnh ung thư cổ tử cung	u lymphô thể nguyên bào lymphô tiền tế bào T
bệnh ung thư kết-trực tràng	u lymphô hệ thần kinh trung ương nguyên phát
bệnh Degos	u lymphô tràn dịch nguyên phát
khối u tế bào tròn nhỏ tạo mô xơ	bệnh ung thư màng bụng nguyên phát
u lymphô tế bào B lớn lan tỏa	bệnh ung thư tuyến tiền liệt
khối u thần kinh-biểu mô loạn sản phôi	bệnh ung thư tụy
u loạn phát tế bào mầm	bệnh ung thư họng
caxinom phôi	u niêm giả màng bụng
khối u tuyến nội tiết	caxinom tế bào thận
khối u xoang nội bì	caxinom thận thể tủy
u lymphô tế bào T liên quan đến bệnh ruột non	u nguyên bào võng mạc

bệnh ung thư thực quản	u cơ vân
thai trong thai	sacom cơ vân
u xơ	bệnh chuyển dạng Richter
sacom sợi	bệnh ung thư trực tràng
u lymphô thể nang	sacom
bệnh ung thư tuyến giáp thể nang	u bao sợi thần kinh
u hạch thần kinh	u tinh seminom
bệnh ung thư dạ dày-ruột	khối u tế bào Sertoli
khối u tế bào mầm	khối u mô đệm cột giới tính -tuyến sinh dục
ung thư rau thời kỳ thai nghén	caxinom tế bào vòng đóng dấu
u nguyên bào sợi tế bào khổng lồ	bệnh ung thư da
khối u tế bào khổng lồ của xương	khối u tế bào tròn nhỏ màu xanh lục
khối u thần kinh đệm	caxinom tế bào nhỏ
u nguyên bào xốp đa dạng	sacom mô mềm
u thần kinh đệm	u tiết somatostatin
chứng tăng sinh thần kinh đệm não	mụn cóc
u tiết glucagon	khối u cột sống
u nguyên bào tuyến sinh dục	u lymphô vùng rìa lách
khối u tế bào gò trứng	caxinom tế bào vảy
blastom lưỡng tính	sacom hoạt dịch
bệnh ung thư túi mật	bệnh Sezary
bệnh ung thư vùng dạ dày	bệnh ung thư ruột non
bệnh bạch cầu tế bào có lông	caxinom có vảy
u nguyên bào mạch máu	bệnh ung thư dạ dày

bệnh ung thư vùng đầu và cổ	u lymphô tế bào T
u tế bào quanh mao mạch	bệnh ung thư tinh hoàn
bệnh ác tính huyết học	u tế bào áo buồng trứng
u nguyên bào gan	bệnh ung thư tuyến giáp
u lymphô tế bào T gan nách	caxinom tế bào chuyển tiếp
u lymphô Hodgkin	bệnh ung thư họng
u lymphô không Hodgkin	bệnh ung thư ống niệu rôn
caxinom tiểu thùy xâm lấn	bệnh ung thư niệu-sinh dục
bệnh ung thư ruột	caxinom biểu mô đường niệu
bệnh ung thư thận	u melanin màng mạch nhỏ
bệnh ung thư thanh quản	bệnh ung thư tử cung
bệnh nốt ruồi son ác tính	caxinom mụn cóc
caxinom đường giữa gây chết	u thần kinh đệm đường thị giác
bệnh bạch cầu	bệnh ung thư âm hộ
khối u tế bào Leydig	bệnh ung thư âm đạo
sacom mỡ	macroglobulin-huyết Waldenstrom
bệnh ung thư phổi	khối u Warthin
u bạch huyết	khối u Wilms
sacom bạch huyết	

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư thực quản, hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ác tính huyết học như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô tế bào B- và T-cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính (CLL), hoặc u lymphô tế bào vỏ (MCL).

Theo phương án khác, bệnh ung thư là caxinom tế bào vảy thực quản (esophageal squamous cell carcinoma: ESCC), caxinom bàng quang, hoặc caxinom cổ tử cung.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu, ví dụ, bệnh bạch cầu được chọn từ bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính và bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp (mixed lineage leukemia: MLL). Theo phương án khác, bệnh ung thư là caxinom đường giữa cơ thể liên quan đến gen NUT. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh đa u tủy. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi như bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC). Theo phương án khác, bệnh ung thư là u nguyên bào thần kinh. Theo phương án khác, bệnh ung thư là u lymphô Burkitt. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư cổ tử cung. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư thực quản. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư buồng trứng. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư kết-trực tràng. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là caxinom vô tuyến thượng thận, caxinom biểu mô đường niệu bàng quang, caxinom xâm lấn vú, caxinom tuyến kết-trực tràng, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ, caxinom tế bào gan, caxinom tuyến phổi, caxinom tế bào vảy phổi, caxinom u tuyến thể thanh dịch buồng trứng, caxinom tuyến tụy, caxinom tuyến tiền liệt, caxinom tế bào sáng ở thận, u melanin ở da, caxinom tuyến dạ dày, caxinosacom tử cung, hoặc caxinom màng trong tử cung ở thân tử cung.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bằng cách điều biến sự biểu hiện gen, sự tăng sinh tế bào, sự biệt hóa tế bào và/hoặc sự chết tế bào theo chương trình *in vivo* ở bệnh ung thư, ví dụ, ở các bệnh ung thư đã nêu trên đây, bằng cách cho đối tượng cần liệu pháp này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng ở dạng hóa chất thô mà không cần các thành phần khác bất kỳ có mặt. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng cho đối tượng dưới dạng phần được phẩm chứa hợp chất kết hợp với

một hoặc nhiều chất mang được dụng thích hợp. Các chất mang này có thể được chọn từ các tá dược và chất phụ trợ được dụng. Thuật ngữ "chất mang được dụng" hoặc "chất dẫn thuốc được dụng" bao hàm chất bất kỳ trong số các chất mang, dung môi, chất hoạt động bề mặt hoặc chất dẫn thuốc được dụng tiêu chuẩn. Các chất dẫn thuốc được dụng thích hợp bao gồm các chất dẫn thuốc chứa nước và chất dẫn thuốc không chứa nước. Các chất mang được dụng tiêu chuẩn và dạng trình bày của chúng được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995.

Các dược phẩm trong phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp trong đó hợp chất theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang được dụng. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt trong dược phẩm với lượng hữu hiệu để đạt được mục đích điều trị dự định của nó. Trong khi nhu cầu của đối tượng có thể thay đổi, việc xác định khoảng tối ưu của lượng hữu hiệu của mỗi hợp chất đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Thông thường, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú, ví dụ, người, qua đường miệng với liều dùng nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 1500mg/kg thể trọng của động vật có vú, hoặc lượng tương đương của muối hoặc solvat được dụng của nó, mỗi ngày để điều trị rối loạn cụ thể. Liều dùng qua đường miệng hữu ích của hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho động vật có vú nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 50mg/kg thể trọng của động vật có vú, hoặc lượng tương đương của muối hoặc solvat được dụng của nó. Để tiêm qua đường trong cơ, liều dùng thường bằng khoảng một nửa liều dùng qua đường miệng.

Liều dùng đơn vị qua đường miệng chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1g, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 500mg, nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 250mg, nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 100mg, nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 50mg, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 10mg, hợp chất này. Liều dùng đơn vị này có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần hàng ngày, ví dụ, dưới dạng một hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang, mỗi viên này chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1g, hoặc lượng tương đương của muối hoặc solvat được dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể

được sử dụng cho bệnh nhân hoặc đối tượng bất kỳ có thể thu được hiệu quả có lợi của hợp chất theo sáng chế. Tốt nhất nếu các bệnh nhân hoặc đối tượng này là động vật có vú, ví dụ, người và động vật nuôi trong gia đình, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi dấu hiệu này. Theo một phương án, bệnh nhân hoặc đối tượng là người.

Hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách bất kỳ để đạt được mục đích dự định của nó. Ví dụ, việc sử dụng có thể là qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, đường trong màng bụng, qua chân bì, trong mũi, qua niêm mạc, trực tràng, trong âm đạo hoặc trong miệng, hoặc bằng cách xông. Liều lượng được sử dụng và đường sử dụng sẽ thay đổi, tùy theo từng trường hợp của đối tượng cụ thể, và có tính đến các yếu tố như độ tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, và trọng lượng cơ thể của người nhận, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị, kiểu điều trị đồng thời, nếu có, tần suất của việc điều trị, và tính chất của hiệu quả mong muốn.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng. Theo phương án khác, được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng và được bào chế thành viên nén, viên bao đường, viên nang, hoặc dạng lỏng dùng qua đường miệng. Theo một phương án, dạng dùng qua đường miệng chứa nhiều hạt ép đùn của hợp chất theo sáng chế.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường trực tràng, và được bào chế thành dạng thuốc đạn.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách tiêm.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua chân bì.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách xông hoặc sử dụng qua đường trong mũi hoặc qua niêm mạc.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường trong âm đạo.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 99% trọng lượng, ví dụ, chứa hợp chất này với lượng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 75% trọng lượng, ví dụ, khoảng 1%, khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, hoặc khoảng 75% trọng lượng.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế theo cách sẽ được biết rõ khi xem xét bản mô tả này, ví dụ, bằng các quy trình trộn lẫn, tạo hạt, tạo viên bao đường, hòa tan, ép đùn, hoặc đông khô nhanh thông thường. Do đó, có thể thu được các dược phẩm để sử dụng qua đường miệng bằng cách kết hợp hợp chất có hoạt tính với tá dược dạng rắn, tùy ý, nghiền hỗn hợp tạo thành và xử lý hỗn hợp của các hạt, sau khi cho thêm các chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn hoặc nếu cần, để thu được viên nén hoặc nhân của viên bao đường.

Các tá dược thích hợp bao gồm các chất độn như sacarit (ví dụ, lactoza, sucroza, manitol hoặc sorbitol), hỗn hợp xenluloza, các hợp chất canxi phosphat (ví dụ, tricanxi phosphat hoặc canxi hydrophosphat), cũng như các chất kết dính như hồ tinh bột (bằng cách sử dụng, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, hoặc tinh bột khoai tây), gelatin, tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinyl pyrrolidon. Nếu muốn, một hoặc nhiều chất gây rã có thể được thêm vào, như các tinh bột nêu trên và cả carboxymetyl-tinh bột, polyvinyl pyrrolidon được liên kết ngang, aga, hoặc axit alginic hoặc muối của nó, như natri alginat.

Các chất phụ trợ thường là chất điều chỉnh độ chảy và các chất làm trơn, ví dụ như silic oxit, bột talc, axit stearic hoặc muối của nó (ví dụ, magie stearat hoặc canxi stearat), và polyetylen glycol. Nhân của viên bao đường được tạo lớp bao thích hợp, lớp này bền với dịch dạ dày. Nhằm mục đích này, dung dịch sacarit đậm đặc có thể được sử dụng, dung dịch này có thể tùy ý chứa gồm arabic, bột talc, polyvinyl pyrrolidon, polyetylen glycol và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn và các dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp. Để tạo ra lớp bao bền với dịch dạ dày, dung dịch chứa các hỗn hợp xenluloza thích hợp như axetylxenluloza phtalat hoặc hydroxypropylmetyl-xenluloza phtalat có thể được sử dụng. Thuốc nhuộm hoặc chất

tạo màu có thể được cho thêm vào viên nén hoặc lớp bao của viên bao đường, ví dụ, để nhận biết hoặc phân biệt hỗn hợp của các liều dùng của hợp chất có hoạt tính.

Ví dụ về các dược phẩm khác có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm các viên nang lấp khí làm bằng gelatin, hoặc viên nang mềm, bịt kín làm bằng gelatin và chất dẻo hóa như glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nang lấp khí có thể chứa hợp chất ở dạng hạt, các hạt này có thể được trộn với các chất độn như lactoza, các chất kết dính như tinh bột, và/hoặc các chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy ý, các chất ổn định, hoặc ở dạng nhiều hạt được ép đùn. Trong nang mềm, tốt hơn nếu hợp chất có hoạt tính được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong các chất lỏng thích hợp, như các dầu béo hoặc parafin lỏng. Ngoài ra, các chất ổn định có thể được thêm vào.

Các dược phẩm có thể sử dụng qua đường trực tràng bao gồm, ví dụ, thuốc đạn, dạng này gồm hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính với nền thuốc đạn. Các nền thuốc đạn thích hợp bao gồm các triglyxerit tự nhiên và tổng hợp, và các hydrocacbon parafin, ngoài các chất khác. Cũng có thể sử dụng viên nang gelatin qua đường trực tràng gồm hỗn hợp của hợp chất có hoạt tính với chất nền, ví dụ như triglyxerit lỏng, polyetylen glycol, hoặc hydrocacbon parafin.

Các dạng thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch nước chứa hợp chất có hoạt tính ở dạng tan trong nước, ví dụ như muối tan trong nước, dung dịch kiềm, hoặc dung dịch axit. Theo cách khác, huyền phù chứa hợp chất có hoạt tính có thể được điều chế dưới dạng huyền phù trong dầu. Các dung môi hoặc chất dẫn thuốc ưa chất béo thích hợp dùng cho huyền phù, có thể bao gồm các dầu béo (ví dụ, dầu vừng), các este của axit béo tổng hợp (ví dụ, etyl oleat), triglyxerit, hoặc polyetylen glycol như polyetylen glycol-400 (PEG-400). Huyền phù trong nước có thể chứa một hoặc nhiều chất làm tăng độ nhớt của huyền phù này bao gồm, ví dụ, natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, và/hoặc dextran. Huyền phù có thể tùy ý chứa chất ổn định.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kit chứa hợp chất theo sáng chế (hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế) được bao gói theo cách để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng chúng để thực hành các phương pháp theo sáng chế. Theo một phương án, kit bao gồm hợp chất theo sáng chế (hoặc dược phẩm chứa hợp

chất theo sáng chế) được bao gói trong đồ chứa, như chai hoặc bình được bịt kín, có nhãn dán vào đồ chứa này hoặc được đưa vào kit để mô tả việc sử dụng hợp chất hoặc hỗn hợp để thực hành phương pháp theo sáng chế. Theo một phương án, hợp chất hoặc hỗn hợp được bao gói ở dạng liều dùng đơn vị. Kit này có thể còn bao gồm dụng cụ thích hợp để sử dụng hỗn hợp theo đường sử dụng được dự định.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng kết hợp với chất điều trị thứ hai. Chất điều trị thứ hai này khác với hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt để đạt được hiệu quả mong muốn. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai có thể được sử dụng từ một hỗn hợp hoặc hai hỗn hợp riêng biệt.

Chất điều trị thứ hai được sử dụng với lượng để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn của nó. Khoảng liều dùng hữu hiệu đối với mỗi chất điều trị thứ hai là đã biết trong lĩnh vực này, và chất điều trị thứ hai được sử dụng cho đối tượng cần điều trị trong các khoảng được thiết lập này.

Hợp chất theo sáng chế và chất điều trị thứ hai có thể được sử dụng cùng nhau dưới dạng một liều dùng đơn vị hoặc sử dụng riêng rẽ dưới dạng nhiều liều dùng đơn vị, trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước chất điều trị thứ hai hoặc ngược lại. Một hoặc nhiều liều dùng của hợp chất theo sáng chế và/hoặc một hoặc nhiều liều dùng của chất điều trị thứ hai có thể được sử dụng. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị thứ hai, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kháng bệnh ung thư.

Theo một số phương án, chất điều trị thứ hai là dược chất biểu sinh. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược chất biểu sinh" để chỉ chất điều trị hướng đích là chất điều hòa biểu sinh. Ví dụ về các chất điều hòa biểu sinh bao gồm histon lysin metyltransferaza, histon arginin metyl transferaza, histon demetylaza, histon deaxetylaza, histon axetylaza, và ADN metyltransferaza. Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vorinostat.

Theo phương án khác, các chất hóa trị liệu hoặc chất chống tăng sinh khác có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh tăng sinh và bệnh ung thư. Ví dụ về các liệu pháp và chất kháng bệnh ung thư có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm phẫu thuật, liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp

xạ trị bằng tia gama, liệu pháp xạ trị bằng chùm neutron, liệu pháp xạ trị bằng chùm electron, liệu pháp proton, liệu pháp tia phóng xạ để gần, và chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ toàn thân), liệu pháp nội tiết, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học (ví dụ, interferon, interleukin, yếu tố hoại tử khối u (tumor necrosis factor: TNF), chứng sốt cao và liệu pháp lạnh, chất làm giảm tác dụng phụ bất kỳ (ví dụ, chất chống nôn), và các dược chất hóa trị liệu đã được phê chuẩn khác bất kỳ.

Ví dụ về các hợp chất chống tăng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế aromatase; chất kháng estrogen; chất kháng androgen; chất chủ vận gonadorelin; chất ức chế topoisomerase I; chất ức chế topoisomerase II; chất có hoạt tính vi ống; chất alkyl hóa; retinoid, carotenoid, hoặc tocopherol; chất ức chế cyclooxygenase; chất ức chế MMP; chất ức chế mTOR; chất chống chuyển hóa; hợp chất platin; chất ức chế methionine aminopeptidase; bisphosphonat; kháng thể chống tăng sinh; chất ức chế heparanase; chất ức chế các đồng dạng của gen gây ung thư Ras; chất ức chế telomerase; chất ức chế proteasom; hợp chất được sử dụng trong việc điều trị các bệnh ác tính huyết học; chất ức chế Flt-3; chất ức chế Hsp90; chất ức chế protein kinase thể thoi; chất ức chế MEK; chất kháng sinh kháng khối u; nitrosoure; hợp chất hướng đích/làm giảm hoạt tính của protein hoặc lipid kinase, hợp chất hướng đích/làm giảm hoạt tính của protein hoặc lipid phosphatase, hoặc hợp chất chống tạo mạch khác bất kỳ.

Các chất ức chế aromatase làm ví dụ không giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất steroid như atamestan, exemestan, và formestan, và chất không phải steroid như aminoglutethimide, rogletimide, pyridoglutethimide, trilostan, testolactone, ketokonazole, vorozole, fadrozole, anastrozole, và letrozole.

Các chất kháng estrogen không làm giới hạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tamoxifen, fulvestrant, raloxifen, và raloxifen hydrochloride. Các chất kháng androgen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bicalutamide. Các chất chủ vận gonadorelin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abarelix, goserelin, và goserelin acetate.

Các chất ức chế topoisomerase I làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecin và các chất tương tự của nó, 9-nitrocamptothecin, và thể liên hợp camptothecin đại phân tử PNU-166148. Các chất

ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất antraxyclin như doxorubixin, daunorubixin, epirubixin, idarubixin, và nemorubixin; các chất antraquinon như mitoxantron và losoxantron; và các chất podophillotoxin, như etoposít và teniposit.

Các chất có hoạt tính vi ống bao gồm các hợp chất ổn định vi ống, các hợp chất làm mất ổn định vi ống, và các chất ức chế polyme hóa vi hạt ống bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất taxan như paclitaxel và docetaxel; các chất vinca alkaloít như vinblastin, vinblastin sulfat, vincristin, và vincristin sulfat, và vinorelbin; các chất discodermolit; cochixin và epothilon và các dẫn xuất của chúng.

Các chất alkyl hóa làm ví dụ không giới hạn bao gồm xyclophosphamít, ifosfamít, melphalan, và nitrosoure, như carmustin và lomustin.

Các chất ức chế xyclooxygenaza làm ví dụ không giới hạn bao gồm các chất ức chế Cox-2, axit 2-arylaminophenylacetic được thế alkyl ở vị trí 5 và các dẫn xuất như celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, hoặc axit 5-alkyl-2-arylaminophenylaxetic như lumiracoxib.

Các chất ức chế cơ chất kim loại-proteinaza ("matrix metalloproteinase inhibitor: chất ức chế MMP") bao gồm các chất ức chế chất bắt chước peptit collagen và chất không phải chất bắt chước peptit collagen, dẫn xuất tetraxyclin, batimastat, marimastat, prinomastat, metastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B, và AAJ996.

Các chất ức chế mTOR làm ví dụ không giới hạn bao gồm các hợp chất có tác dụng ức chế đích rapamycin (mTOR) của động vật có vú và có hoạt tính chống tăng sinh như sirolimus, everolimus, CCI-779, và ABT578.

Các chất chống chuyển hóa làm ví dụ không giới hạn bao gồm 5-flouraxil (5-FU), capexitabin, gemxitabin, các hợp chất khử metyl hóa ADN, như 5-azaxytidin và dexitabin, metotrexat và edatrexat, và các chất đối kháng axit folic, như pemetrexed.

Các hợp chất platin làm ví dụ không giới hạn bao gồm carboplatin, cis-platin, cisplatin, và oxaliplatin.

Các chất ức chế methionin aminopeptidaza làm ví dụ không giới hạn bao gồm bengamít hoặc dẫn xuất của nó và PPI-2458.

Các hợp chất bisphosphonat làm ví dụ không giới hạn bao gồm axit etridonic,

axit clodronic, axit tiludronic, axit pamidronic, axit alendronic, axit ibandronic, axit risedronic, và axit zoledronic.

Các kháng sinh chống tăng sinh làm ví dụ không giới hạn bao gồm trastuzumab, trastuzumab-DM1, cetuximab, bevacizumab, rituximab, PR064553, và 2C4. Thuật ngữ "kháng thể" có nghĩa là bao gồm các kháng thể đơn dòng nguyên vẹn, kháng thể đa dòng, kháng thể đa giá được tạo ra từ ít nhất hai kháng thể nguyên vẹn, và các đoạn kháng thể, miễn là chúng có hoạt tính sinh học mong muốn.

Các chất ức chế heparanaza làm ví dụ không giới hạn bao gồm các hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế sự thoái biến heparin sulfat, như PI-88 và OGT2115.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất ức chế các đồng dạng của gen gây ung thư Ras" như H-Ras, K-Ras, hoặc N-Ras, để chỉ hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của gen gây ung thư Ras, ví dụ, chất ức chế farnesyl transferaza, như L-744832, DK8G557, tipifarnib, và lonafarnib.

Các chất ức chế telomerasza làm ví dụ không giới hạn bao gồm các hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của telomerasza, như các hợp chất có tác dụng ức chế thụ thể telomerasza, như telomestatin.

Các chất ức chế proteasom làm ví dụ không giới hạn bao gồm các hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của proteasom bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bortezomid.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "các hợp chất được sử dụng trong việc điều trị bệnh ác tính huyết học" bao gồm các chất ức chế tyrosin kinaza tương tự FMS là các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể tyrosin kinaza tương tự FMS (Flt-3R); interferon, I- β -D-arabinofuransylxytosin (ara-c), và bisulfan; và các chất ức chế ALK, là các hợp chất có tác dụng hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế kinaza của u lymphô thoái biến.

Các chất ức chế Flt-3 làm ví dụ không giới hạn bao gồm PKC412, midostaurin, dẫn xuất staurosporin, SU11248, và MLN518.

Các chất ức chế HSP90 làm ví dụ không giới hạn bao gồm các hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính ATPaza nội tại của HSP90; hoặc làm thoái biến, hướng đích, làm giảm hoặc ức chế các protein cơ chất HSP90 bằng con đường

ubiquitin proteasom. Các hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính ATPaza nội tại của HSP90 là các hợp chất, protein, hoặc kháng thể đặc biệt có tác dụng ức chế hoạt tính ATPaza của HSP90, như 17-allylamino,17-demetoxygeldanamycin (17AAG), dẫn xuất geldanamycin; các hợp chất liên quan đến geldanamycin khác; các chất ức chế radixicol và HDAC.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "hợp chất hướng đích/làm giảm hoạt tính của protein hoặc lipid kinaza; hoặc hoạt tính của protein hoặc lipid phosphatase; hoặc hợp chất chống tạo mạch khác bất kỳ" bao gồm chất ức chế protein tyrosin kinaza và/hoặc serin và/hoặc threonin kinaza hoặc lipid kinaza, như a) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor-receptor: PDGFR), như hợp chất có tác dụng hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của PDGFR, như dẫn xuất N-phenyl-2-pyrimidin-amin, như imatinib, SU101, SU6668, và GFB-111; b) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-receptor: FGFR); c) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố sinh trưởng tương tự insulin I (insulin-like growth factor receptor I: IGF-IR), như hợp chất có tác dụng hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của IGF-IR; d) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của họ thụ thể Trk tyrosin kinaza, hoặc chất ức chế ephrin B4; e) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của họ thụ thể Axl tyrosin kinaza ; f) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể Ret tyrosin kinaza; g) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể Kit/SCFR tyrosin kinaza, như imatinib; h) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể c-Kit tyrosin kinaza, như imatinib; i) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên của họ c-Abl, các sản phẩm dung hợp gen của chúng (ví dụ, Bcr-Abl kinaza) và các thể đột biến như dẫn xuất N-phenyl-2-pyrimidin-amin, như imatinib hoặc nilotinib; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; hoặc dasatinib; j) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên của họ protein kinaza C (PKC) và họ Raf của serin/threonin kinaza, các thành viên của họ MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, và Ras/MAPK, và/hoặc các thành viên của họ kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), như dẫn xuất staurosporin được liệt kê trong Bảng

độc quyền sáng chế Mỹ số 5.093.330, như midostaurin; ví dụ về các hợp chất khác bao gồm UCN-01, safinol, BAY 43-9006, bryostatin 1, perifosin; ilmofofin; RO 318220 và RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; hợp chất isochinolin; chất ức chế farnesyl transferaza; PD184352 hoặc QAN697, hoặc AT7519; k) hợp chất hướng đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của protein-tyrosin kinaza, như imatinib mesylat hoặc tyrphostin, như Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; chất đồng phân đối ảnh Tyrphostin B44 (+); Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 và este adamantyl của axit adaphostin (4-[(2,5-dihydroxyphenyl)methyl]amino}-benzoic; NSC 680410, adaphostin); l) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của họ yếu tố sinh trưởng biểu bì của các thụ thể tyrosin kinaza (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 dưới dạng homo- hoặc heterodime) và các thể đột biến của chúng, như CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, các kháng thể E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 và E7.6.3, và các dẫn xuất 7H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin; và m) hợp chất hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể c-Met.

Các hợp chất làm ví dụ có tác dụng hướng đích, làm giảm, hoặc ức chế hoạt tính của protein hoặc lipid phosphataza bao gồm các chất ức chế phosphataza 1, phosphataza 2A, hoặc CDC25, như axit okadaic hoặc dẫn xuất của nó.

Các hợp chất chống tạo mạch khác bao gồm các hợp chất có cơ chế khác đối với hoạt tính chúng không liên quan đến sự ức chế protein hoặc lipid kinaza, ví dụ, thalidomit và TNP-470.

Các hợp chất hóa trị liệu làm ví dụ không giới hạn bổ sung, một hoặc nhiều hợp chất trong số chúng có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, bao gồm: daunorubixin, adriamycin, Ara-C, VP-16, teniposit, mitoxantron, idarubixin, carboplatin, PKC412, 6-mercaptopurin (6-MP), fludarabin phosphat, octreotit, SOM230, FTY720, 6-thioguanin, cladribin, 6-mercaptopurin, pentostatin, hydroxyure, dẫn xuất 2-hydroxy-1H-isoindol-1,3-dion, 1-(4-cloanilino)-4-(4-pyridylmetyl)phtalazin hoặc muối được dùng của nó, 1-(4-cloanilino)-4-(4-pyridylmetyl)phtalazin succinat, angiostatin, endostatin, amit của axit anthranilic, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668,

bevacizumab, rhuMAb, rhuFab, macugon; các chất ức chế FLT-4, chất ức chế FLT-3, kháng thể VEGFR-2 IgGI, RPI 4610, bevacizumab, porfime natri, anecortav, triamxinolon, hydrocortison, 11-a-epihydrocortisol, cortex olon, 17a-hydroxyprogesteron, corticosteron, desoxycorticosteron, testosteron, estron, dexametason, floxinolon, alkaloit thực vật, hợp chất hormon và/hoặc chất đối kháng, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, như lymphokin hoặc interferon, oligonucleotit đôi nghĩa hoặc dẫn xuất oligonucleotit, shRNA, và siRNA.

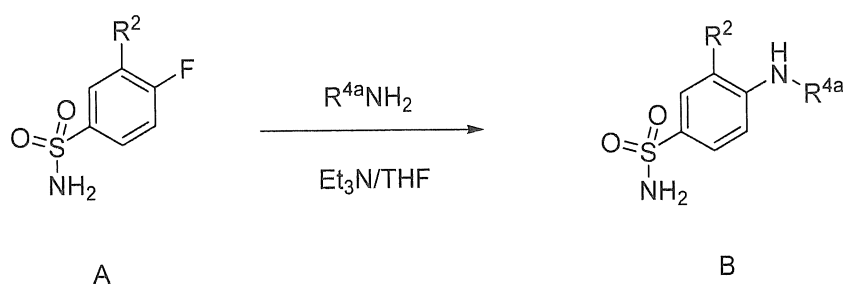
Các ví dụ khác về chất điều trị thứ hai, một hoặc nhiều chất trong số chúng cũng có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất để điều trị bệnh Alzheimer, như donepezil và rivastigmin; chất để điều trị bệnh Parkinson, như L-DOPA/carbidopa, entacapon, ropinrol, pramipexol, bromocriptin, pergolit, trihexephendyl, và amantadin; chất để điều trị bệnh xơ cứng rải rác (multiple sclerosis: MS) như beta interferon (ví dụ, AVONEX® và REBIF®), glatirame axetat, và mitoxantron; chất để điều trị bệnh hen, như albuterol và montelukast; chất để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, như zyprexa, risperdal, seroquel, và haloperidol; chất kháng viêm, như corticosteroid, chất chặn TNF, IL-1 RA, azathioprin, xyclophosphamit, và sulfasalazin; chất điều biến miễn dịch, bao gồm các chất ức chế miễn dịch, như xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, xyclophosphamit, azathioprin, và sulfasalazin; yếu tố dinh dưỡng thần kinh, như chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế MAO, interferon, chất chống co giật, chất chặn kênh ion, riluzol, hoặc chất kháng bệnh Parkinson; chất để điều trị bệnh tim mạch, như chất chặn beta, chất ức chế ACE, chất lợi tiểu, nitrat, chất chặn kênh canxi, hoặc statin; chất để điều trị bệnh gan, như corticosteroid, cholestyramin, interferon, và chất kháng virus; chất để điều trị các rối loạn về máu, như corticosteroid, chất kháng bệnh bạch cầu, hoặc yếu tố sinh trưởng; hoặc chất để điều trị các rối loạn suy giảm miễn dịch, như gama globulin.

Các chất có hoạt tính điều trị thứ hai nêu trên, một hoặc nhiều chất trong số chúng có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, được điều chế và sử dụng như được mô tả trong lĩnh vực này.

Phương pháp tổng hợp chung các hợp chất

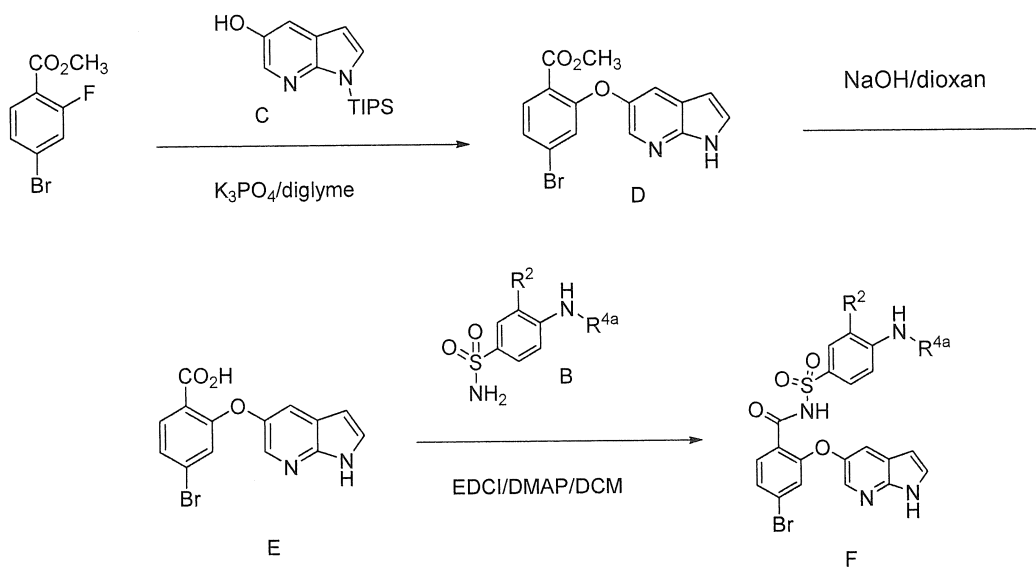
Các hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa vào phần mô tả này, hoặc bằng các phương pháp minh họa được thể hiện trong các sơ đồ chung dưới đây. Trong các sơ đồ chung, R^2 và R^{4a} được định nghĩa như trong công thức I, và Y được định nghĩa như trong công thức II.

Sơ đồ chung 1



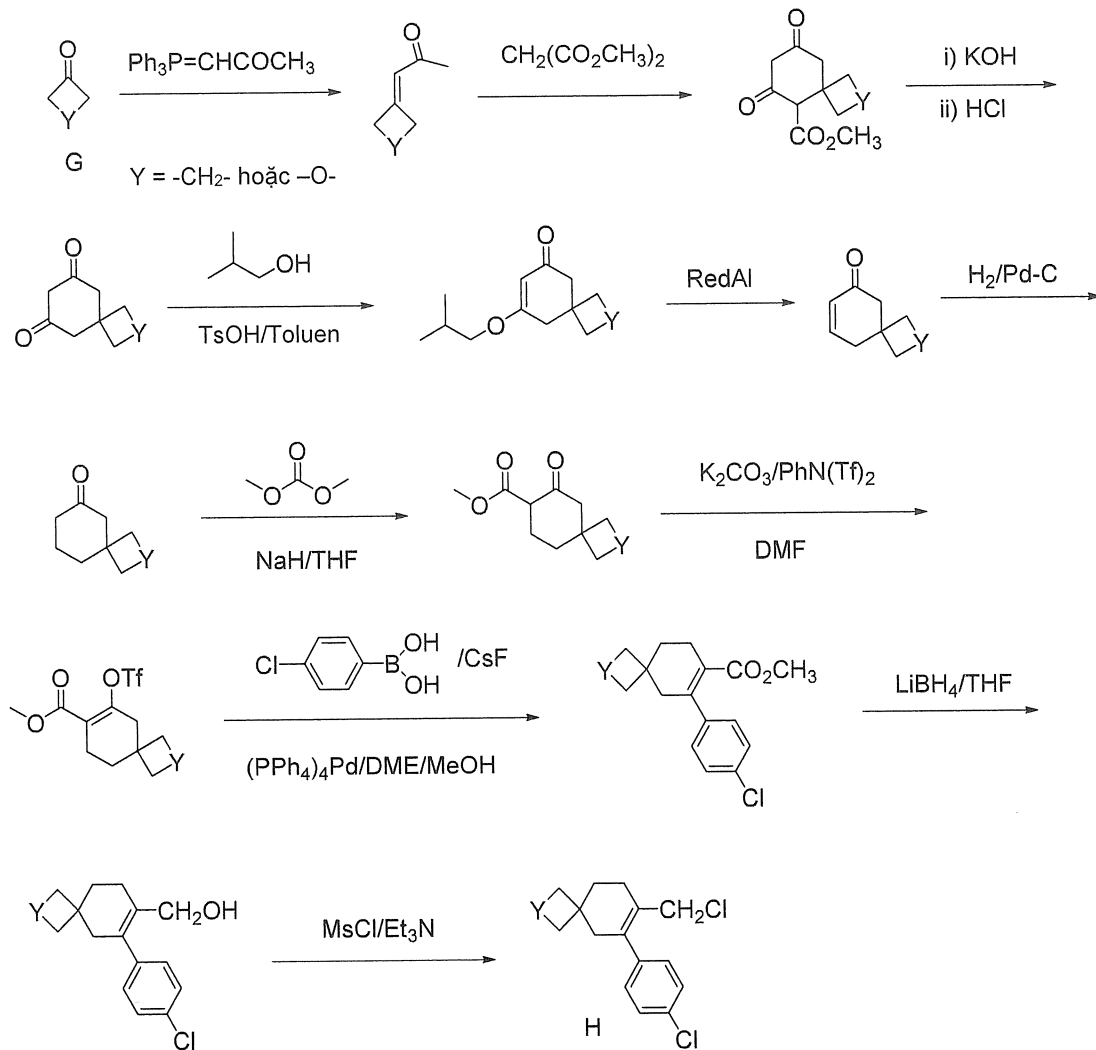
Theo sơ đồ chung 1, hợp chất có công thức A được cho phản ứng với $R^{4a}NH_2$ với sự có mặt của bazơ, ví dụ, triethylamin, để thu được hợp chất có công thức B.

Sơ đồ chung 2



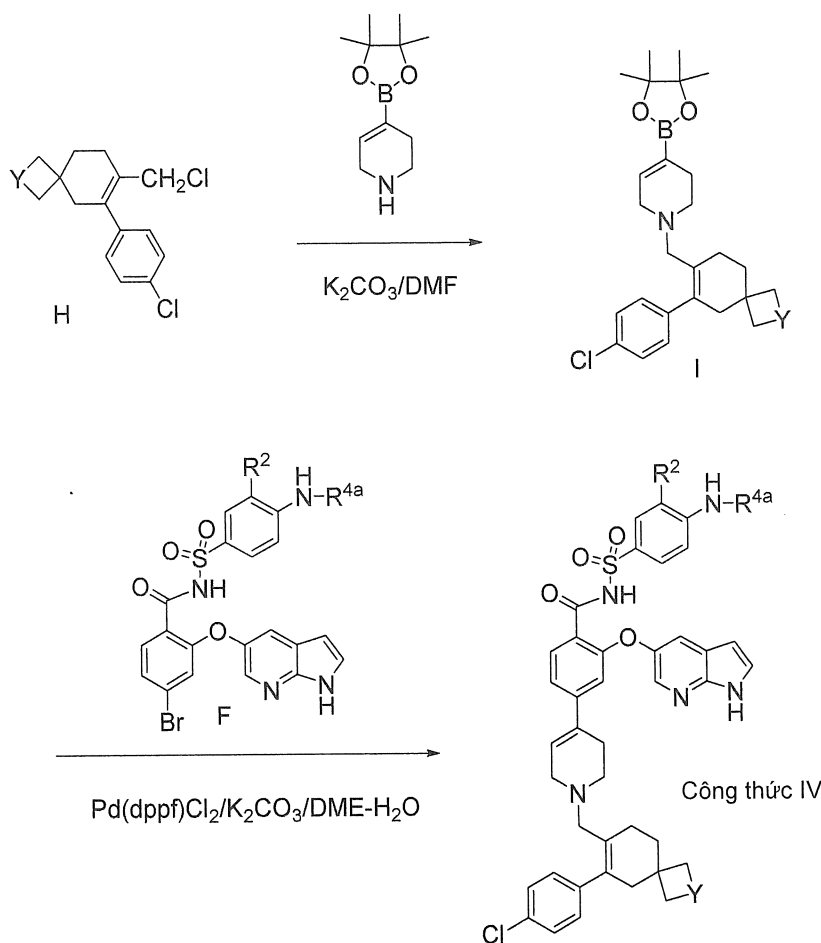
Theo sơ đồ chung 2, hợp chất methyl 4-bromo-2-fluorobenzoate được cho phản ứng với hợp chất có công thức C để thu được hợp chất có công thức D, và este của hợp chất có công thức D được thủy phân để thu được hợp chất E. Hợp chất E được kết hợp với hợp chất có công thức B từ Sơ đồ chung 1 để thu được hợp chất có công thức F.

Sơ đồ chung 3



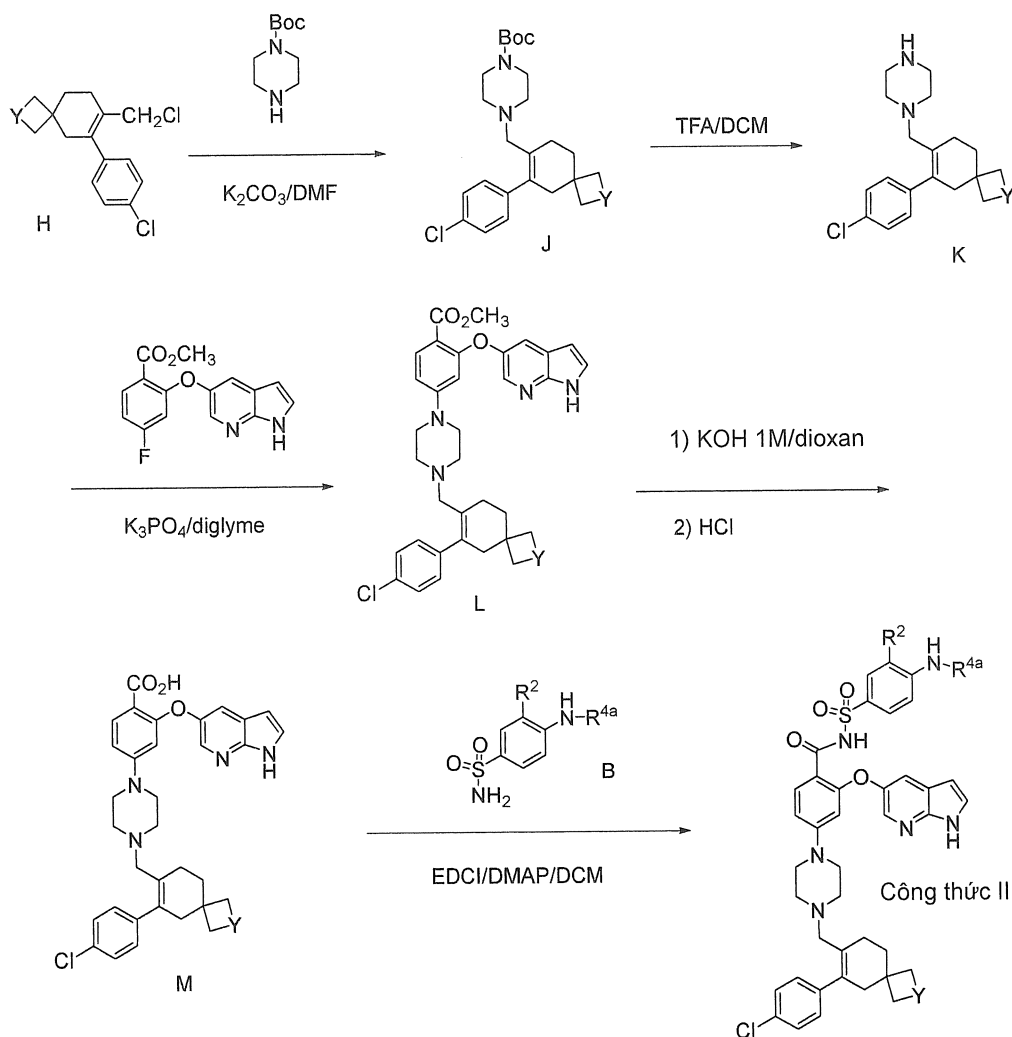
Theo sơ đồ chung 3, hợp chất có công thức G được biến đổi thành hợp chất có công thức H.

Sơ đồ chung 4



Theo sơ đồ chung 4, hợp chất có công thức H từ Sơ đồ chung 3 được cho phản ứng với hợp chất 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin để thu được hợp chất có công thức I. Hợp chất có công thức I được kết hợp với hợp chất có công thức F từ Sơ đồ chung 2 để thu được hợp chất có công thức IV.

Sơ đồ chung 5



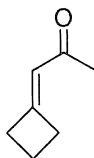
Theo sơ đồ chung 5, hợp chất có công thức H thu được từ Sơ đồ chung 3 được cho phản ứng với hợp chất piperidin được bảo vệ bởi nhóm Boc để thu được hợp chất có công thức J, và nhóm Boc được loại bỏ để thu được hợp chất có công thức K. Hợp chất có công thức K được cho phản ứng với hợp chất methyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-flobenzoat để thu được hợp chất có công thức L, và este của hợp chất có công thức L được thủy phân để thu được hợp chất có công thức M. Hợp chất có công thức M được kết hợp với hợp chất có công thức B thu được từ Sơ đồ chung 1 để thu được hợp chất có công thức II.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

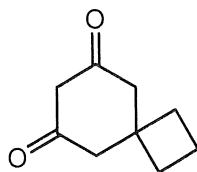
Các hợp chất trung gian tổng hợp

Hợp chất trung gian 1: tổng hợp hợp chất 1-xyclobutylidenpropan-2-on



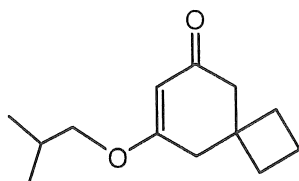
Dung dịch chứa hợp chất xyclobutanon (5,0g, 71,4mmol) trong toluen (200ml) được cho thêm 1-(triphenylphosphoranylidene)-2-propanon (22,7g, 71,4mmol) và hỗn hợp này được đun hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan theo tỷ lệ 1/10-1/5) để thu được hợp chất 1-xyclobutylidenpropan-2-on (5,0g) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,95-5,93 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 2: tổng hợp hợp chất spiro[3.5]nonan-6,8-dion



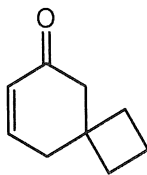
Dung dịch chứa hợp chất 1-xyclobutylidenpropan-2-on (23,1g, 0,21mol) và methyl malonat (30,3g, 0,23mol) trong metanol (150ml) được cho thêm natri metoxit (41,4g, 30% trong metanol). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong môi trường N_2 trong 4 giờ và được cô đặc. Phần cặn tạo thành được thủy phân trong kali hydroxit 2N (200ml) ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (100ml), sau đó được chuẩn độ đến độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 5 bằng hydroclorua 1N. Dung dịch tạo thành được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 5 giờ và được chiết bằng etyl axetat (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat và cô đặc để thu được hợp chất spiro[3.5]nonan-6,8-dion (19,8g, 62,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,72 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 3: 8-isobutoxyspiro[3.5]non-7-en-6-on



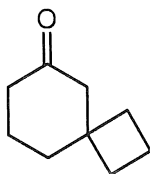
Dung dịch chứa hợp chất spiro[3.5]nonan-6,8-dion (19,8g, 0,13mol) trong toluen (150ml) được cho thêm axit 4-toluensulfonic (248mg, 0,0013mol) và rượu isobutylic (14,5g, 0,2mol). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu và nước được loại bỏ bằng cách chưng cất đồng sôi. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/10-1/3) để thu được hợp chất 8-isobutoxyspiro[3.5]non-7-en-6-on (25,0g, 92,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31 (s, 1H), 3,59 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 6H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Hợp chất trung gian 4: tổng hợp hợp chất spiro[3.5]non-7-en-6-on



Dung dịch chứa hợp chất 8-isobutoxyspiro[3.5]non-7-en-6-on (25,0g, 0,12mol) trong toluen (100ml) được cho thêm nhỏ giọt Red-Al® (40ml, 70% trong toluen, 0,18mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C trong 4 giờ, sau đó được tôi bằng hydroclorua 1N. Hỗn hợp này được lọc và phần nước lọc được cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/10) để thu được hợp chất spiro[3.5]non-7-en-6-on (9,0g, 55%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

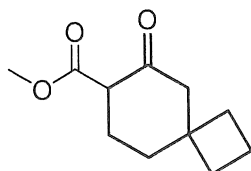
Hợp chất trung gian 5: tổng hợp hợp chất spiro[3.5]nonan-6-on



Hợp chất spiro[3.5]non-7-en-6-on (9,0g) được hydro hóa trong môi trường H_2 ở áp suất 1 atm (101,3kPa) được xúc tác bằng 10% Pd/C (1,0g) trong metanol (80ml)

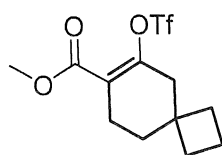
trong 5,5 giờ. Pd/C được loại bỏ bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc để thu được hợp chất spiro[3.5]nonan-6-on (8,8g, 96,4%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (s, 2H), 2,23 – 2,20 (m, 2H), 1,89 – 1,75 (m, 10H).

Hợp chất trung gian 6: tổng hợp hợp chất methyl 6-oxospiro[3.5]nonan-7-carboxylat



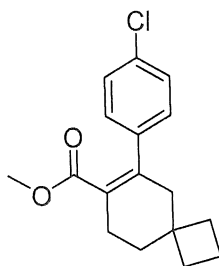
Huyền phù chứa natri hydrua (5,1g, 0,13mol) trong tetrahydrofuran (150ml) được cho thêm methyl cacbonat (28,7g, 0,32mol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cho thêm spiro[3.5]nonan-6-on trong tetrahydrofuran (30ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô đặc. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất methyl 6-oxospiro[3.5]nonan-7-carboxylat (4,0g, 32%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian 7: tổng hợp hợp chất methyl 6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)spiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat



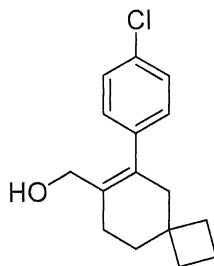
Dung dịch chứa hợp chất methyl 6-oxospiro[3.5]nonan-7-carboxylat (4,0g, 0,02mol) trong tetrahydrofuran (25ml) được cho thêm kali cacbonat (5,6g, 0,04mol) và *N,N*-bis(triflometylsulfonyl)anilin (7,9g, 0,022mol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat và được cô đặc. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/50-1/10) để thu được hợp chất methyl 6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)spiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (5,0g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian 8: tổng hợp hợp chất methyl 6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat



Hỗn hợp của methyl 6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)spiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (5,0g, 0,015mol), axit 4-clophenyl boronic (2,58g, 0,017mol), CsF (4,63g, 0,03mol) và Pd(PPh₃)₄ (173mg, 0,15mol) trong 1,2-dimetoxy-etan (30ml) và metanol (15ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong môi trường N₂ trong 2 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/10) để thu được hợp chất methyl 6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (4,0g, 92%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 2,3(2,3 hoặc 6,3?) Hz, 2H), 2,02 – 1,80 (m, 6H), 1,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

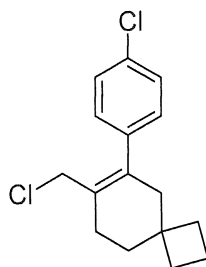
Hợp chất trung gian 9: tổng hợp hợp chất (6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metanol



Dung dịch methyl 6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (4,0g, 0,014mol) trong tetrahydrofuran (20ml) được cho thêm dung dịch chứa LiBH₄ (910mg, 0,042mol) trong tetrahydrofuran (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được tôi bằng dung dịch hydroclorua 1N và chiết bằng etyl axetat (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và được cô đặc. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/10-1/3) để thu được hợp chất (6-

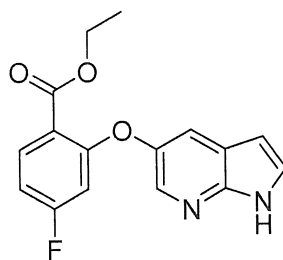
(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metanol (3,0g, 81,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 2,01 – 1,77 (m, 8H), 1,74 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 10: tổng hợp hợp chất 7-(clometyl)-6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en



Dung dịch chứa hợp chất (6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metanol (3,5g, 0,013mol) và trimetylamin (2,7g, 0,026mol) trong diclometan (20ml) được cho thêm nhỏ giọt metylsulfonyl clorua (3,0g, 0,026mol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất 7-(clometyl)-6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en (2,75g, 75,5%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 4H), 1,97 – 1,78 (m, 6H), 1,74 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

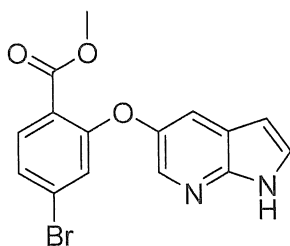
Hợp chất trung gian 11: tổng hợp hợp chất etyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-flobenzoat



Hỗn hợp của 1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol (2,2g), etyl 2,4-diflobenzoat (1,96g), và K_3PO_4 (2,14g) trong diglyme (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (100ml), và rửa bằng nước, nước muối, và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (etyl axetat/hexan theo tỷ lệ 1/3) để thu được hợp chất etyl 2-

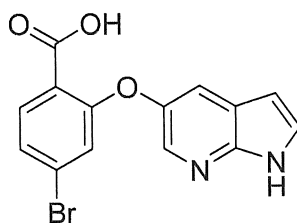
((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-flobenzoat (1,9g) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 – 10,08 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,8, 6,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 3,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,84 (ddd, $J = 8,8, 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 10,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 12: tổng hợp hợp chất metyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoat



Hỗn hợp của 1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol (1,91g), metyl 4-bromo-2-flobenzoat (1,70g), và K_3PO_4 (1,86g) trong diglyme (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (100ml), và rửa bằng nước, nước muối, và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (etyl axetat/hexan theo tỷ lệ 1/3) để thu được hợp chất metyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoat (1,8g) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,28 (s, 1H), 8,18 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,40-6,96 (m, 2H), 6,96 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

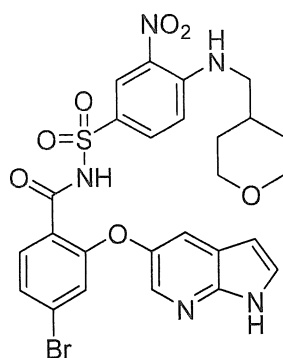
Hợp chất trung gian 13: tổng hợp axit 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoic



Dung dịch chứa hợp chất metyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoat (300mg, 0,867mmol) trong dioxan (10ml) được cho thêm NaOH 1N (2,2ml, 2,2mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước

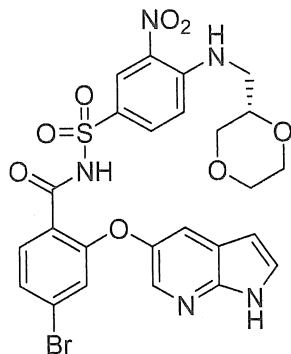
muối, và làm khô bằng MgSO_4 khan. Làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được axit 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoic dạng thô là dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 14: tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit



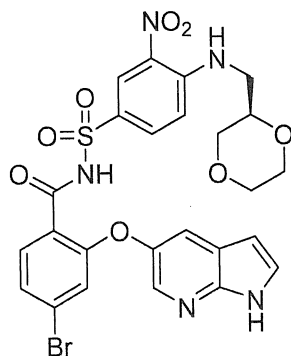
Dung dịch chứa axit 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzoic (100mg, 0,3mmol) trong DCM (10ml) được cho thêm 3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)benzensulfonamit (95mg, 0,3mmol), DMAP (55mg, 0,45mmol) và EDCI (115mg, 0,6mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5) để thu được hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit dưới dạng dầu màu vàng (80mg). MS m/z 630 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 15: tổng hợp hợp chất (S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H), 8,59 – 8,52 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 1H), 3,83 – 3,37 (m, 2H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 3,37 – 3,01 (m, 3H).

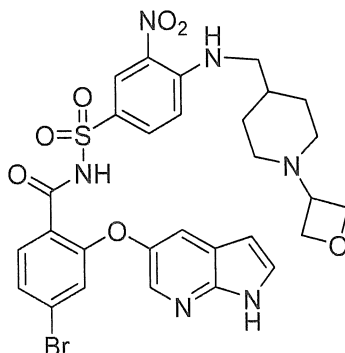
Hợp chất trung gian 16: tổng hợp hợp chất (*R*)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H), 8,59 – 8,52 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 1H), 3,83 – 3,37 (m, 2H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 3,37 – 3,01 (m,

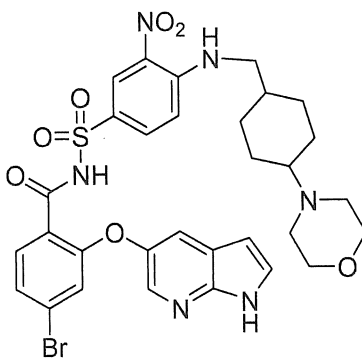
3H).

Hợp chất trung gian 17: tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid



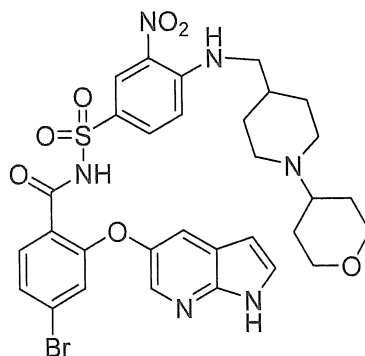
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). MS m/z 685 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 18: tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-((4-(((4-morpholinocyclohexyl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamid



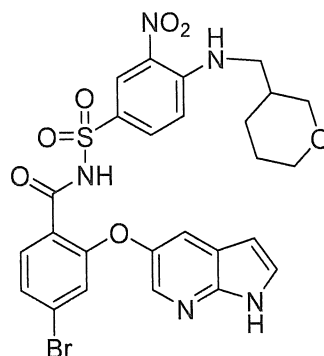
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). MS m/z 713 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 19: tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl)metyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid



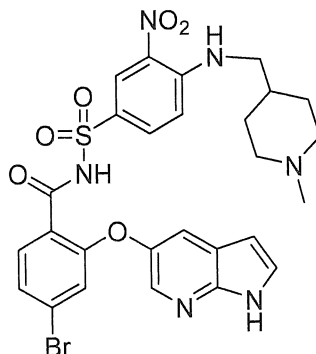
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). MS m/z 713 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 20: tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-(((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit.



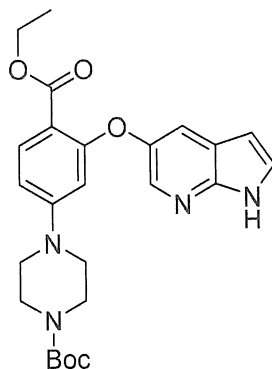
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). MS m/z 630 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 21: tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromo-N-(((4-(((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit



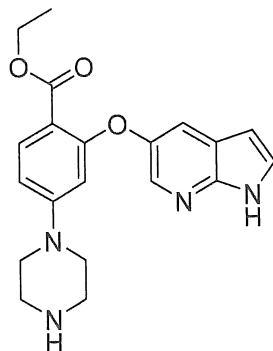
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất trung gian 14, và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (DCM/MeOH theo tỷ lệ 95/5). MS m/z 643 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 23: tổng hợp hợp chất tert-butyl-4-(3-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(etoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat



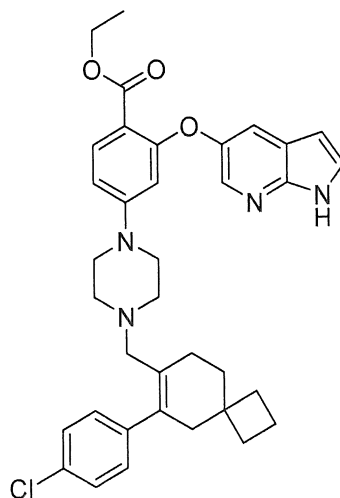
Hỗn hợp của ethyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-flobenzoat (2,1g, 7mmol), *N*-Boc-piperazin (2,61g, 0,014mol) và dikali hydrophosphat (2,44g, 0,014mol) trong dimetyl sulfoxit được gia nhiệt đến nhiệt độ 135°C qua đêm. Nước được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat (50ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất tert-butyl 4-(3-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(etoxycarbonyl) phenyl) piperazin-1-carboxylat (2,4g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,42 (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 3,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,55 – 3,50 (m, 4H), 3,21 – 3,17 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 24: tổng hợp hợp chất ethyl 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat



Cho axit trifloaxetic (6ml) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(3-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(etoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat (2,1g) trong diclometan (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hợp chất ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat dạng thô (2,5g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

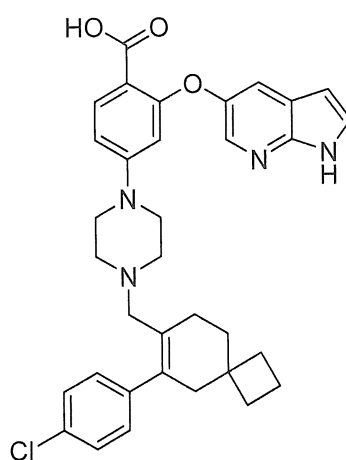
Hợp chất trung gian 25: tổng hợp hợp chất ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoat



Dung dịch chứa hợp chất 7-(clometyl)-6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en (851mg, 3mmol) trong N,N-dimetyl formamit (10ml) được cho thêm kali cacbonat (1,26g, 9mmol), kali iodua (100mg, 0,6mmol) và ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat (1,53g, 3,3mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng ethyl axetat (50ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/5-1/1) để thu được hợp chất ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-

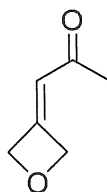
clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl) piperazin-1-yl)benzoat (1,3g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,62 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 8H), 1,98 – 1,72 (m, 6H), 1,68 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 26: tổng hợp axit 2-((1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic



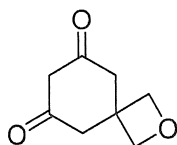
Dung dịch chứa etyl 2-((1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoat (1,3g, 2,1mmol) và kali hydroxit 2N (12ml, 0,042mol) trong dioxan (15ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch hydroclorua 1N đến độ pH = 7 và được chiết bằng etyl axetat (50ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, và cô đặc để thu được axit 2-((1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (1,1g, 88,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,63 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 3,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,17 – 3,10 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 6H), 1,98 – 1,72 (m, 6H), 1,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 27: tổng hợp hợp chất 1-(oxetan-3-yliden)propan-2-on



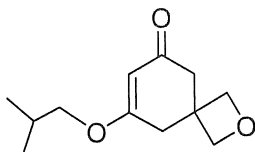
Dung dịch chứa hợp chất oxetan-3-on (20,6g, 0,28mol) trong DCM (300ml) được cho thêm 1-(triphenylphosphoranylidene)propan-2-on (98,6g, 0,31mol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM được loại bỏ dưới áp suất giảm cho đến khi chất rắn kết tủa. Chất rắn này được loại bỏ bằng cách lọc và phần nước lọc được cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/heptan theo tỷ lệ 1/5~1/3) để thu được hợp chất 1-(oxetan-3-yliden)propan-2-on (23,3g, 74,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 28: tổng hợp hợp chất 2-oxaspiro[3.5]nonan-6,8-dion



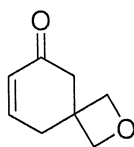
Dung dịch chứa hợp chất 1-(oxetan-3-yliden)propan-2-on (23,3g, 0,21mol) và methyl malonat (30,2g, 0,23mol) trong metanol (150ml) được cho thêm natri metoxit (41,3g, dung dịch MeOH 30%). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong môi trường N₂ trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất methyl 6-hydroxy-8-oxo-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-5-carboxylat, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Dung dịch nước chứa KOH (2 mol/l, 200ml) được cho thêm methyl 6-hydroxy-8-oxo-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-5-carboxylat. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat (150ml x 3 lần). Lớp nước được điều chỉnh để độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 5 bằng hydroclorua 1N và được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Nước được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất 2-oxaspiro[3.5]nonan-6,8-dion (2,5g, 77,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 29: tổng hợp hợp chất 8-isobutoxy-2-oxaspiro[3.5]non-7-en-6-on



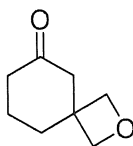
Dung dịch chứa hợp chất 2-oxaspiro[3.5]nonan-6,8-dion (25g, 0,16mol) trong toluen (150ml) được cho thêm TsOH (238mg, 0,0016mol) và rượu isobutylic (18g, 0,24mol). Phản ứng kết thúc sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/5~1/3) để thu được hợp chất 8-isobutoxy-2-oxaspiro[3.5]non-7-en-6-on (6g, 43%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,34 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Hợp chất trung gian 30: tổng hợp hợp chất 2-oxaspiro[3.5]non-7-en-6-on



Dung dịch chứa hợp chất 8-isobutoxy-2-oxaspiro[3.5]non-7-en-6-on (14,7g, 0,07mol) trong toluen (100ml) được cho thêm nhỏ giọt Red-Al[®] (40,4g, 70% trong toluen). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 45°C trong 2 giờ và được sôi bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/10~1/5) để thu được hợp chất 2-oxaspiro[3.5]non-7-en-6-on (8,8g, 91%) dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

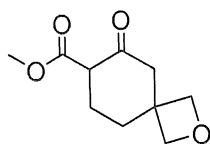
Hợp chất trung gian 31: tổng hợp hợp chất 2-oxaspiro[3.5]nonan-6-on



Dung dịch chứa hợp chất 2-oxaspiro[3.5]non-7-en-6-on (8,8g) trong tetrahydrofuran (80ml) được cho thêm Pd/C (1g). Hỗn hợp này được hydro hóa trong

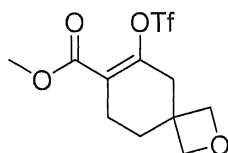
môi trường H_2 ở áp suất 1 atm (101,3kPa) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, Pd/C được loại bỏ bằng cách lọc và dung dịch được cô đặc để thu được hợp chất 2-oxaspiro[3.5]nonan-6-on (8,0g, 89,6%) dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 32: tổng hợp hợp chất methyl 6-oxo-2-oxaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat



Huyền phù chứa natri hydrua (4,6g, 0,11mol) trong tetrahydrofuran (150ml) trong môi trường N_2 được cho thêm nhỏ giọt methyl cacbonat (25,7g, 0,28mol). Sau khi cho thêm nhỏ giọt xong, hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. Dung dịch chứa 2-oxaspiro[3.5]nonan-6-on (11,2g, 0,057mol) trong tetrahydrofuran (30ml) được thêm vào sau đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ và được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, và chiết bằng ethyl axetat (100ml x 3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, cô đặc dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất methyl 6-oxo-2-oxaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat (4,5g, 69%) dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

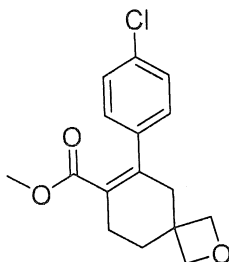
Hợp chất trung gian 33: tổng hợp hợp chất methyl 6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat



Huyền phù chứa hợp chất methyl 6-oxo-2-oxaspiro[3.5]nonan-7-carboxylat (4,5g, 0,02mol) và kali cacbonat (6,3g, 0,046mol) trong DMF (30ml) được cho thêm *N,N*-bis(triflometylsulfonyl)anilin (8,9g, 0,025mol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng nước, và được chiết bằng ethyl axetat (100ml x 3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (ethyl

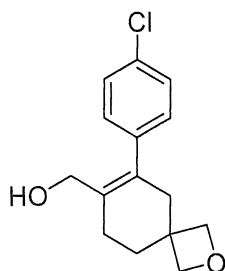
axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/10~1/3) để thu được hợp chất methyl 6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (6,6g, 86%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 34: tổng hợp hợp chất methyl 6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất methyl 6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (6,6g, 0,02mol) trong 1,2-dimetoxy-etan (30ml) và metanol (10ml) được cho thêm axit 4-clo-phenyl boronic (3,13g, 0,02mol), CsF (6,08g, 0,04mol) và Pd(PPh₃)₄ (231mg, 0,2mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong môi trường N₂ trong 30 phút. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/5-1/3) để thu được hợp chất methyl 6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (5,1g, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,33 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,07 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 4,54 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 4,48 (d, *J*=5,6Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,74-2,70(m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,04 (t, *J*=6,4Hz, 2H).

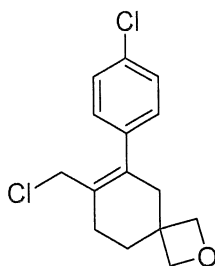
Hợp chất trung gian 35: tổng hợp hợp chất (6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất methyl 6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-carboxylat (2,1g, 0,0072mol) trong tetrahydrofuran (20ml) được cho thêm nhỏ giọt

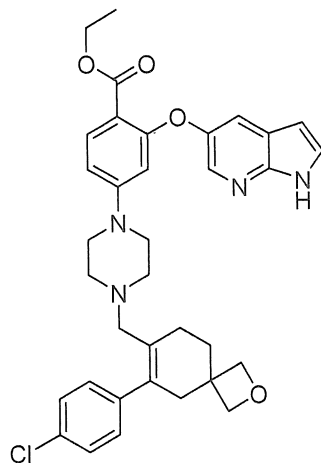
LiBH₄ (475mg, 0,022mol) trong tetrahydrofuran (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được tôi bằng dung dịch HCl 1N, và chiết bằng etyl axetat (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/5-1/1) để thu được hợp chất (6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metanol (1,5g, 78,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,34 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,07 (d, 2H, *J*=8,4Hz), 4,54 (d, 2H, *J*=6,0Hz), 4,46 (d, 2H, *J*=5,6Hz), 3,93 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,03 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz).

Hợp chất trung gian 36: tổng hợp hợp chất 7-(clometyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en



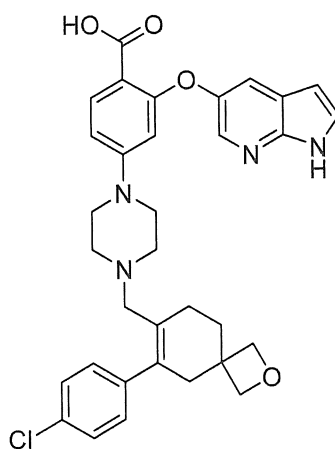
Dung dịch chứa hợp chất (6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metanol (1,5g, 5,7mmol) và triethylamin (836mg, 8,6mmol) trong diclometan (15ml) được cho thêm metylsulfonyl clorua (980mg, 8,6mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất 7-(clometyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en (1,4g, 87,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,35 (d, 2H, *J*=8,4Hz), 7,16 (d, 2H, *J*=8,4Hz), 4,53 (d, 2H, *J*=6,0Hz), 4,45 (d, 2H, *J*=5,6Hz), 3,86 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,03 (t, 2H, *J*=6,4Hz).

Hợp chất trung gian 37: tổng hợp hợp chất etyl 2-((1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat



Dung dịch chứa hợp chất ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat (382mg, 0,82mmol) trong DMF (10ml) được cho thêm 7-(clometyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en (200mg, 0,75mmol), kali cacbonat (310mg, 2,25mmol), DIPEA (290mg, 2,25mmol) và kali iodua (24,9mg, 0,15mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (50ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ theo tỷ lệ 1/5-1/1) để thu được hợp chất ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat (370mg, 80,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/z 613 $[M+H]^+$.

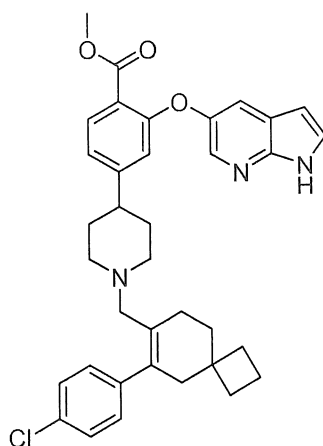
Hợp chất trung gian 38: tổng hợp axit 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic



Dung dịch chứa hợp chất ethyl 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat (370mg,

0,6mmol) trong dioxan (10ml) được cho thêm kali hydroxit 2N (6ml, 12mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Dung dịch được làm trung hòa bằng hydroclorua 1N đến độ pH = 7 và được chiết bằng ethyl axetat (100ml x 3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc để thu được axit 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic (1,1g, 88,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS m/z 585 [M+H]⁺.

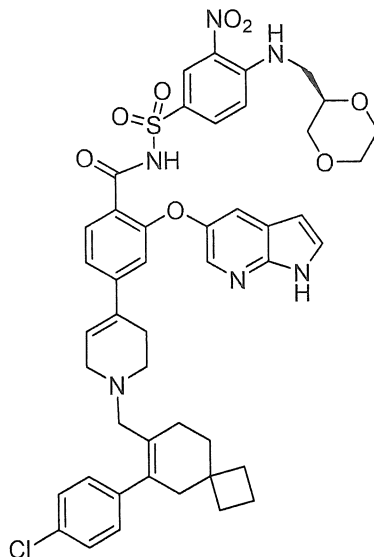
Hợp chất trung gian 55: tổng hợp hợp chất methyl 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperidin-4-yl)benzoat



Dung dịch chứa hợp chất 7-(clometyl)-6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en (850mg, 3,04mmol) trong N,N-dimetyl formamit (10ml) được cho thêm kali cacbonat (1,26g, 2,2mmol), kali iodua (100mg, 0,61mmol), và methyl 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(piperidin-4-yl)benzoat (1,0g, 3,34mmol), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được cô đặc. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất methyl 2-((1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperidin-4-yl)benzoat (1,0g, 55,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (br s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 3,5, 2,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,04 – 6,93 (m, 3H), 6,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,5, 2,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,73 – 2,71 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,25 – 2,15 (m, 2H), 1,98 – 1,76 (m, 6H), 1,75 – 1,51 (m, 9H).

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất (*R*)-*N*-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamidit

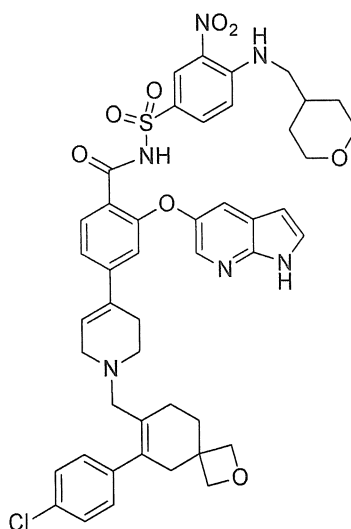


Dung dịch chứa hợp chất (*R*)-*N*-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzamidit trong 1,2-dimetoxy-etan (10ml) và nước (1ml) được cho thêm 1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin, Pd(dppf)Cl₂, và K₂CO₃, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30ml x 3 lần), làm khô bằng MgSO₄ khan, và được cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế pha ngược C18 để thu được hợp chất (*R*)-*N*-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamidit. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,94-5,90 (m, 1H), 3,95-3,40 (m, 14H), 3,15-

3,03 (m, 1H), 2,68-2,45 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,30 – 2,20(m, 2H), 2,03 – 1,77 (m, 8H)

Ví dụ 3

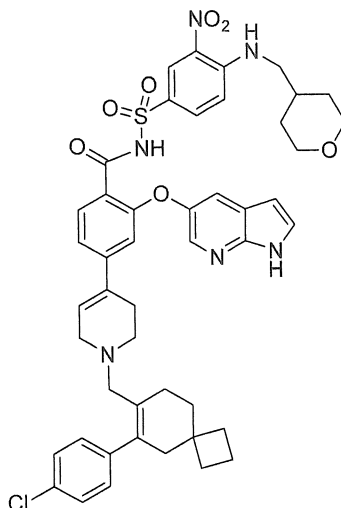
2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 2. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,93 – 5,86 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,77 – 3,33 (m, 7H), 3,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 1H), 2,70 – 2,65 (m, 2H), 2,63-2,25 (m, 4H), 2,07 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,46 – 1,30 (m, 2H).

Ví dụ 4

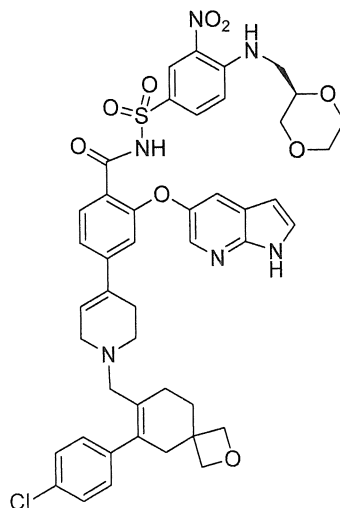
Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamid



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 2. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,71 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 3,5, 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,18 – 7,06 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 3,5, 1,5 Hz, 1H), 5,93 – 5,86 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,83 – 3,36 (m, 7H), 3,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 2,67-2,40 (m, 4H), 2,30 – 2,24 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 9H), 1,74 – 1,67 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 2H).

Ví dụ 5

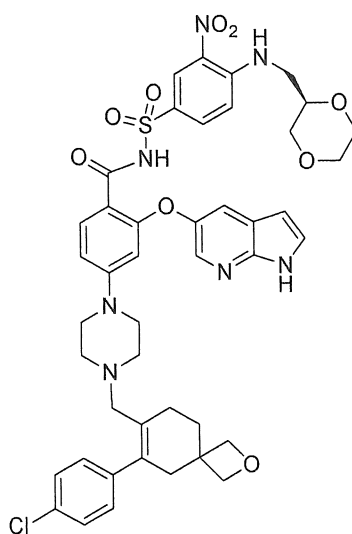
Tổng hợp hợp chất (*R*)-*N*-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamidat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 1. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,94-5,90 (m, 1H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 3,95 – 3,40 (m, 14H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,80 – 2,60 (m, 4H), 2,38 – 2,25 (m, 2H), 2,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Ví dụ 6

Tổng hợp hợp chất (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

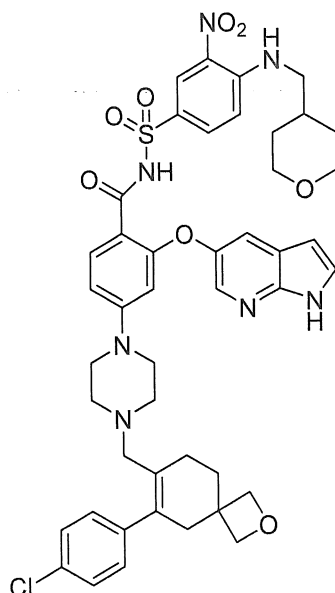


Hỗn hợp của axit 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic (290mg, 0,5mmol), (R)-4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit (236mg, 0,75mmol), EDCI (191mg, 1mmol), 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (591mg, 0,75mmol) trong diclometan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn tạo thành được tinh chế qua cột silicagel để thu được hợp chất (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit (150mg, 34,1%) dưới

dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,93-3,35 (m, 19H), 2,70 – 2,65 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Ví dụ 7

Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamidit

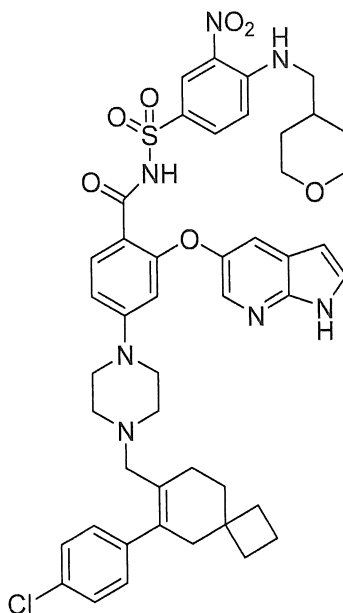


Hỗn hợp của axit 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic (250mg, 0,43mmol), 3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino) benzensulfonamidit (202mg, 0,64mmol), EDCI (164mg, 0,86mmol), 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (78mg, 0,64mmol) trong diclometan (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cô đặc. Phần cặn tạo thành được tinh chế qua cột silicagel để thu được hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)-2-oxaspiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl) piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino) phenyl) sulfonyl) benzamidit (150mg, 39,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,87 (dd,

$J = 9,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,55 – 3,27 (m, 12H), 2,69 (s, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 2H), 2,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,45 – 1,35 (m, 2H).

Ví dụ 8

Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamidit

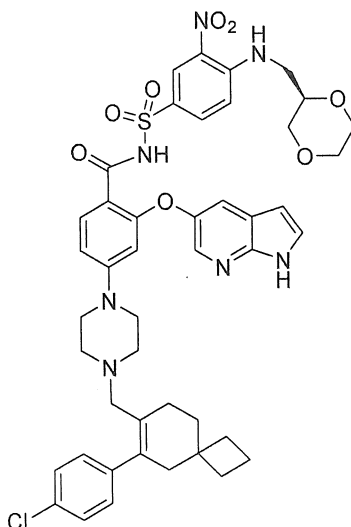


Hỗn hợp của axit 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic (1,75g, 3mmol), 3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)benzensulfonamidit (1,43g, 4,5mmol), EDCI (1,15g, 6mmol) và 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (550mg, 4,5mmol) và diclometan (40ml) được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cho thêm nước. Lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, cô đặc và tinh chế qua cột silicagel để thu được hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-

yl)methylamino)phenyl)sulfonyl)benzamid (1,7g, 64,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,41 – 3,25 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,00 – 1,67 (m, 4H), 1,45 – 1,38 (m, 2H).

Ví dụ 9

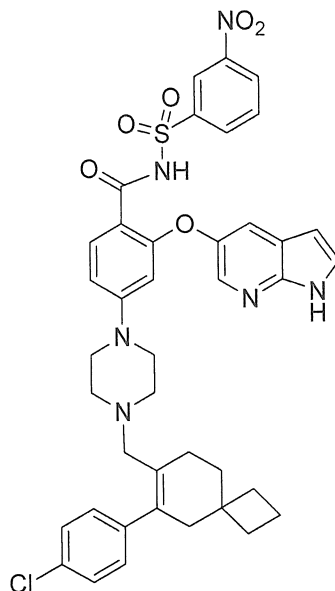
Tổng hợp hợp chất (*R*)-*N*-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamid



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 8. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,8, 4,2$ Hz, 3H), 3,83 – 3,70 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (dd, $J = 11,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 3,29 (dq, $J = 3,2, 1,6$ Hz, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,00 – 1,77 (m, 6H).

Ví dụ 10

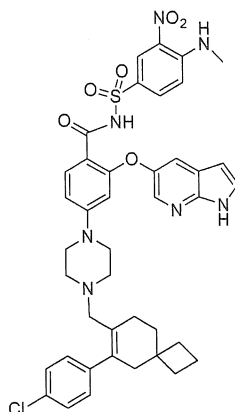
Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl) spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamid



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 8. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,40 – 6,35 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,28 – 2,95 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,22 – 2,15 (m, 2H), 1,93 – 1,60 (m, 8H).

Ví dụ 11

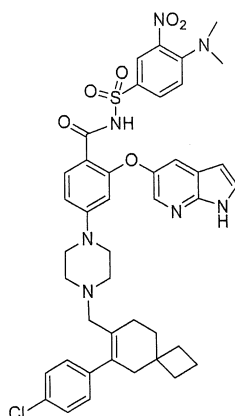
Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl) spiro[3.5]non-6-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(metylamino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamid



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 8. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,50-3,12 (m, 8H), 3,06 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,30 – 2,16 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 8H).

Ví dụ 12

Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(dimethylamino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamidit

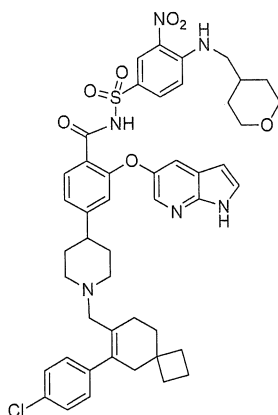


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với Ví dụ 8. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz,

2H), 7,04 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,71 – 6,63 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,52-3,20 (m, 8H), 2,98 (s, 6H), 2,38 (s, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,96 – 1,72 (m, 8H).

Ví dụ 13

Tổng hợp hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperidin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamidit



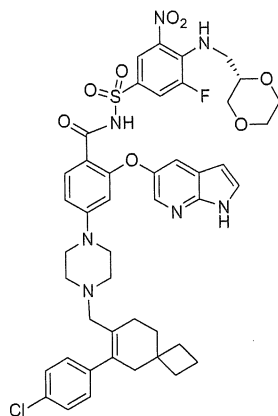
Hỗn hợp của axit 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperidin-4-yl)benzoic (200mg, 0,34mmol), 3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino) benzensulfonamidit (162mg, 0,52mmol), EDCI (130mg, 0,68mmol), 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (63,4mg, 0,52mmol) trong diclometan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất 2-((1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperidin-4-yl)-N-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamidit (170mg, 57,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,50 – 8,42 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 5H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,91 – 6,86 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 2H), 3,35-2,90 (m, 10H), 2,32-2,10 (m, 5H), 1,95-1,15 (m, 17H).

Ví dụ 14

Các hợp chất theo sáng chế sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương

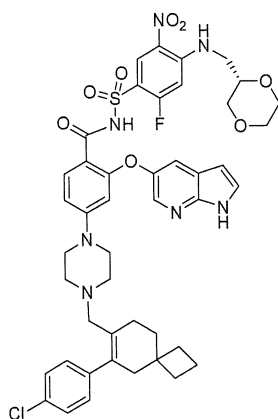
pháp đã mô tả trong các ví dụ từ 1 đến 13:

Hợp chất số 40: (S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-fluoro-5-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamidit



^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,49-8,46 (m, 1H), 7,99 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=13,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J=8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,41-6,37 (m, 2H), 3,83-2,70 (m, 19H), 2,42 (s, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 8H).

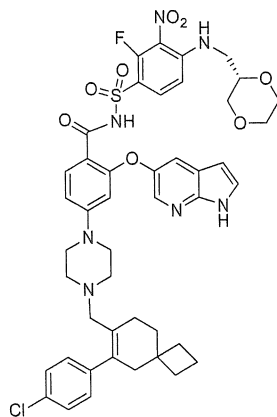
Hợp chất số 44: (S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-2-fluoro-5-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamidit



^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,75 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,68 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,80-6,72 (m, 2H), 6,50 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 3,90-2,70 (m, 19H), 2,41 (s, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,00-1,78 (m,

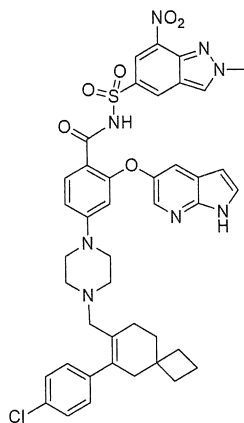
8H).

Hợp chất số 45: (S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-2-fluoro-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamidit



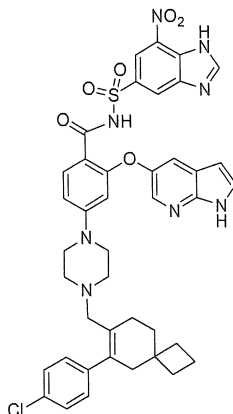
MS m/z = 900 $[M+H]$.

Hợp chất số 46: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-metyl-7-nitro-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit



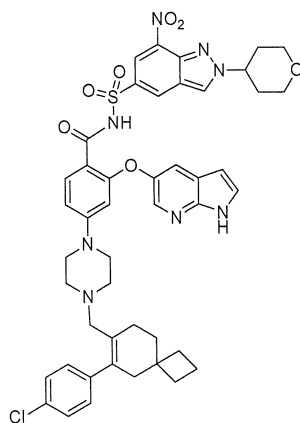
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,80 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,75 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,3,67-2,70 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,02-1,75 (m, 8H).

Hợp chất số 47: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit



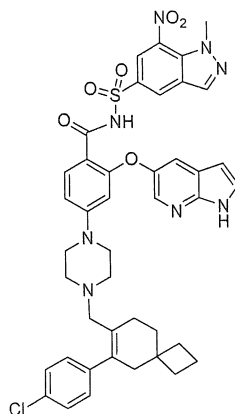
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,70 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,74 (dd, $J=8,9$, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,72-2,72 (m, 8H), 2,40 (s, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,00-1,77 (m, 8H).

Hợp chất số 48: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit



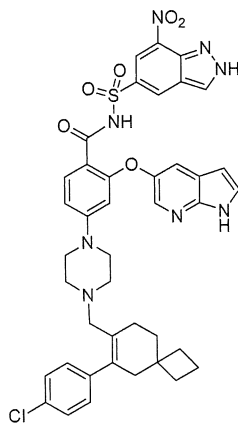
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,87 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,75 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,75-2,70 (m, 13H), 2,41 (s, 2H), 2,32-1,76 (m, 14H).

Hợp chất số 49: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1-methyl-7-nitro-1H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit



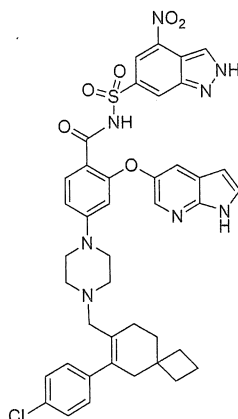
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,71 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,76 (dd, $J=8,9$, 1,7 Hz, 1H), 6,36 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,75-2,70 (m, 8H), 3,70 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 8H).

Hợp chất số 50: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit



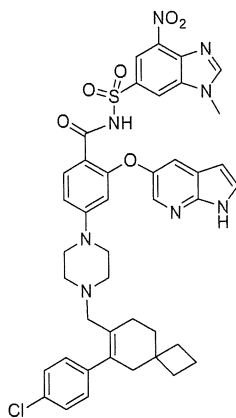
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,82 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,09 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,76 (dd, $J=9,0$, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 3,70-2,70 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,02-1,77 (m, 8H).

Hợp chất số 51: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit



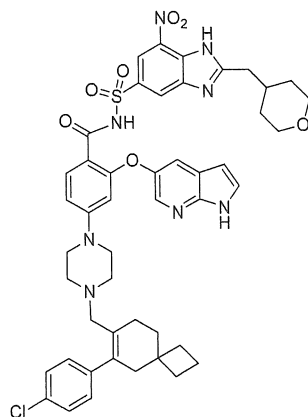
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,12 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 6,41 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,71-2,70 (m, 8H), 3,69 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

Hợp chất số 52: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((1-methyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit



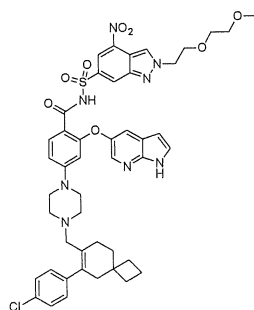
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,66 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,77 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70-2,70 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 8H).

Hợp chất số 53: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((7-nitro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)sulfonyl)benzamidit



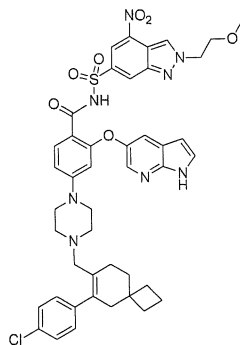
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,67 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,74 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,70-2,70 (m, 10H), 3,65 (s, 2H), 2,98 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,02-1,40 (m, 12H).

Hợp chất số 54: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit



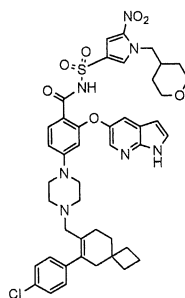
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J=5,0$, 2H), 4,09 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,64-2,70 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

Hợp chất số 55: 2-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((2-(2-methoxyethyl)-4-nitro-2H-indazol-6-yl)sulfonyl)benzamidit



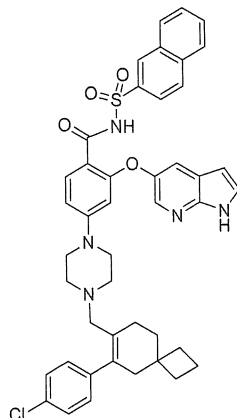
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,80 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,54 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,78 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,79 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,70-2,70 (m, 8H), 3,67 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

Hợp chất số 25: 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((5-nitro-1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-3-yl)sulfonyl)benzamid



^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,04 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,61 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,80 (dd, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,47 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,85-2,70 (m, 12H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 9H), 1,48-1,26 (m, 4H).

Hợp chất số 56: 2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(naphthalen-2-ylsulfonyl)benzamid



Ví dụ 15

- 107 -

cực hóa cỡ mili (millipolarization: mP) được xác định ở bước sóng kích thích bằng 485nm và bước sóng phát xạ bằng 530nm. Sau đó, hằng số phân ly cân bằng (K_d) được tính toán bằng cách điều chỉnh mức tăng của FP phụ thuộc liều dùng theo đường sigmoid dưới dạng hàm số của nồng độ protein bằng cách sử dụng chương trình phần mềm Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Software, San Diego, CA).

Giá trị K_i của các hợp chất theo sáng chế làm đại diện với Bcl-2, Bcl-xL, và Mcl-1 được xác định từ thử nghiệm gắn kết cạnh tranh trong đó dung dịch pha loãng theo dãy của các chất ức chế được cho vào các đĩa có 96 lỗ chứa nồng độ cố định của đoạn dò phát huỳnh quang và protein trong mỗi lỗ. Hỗn hợp của 5 μ l chất ức chế được thử nghiệm trong DMSO và 120 μ l phức chất protein/đoạn dò đã ủ sơ bộ trong dung dịch đệm thử nghiệm được cho thêm vào các đĩa thử nghiệm và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ kèm theo lắc nhẹ. Nồng độ cuối của protein và đoạn dò là 1,5nM và 1nM đối với thử nghiệm Bcl-2, 10nM và 2nM đối với thử nghiệm Bcl-xL, và 20nM và 2nM đối với thử nghiệm Mcl-1, tương ứng. Các đối chứng âm chỉ chứa phức chất protein/đoạn dò (tương đương với mức độ ức chế 0%), và các đối chứng dương chỉ chứa đoạn dò tự do (tương đương với mức độ ức chế 100%), được đưa vào mỗi đĩa thử nghiệm. Các giá trị FP được xác định như đã mô tả trên đây. Giá trị nồng độ IC_{50} được xác định bằng cách điều chỉnh hồi quy không tuyến tính các đường cong cạnh tranh. Các giá trị K_i của chất ức chế cạnh tranh được tính toán bằng cách sử dụng công thức được mô tả trong tài liệu: Nikolovska-Coleska *et al.*, *Analytical Biochemistry* 332: 261-73 (2004), dựa trên giá trị IC_{50} xác định được, giá trị K_d của đoạn dò với protein, và nồng độ của protein và đoạn dò trong các thử nghiệm cạnh tranh. Giá trị K_i cũng được tính toán bằng cách sử dụng công thức trong tài liệu: Huang, *Journal of Biomolecular Screening* 8:34-38 (2003).

Hoạt tính ức chế của các hợp chất đại diện theo sáng chế đối với Bcl-2, Bcl-xL, và Mcl-1 được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Hợp chất số	Hoạt tính ức chế IC_{50} (nM)		
	Bcl-2	Bcl-xL	Mcl-1

1	1,4	9,2	
2	0,76	10,6	
3	1,2	13,7	
4	3,1	8,6	
5	2,1	14	
6	2,0	5,9	>5000
7	2,4	15,7	
8	2,4	6,4	>5000
9	1,9	20,6	
10	3,3	14,0	
11	11,9	77,8	
12	4,4	139	
13	1,3	14,8	
58	3,8	19,2	
59	5,0	20,7	
60	2,1	67,5	
61	2,1	13,1	
62	1,6	4,0	
63	1,3	7,1	
64	2,4	8,7	
65	1,4	9,9	
66	2,7	12,0	

Ví dụ 16

Ước chế RS4;11

Các tế bào RS4;11 thu được từ Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Mỹ (American Type Culture Collection: ATCC). Chúng được sử dụng trong vòng ba tháng kể từ khi rã đông trong các lọ sạch. Các tế bào được duy trì trong môi trường nuôi cấy theo khuyến cáo với FBS 10% ở nhiệt độ 37°C và môi trường chứa CO₂ 5%.

Hiệu quả của các hợp chất làm đại diện theo sáng chế đối với khả năng sống của tế bào được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm đếm tế bào (Cell Counting Kit-8: CCK-8) (Dojindo, Rockville, MD) theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. 200µl

hỗn dịch tế bào RS4;11 (10000 tế bào/lỗ) trong môi trường nuôi cấy được cấy vào đĩa có 96 lỗ và được nuôi cấy qua đêm. Mỗi hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong môi trường nuôi cấy, và 20 μ l dung dịch pha loãng hợp chất được cho thêm vào lỗ tương ứng của đĩa tế bào. Sau khi cho thêm hợp chất thử nghiệm, các tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong môi trường chứa CO₂ 5% trong 4 ngày. Sau 4 ngày, 10 μ l dung dịch CCK-8 được cho thêm vào mỗi lỗ của đĩa và được ủ trong thời gian từ 1 đến 4 giờ. Các đĩa được đọc ở bước sóng 450nm trên phổ quang kế vi đĩa (Epoch2, BioTek). Các kết quả đọc được chuẩn hóa với tế bào của vật truyền, và nồng độ IC₅₀ được tính toán bằng phương pháp phân tích hồi quy không tuyến tính bằng cách sử dụng chương trình phần mềm GraphPad Prism 5.

Hoạt tính ức chế của hợp chất làm đại diện theo sáng chế đối với dòng tế bào RS4;11 được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Hợp chất số	RS4;11 IC ₅₀ (nM) (Sự phụ thuộc Bcl-2)
1	3
2	5,5
3	26
4	427
5	22
6	5,5
7	35
8	3,7
9	28
10	32
11	61
12	78
13	2,8
22	20
23	19
25	1090

27	5,2
28	968
29	12
30	19
31	34
32	1381
34	552
35	611
36	13
37	68
38	66
39	31
40	1,4
41	52
42	111
43	80
44	7157
58	35
59	65
60	252
61	43
62	46
63	55
64	37
65	11
66	243

Ví dụ 17

Sự ức chế Molm13

Các tế bào Molm13 thu được từ công ty Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ). Chúng được sử dụng trong vòng ba tháng kể từ khi rã đông trong các lọ sạch. Các tế bào được duy trì trong môi trường

nuôi cấy đã khuyến cáo với FBS 10% ở nhiệt độ 37°C và môi trường CO₂ 5%.

Hiệu quả của các hợp chất làm đại diện theo sáng chế đối với khả năng sống của tế bào được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm đếm tế bào Kit-8 (CCK-8) (Dojindo, Rockville, MD) theo các hướng dẫn của nhà sản xuất. 200µl hỗn dịch tế bào Molm13 (10000 tế bào/lỗ) trong môi trường nuôi cấy được cấy vào các đĩa có 96 lỗ và nuôi cấy qua đêm. Mỗi hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong môi trường nuôi cấy, và 20µl dung dịch pha loãng hợp chất được cho thêm vào lỗ tương ứng của đĩa tế bào. Sau khi cho thêm hợp chất thử nghiệm, các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong môi trường CO₂ 5% trong 4 ngày. Sau 4 ngày, 10µl dung dịch CCK-8 được cho thêm vào mỗi lỗ của đĩa và được ủ trong thời gian từ 1 đến 4 giờ. Các đĩa được đọc ở bước sóng 450nm trên phổ quang kế vi đĩa (Epoch2, BioTek). Các kết quả đọc được chuẩn hóa với tế bào của vật truyền, và nồng độ IC₅₀ được tính toán bằng phương pháp phân tích hồi quy không tuyến tính bằng cách sử dụng chương trình phần mềm GraphPad Prism 5.

Hoạt tính ức chế của các hợp chất làm đại diện theo sáng chế đối với dòng tế bào Molm13 được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6

Hợp chất số	Molm13 IC ₅₀ (nM) (Sự phụ thuộc Bcl-2)
1	47
2	85
6	6,4
10	182
11	1024
12	253
13	1,8
58	250
59	468

Ví dụ 18

Mô hình mô ghép khác loài RS4;11

Các mô khối u của mô ghép khác loài RS4;11 thu được từ chuột được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế hoặc ABT-199 với liều 25 mg/kg qua đường miệng, được đánh giá về mức độ biểu hiện PARP, (công nghệ truyền tín hiệu trong tế bào (Cell Signaling Technology: CST), #9523) caspaza-3 (CST, #9661), và Bcl-2 (CST, #4223) bằng phương pháp phân tích thẩm tách phương Tây. GAPDH được sử dụng làm đối chứng tải. Các kết quả được thể hiện trên Fig.1 và Fig.2.

Hoạt tính kháng khối u của Hợp chất số 6 (hợp chất 6) cũng được nghiên cứu trong mô hình mô ghép khác loài bệnh bạch cầu RS4;11. Các tế bào khối u RS4;11 của người được tiêm vào chuột nhắt trần và việc điều trị được bắt đầu vào ngày 11 khi kích thước khối u đạt khoảng 100 mm³. Hợp chất số 6 được sử dụng bằng ống thông qua đường miệng với liều dùng và liệu trình được chỉ định. Hợp chất số 6 ức chế sự phát triển của khối u (Fig.3) và không gây giảm trọng lượng ở chuột (Fig. 4).

Ví dụ 19

Dược động học

Dược động học của ABT-199 và các hợp chất làm đại diện theo sáng chế được đánh giá ở chuột với liều dùng 2 mg/kg qua đường tĩnh mạch (IV) và liều dùng 20 mg/kg qua đường miệng. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Hợp chất	T _{max} (giờ)		C _{max} (ng/ml)		AUC _{0-t} (ng·giờ/ml)		AUC _{0-∞} (ng·giờ/ml)		t _{1/2} (giờ)		CL (iv) (lít/h/kg)	V _{ss} (iv) (lít/kg)	MRT _{INF} (iv)(giờ)	F(AUC _{0-t})
	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO				
ABT-199	0,083	1,67	8737	5999	5435	20786	5446	20812	4,32	3,22	0,394	0,496	1,23	38,2%
Hợp chất số 3	0,083	2,00	4202	1318	2656	7630	2683	7775	4,94	4,46	0,769	1,86	2,37	29,0%
Hợp chất số 6	0,083	2,67	4174	2623	2899	13424	2915	13475	4,39	3,12	0,695	1,44	2,09	46,2%

Ví dụ 20

Ức chế MV4;11

Hoạt tính ức chế của các hợp chất làm đại diện theo sáng chế đối với dòng tế bào MV4;11 được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

Hợp chất số	MV4;11 IC ₅₀ (μ M)
22	0,05894
23	0,05457
24	243,0
25	5,154
26	6,711
27	0,01694
28	1,295
29	0,04819
30	0,02249
31	0,1161
34	5,674
35	3,598
36	0,04444
37	0,1544
38	0,1030
39	0,03374
40	0,002455
41	0,01811
42	0,08810
43	0,1260
66	>1000

Sáng chế đã được mô tả chi tiết đầy đủ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế có thể được thực hiện trong phạm vi rộng và khoảng

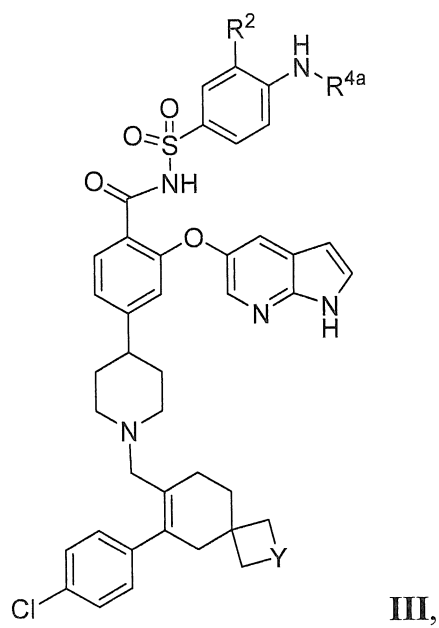
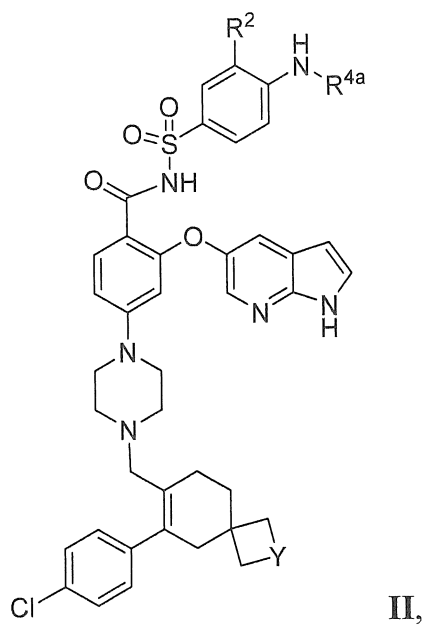
tương đương của các điều kiện, thành phần và các thông số khác mà vẫn không ảnh hưởng đến phạm vi của sáng chế hoặc phương án bất kỳ của nó.

Các phương án khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét bản mô tả và thực hành sáng chế được bộc lộ ở đây. Dự định rằng bản mô tả và các ví dụ này chỉ được cho là ví dụ, với phạm vi đúng của sáng chế được thể hiện trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

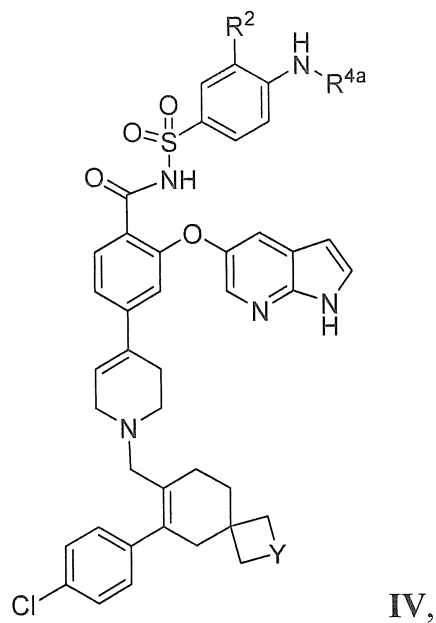
Tất cả các tài liệu sáng chế và công bố được nêu trong bản mô tả này được viện dẫn đầy đủ ở đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, có công thức:



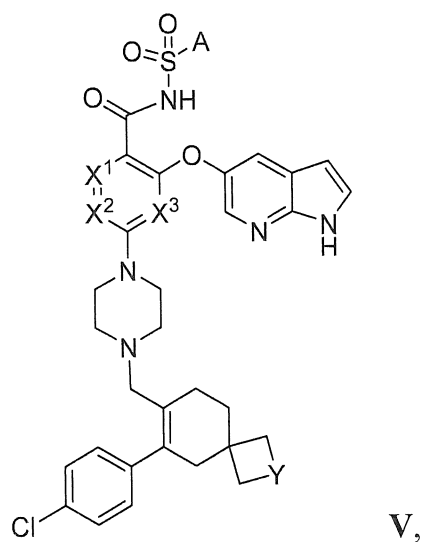
hoặc



trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-,

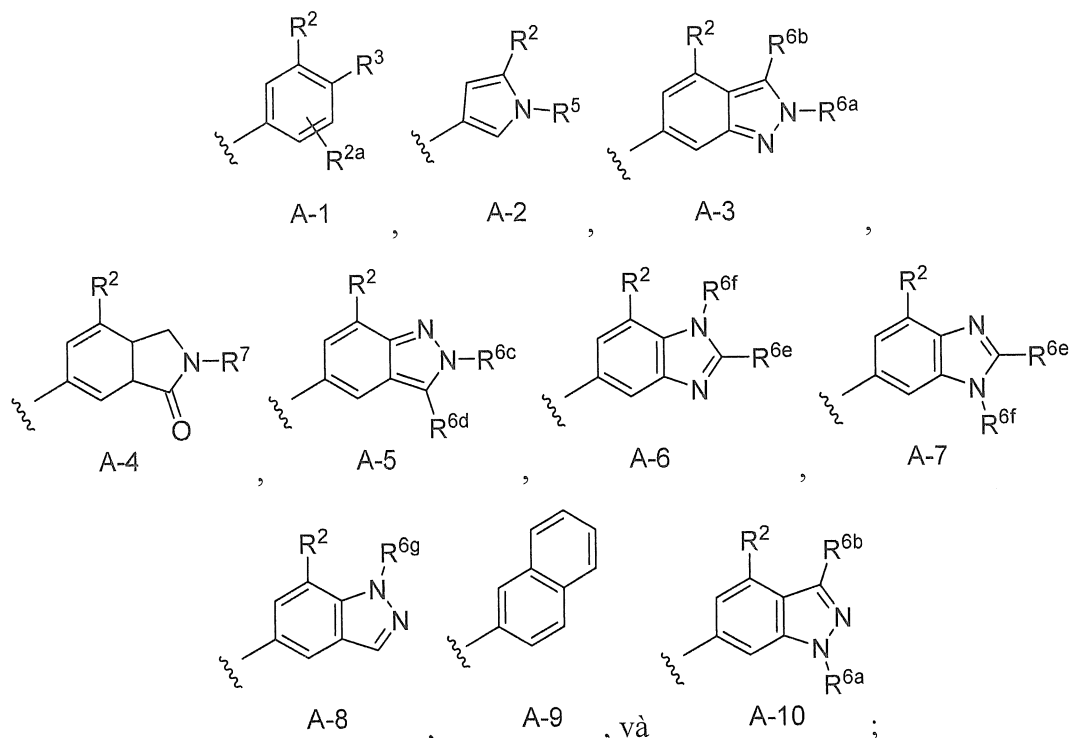
R² được chọn từ nhóm bao gồm -NO₂, -SO₂CH₃, và -SO₂CF₃; và R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl.

2. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, có công thức V:



trong đó Y được chọn từ nhóm bao gồm -CH₂- và -O-,

A được chọn từ nhóm bao gồm:



mỗi nhóm X^1 , X^2 , và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CR^8=$ và $-N=$;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-NO_2$, $-SO_2CH_3$, và $-SO_2CF_3$;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-CN$, $-C\equiv CH$, và $-N(R^{4a})(R^{4b})$;

R^{2a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halogen;

R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl;

R^{4b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl;

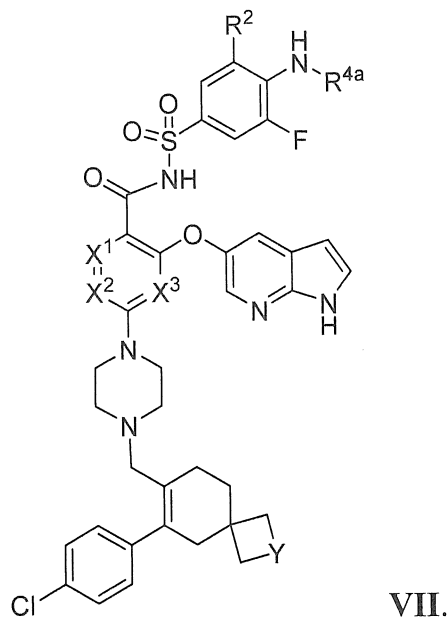
mỗi nhóm R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} , và R^{6g} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl;

mỗi nhóm R^{6b} và R^{6d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, và halogen;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, heteroxyclo, heteroalkyl, (xycloalkyl)alkyl, và (heteroxyclo)alkyl; và

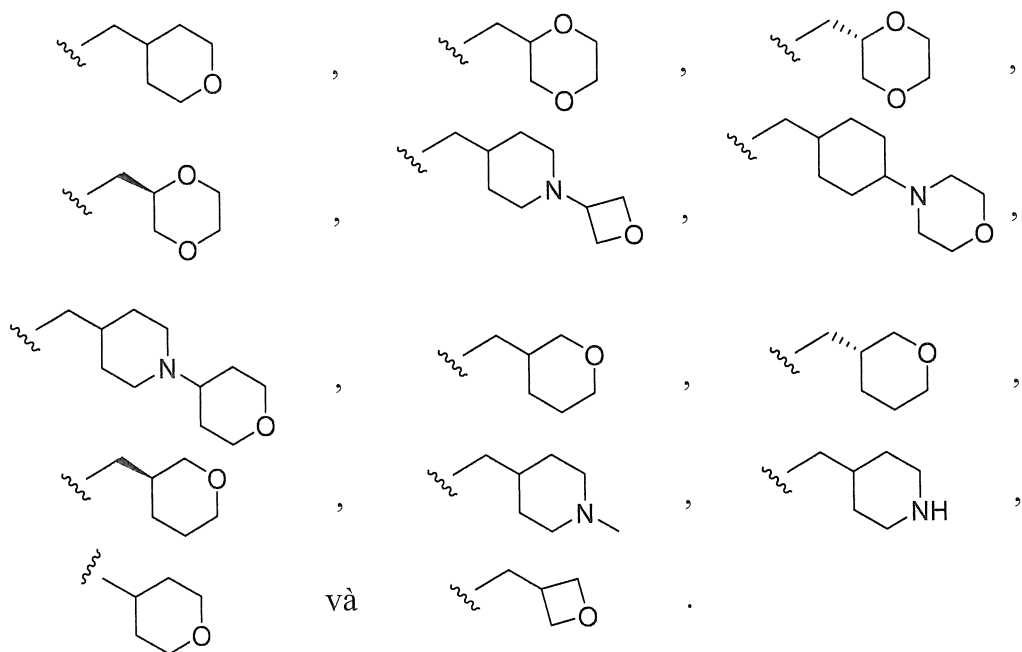
R^8 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và halogen.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, có công thức VII:

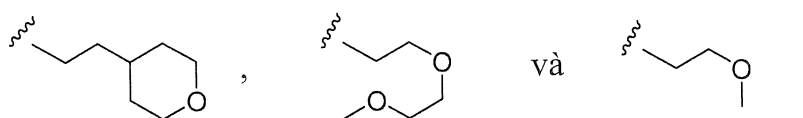


4. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là $-\text{NO}_2$.

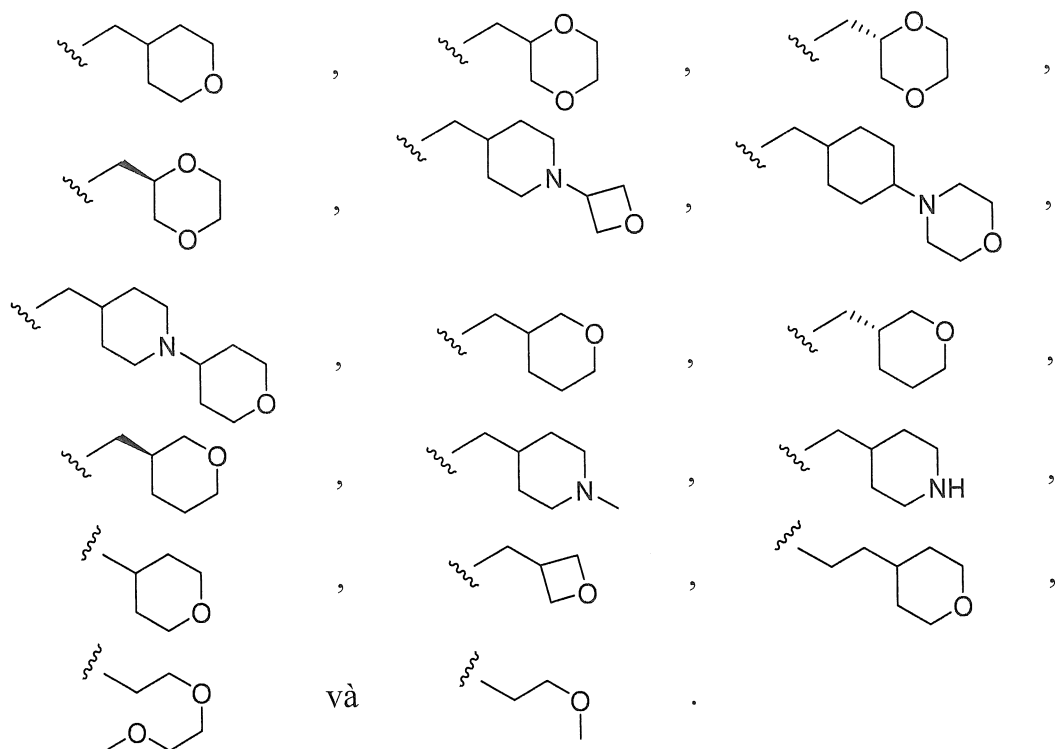
5. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm:



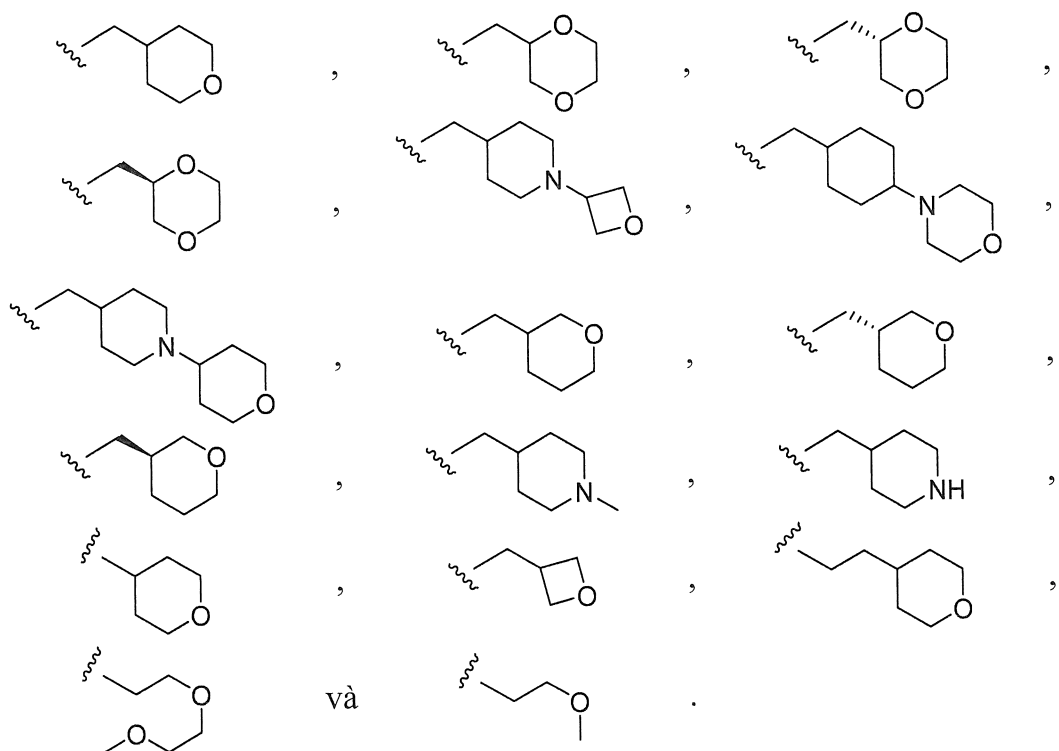
6. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{4a} được chọn từ nhóm bao gồm:



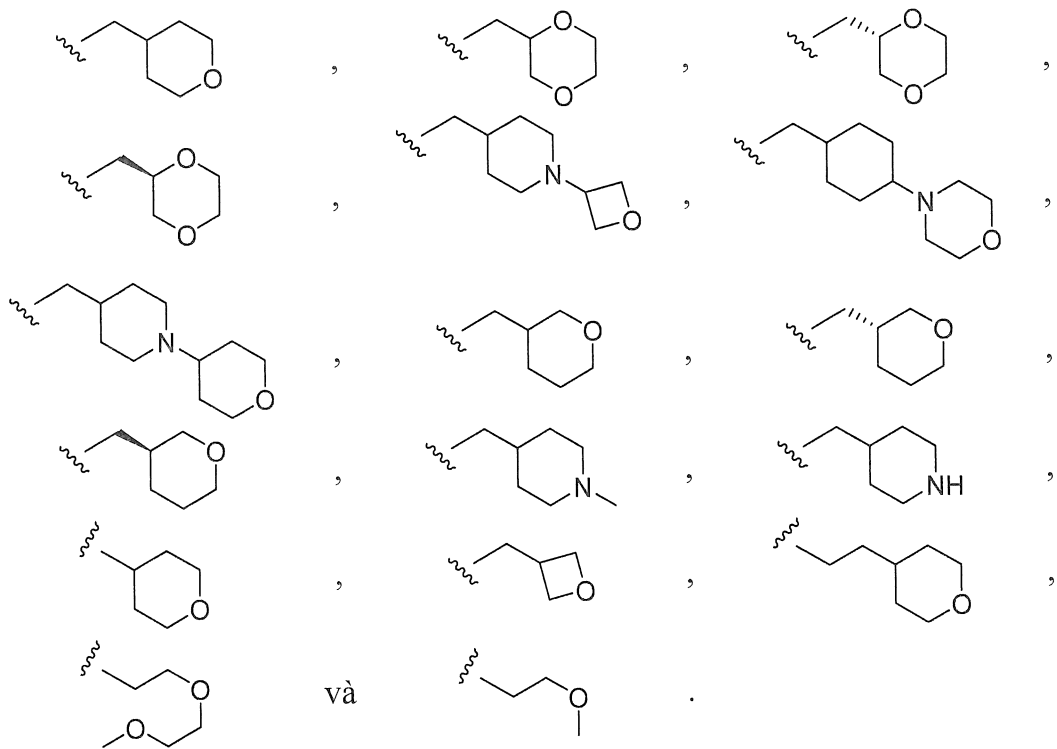
7. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 được chọn từ nhóm bao gồm:



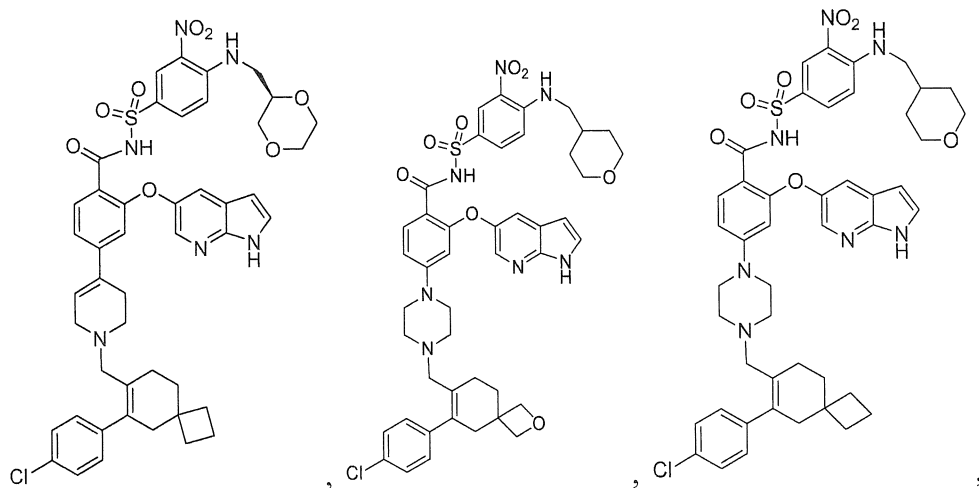
8. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{6a} được chọn từ nhóm bao gồm:

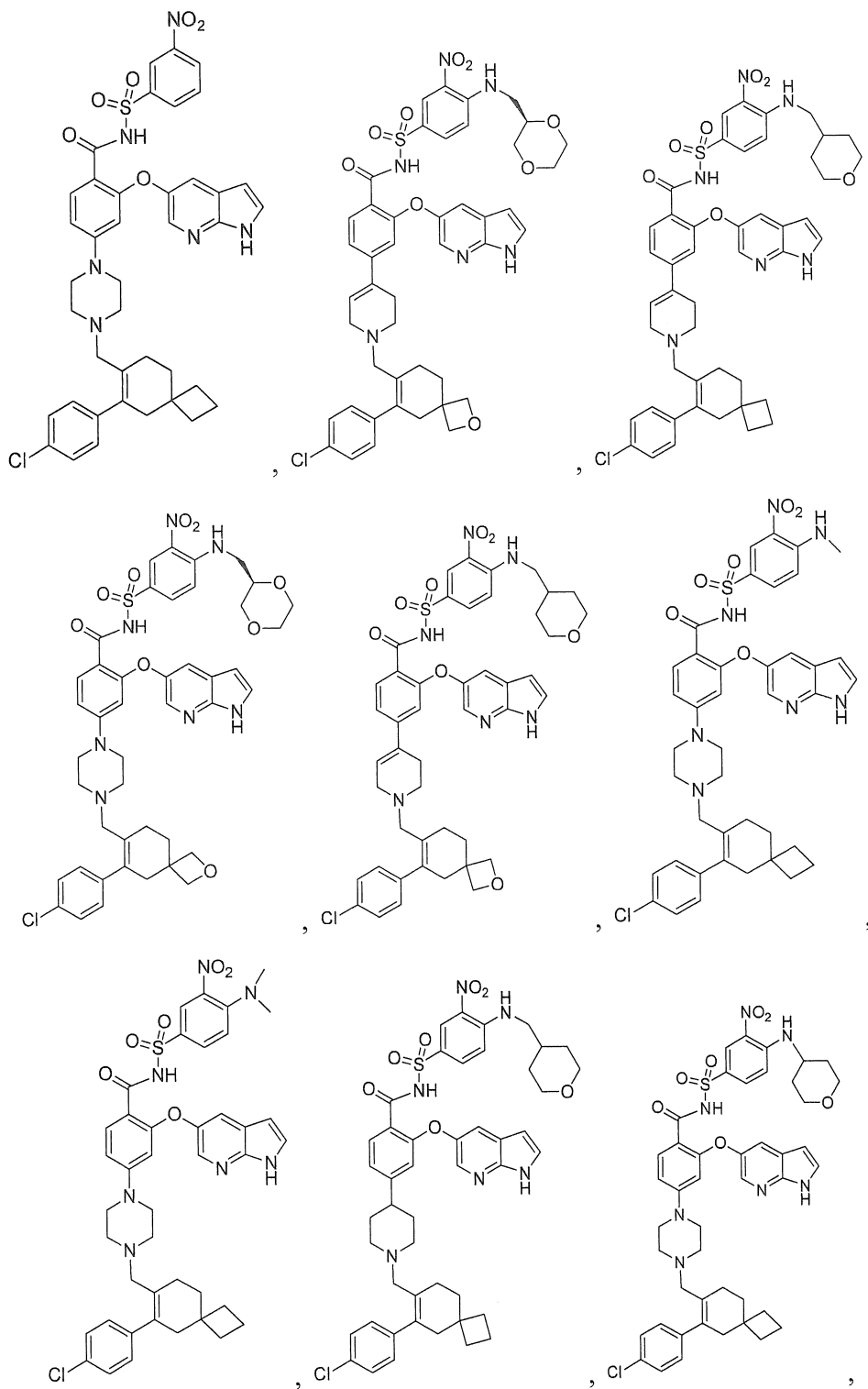


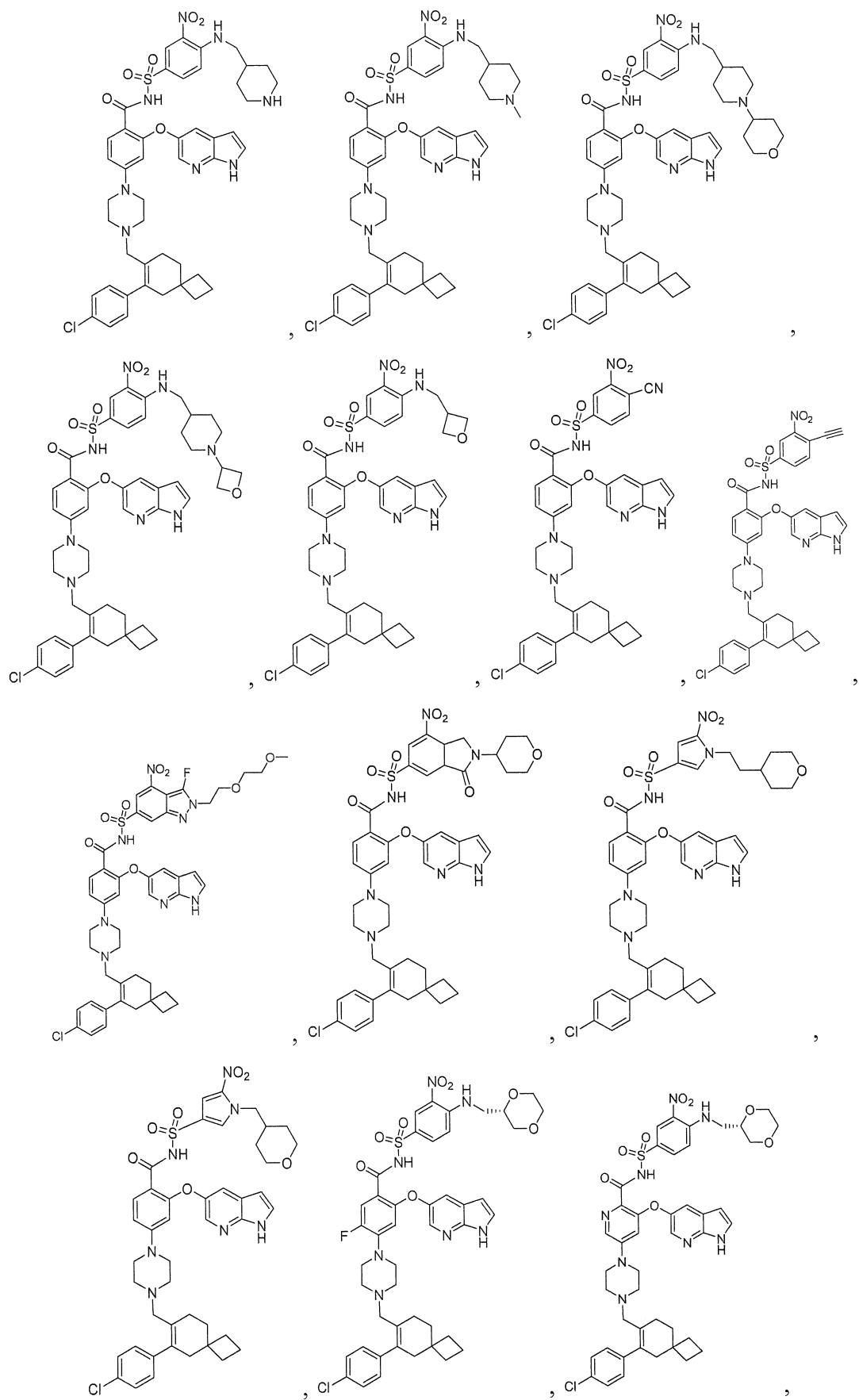
9. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 được chọn từ nhóm bao gồm:

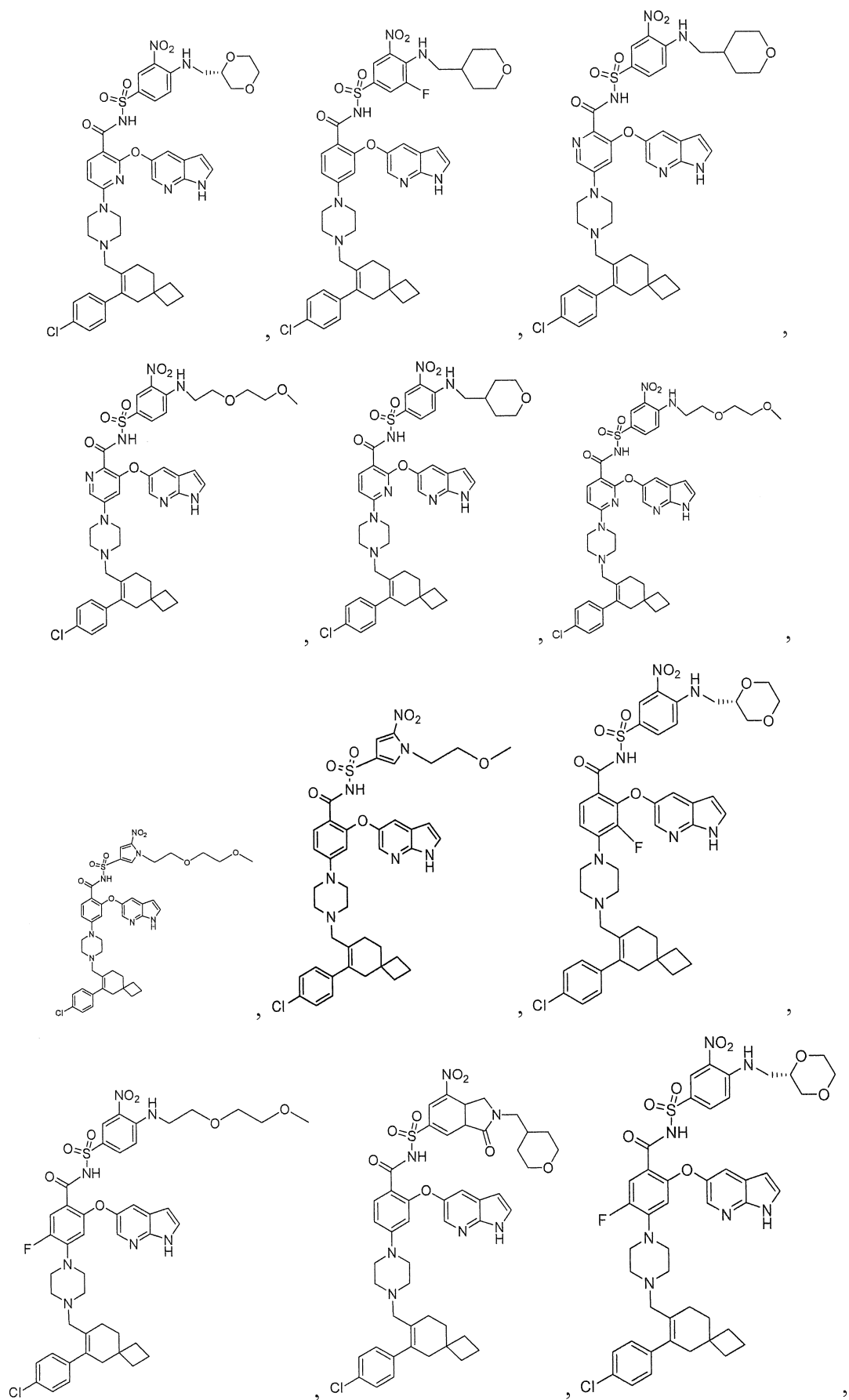


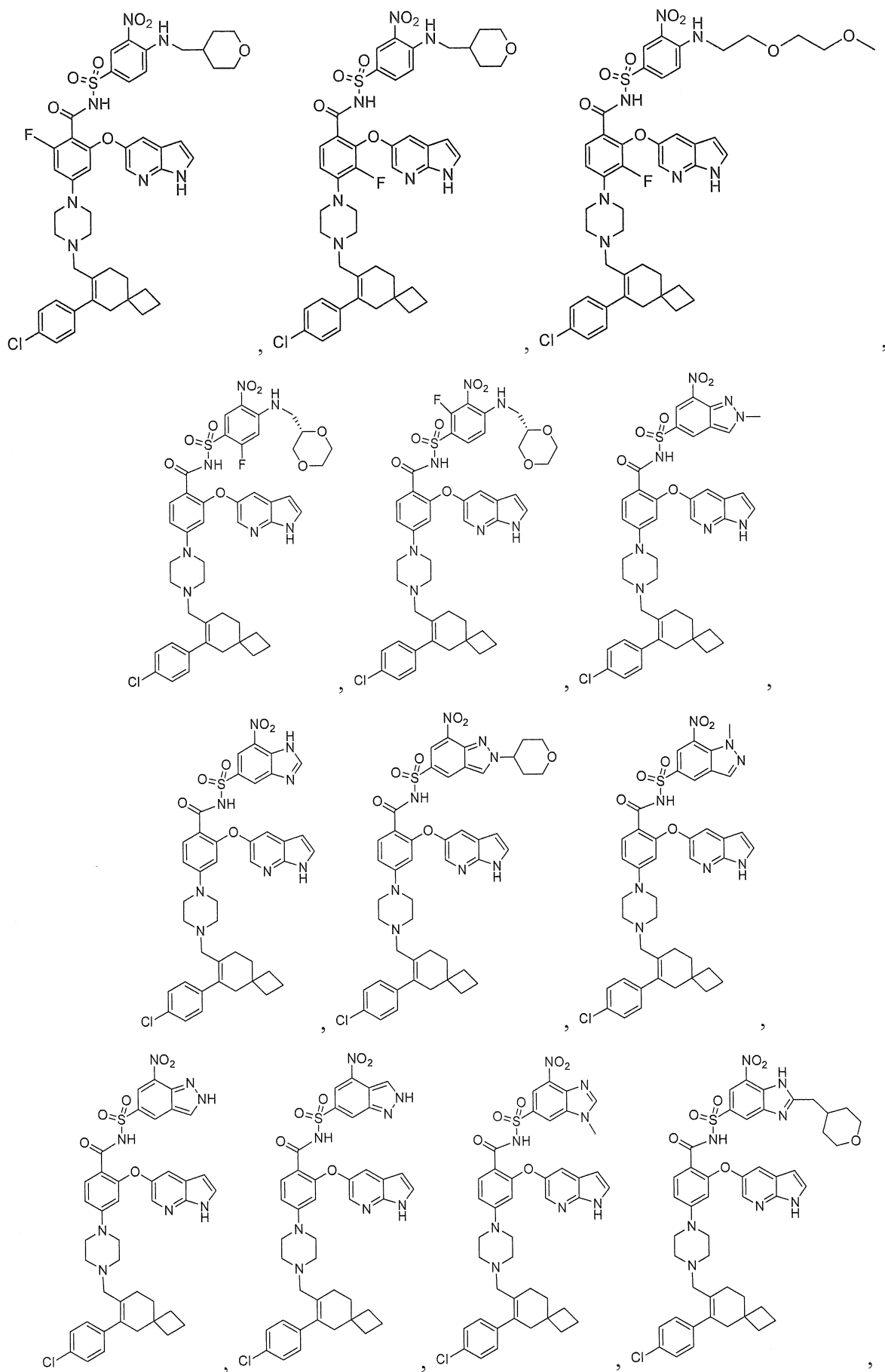
10. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

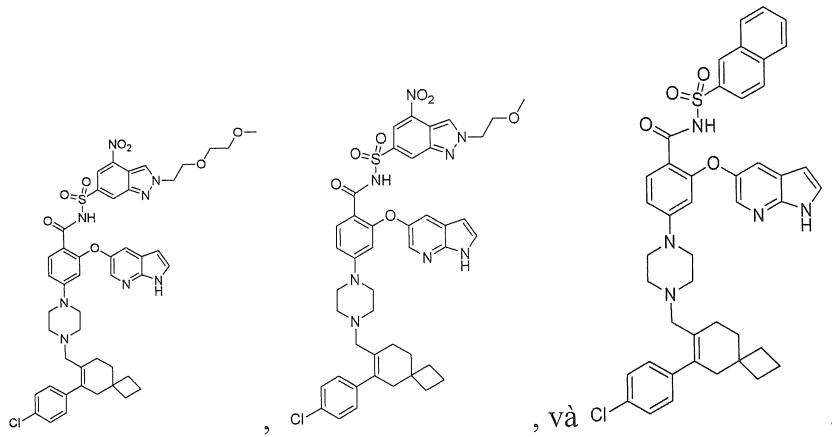




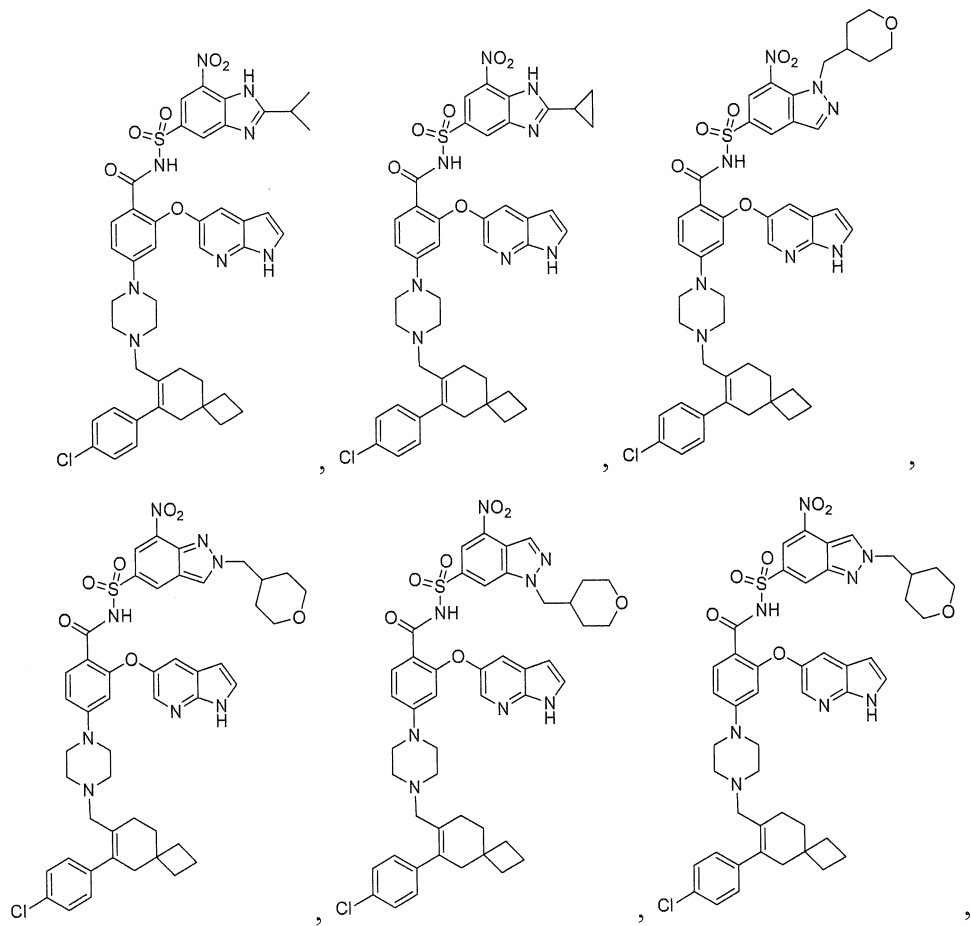


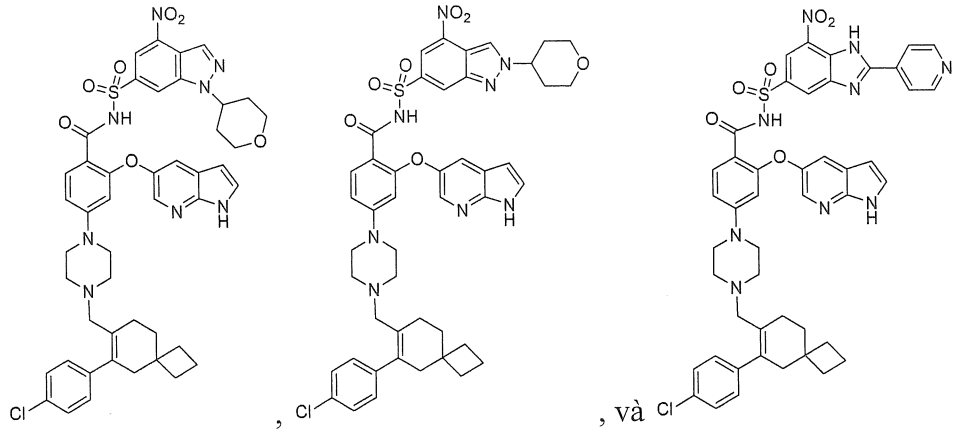




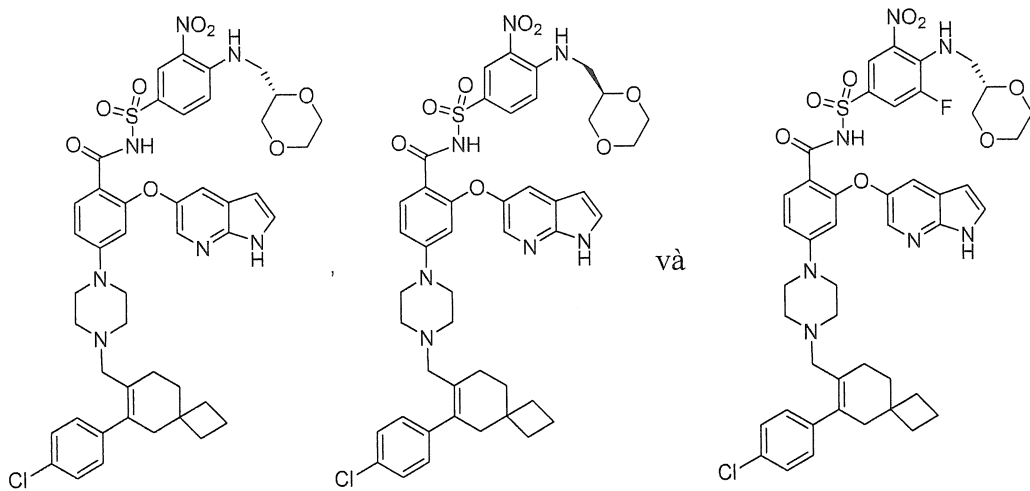


11. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất dưới đây:

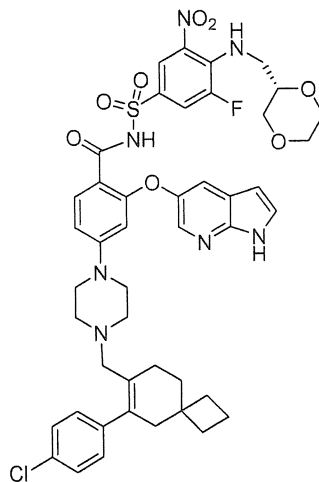




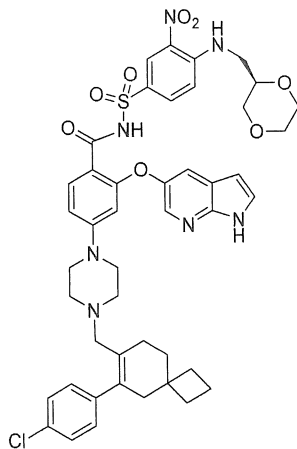
12. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



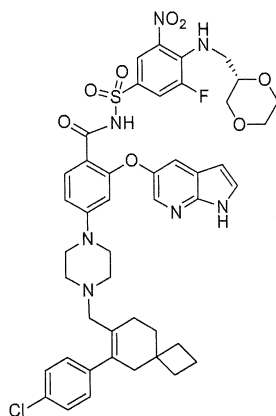
13. Hợp chất theo điểm 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



14. Hợp chất theo điểm 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức:

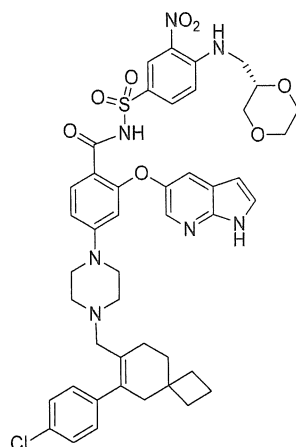


15. Hợp chất theo điểm 12, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức:

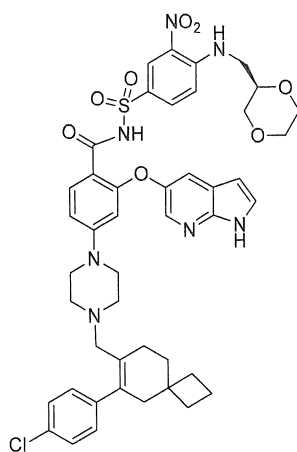


16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 15, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

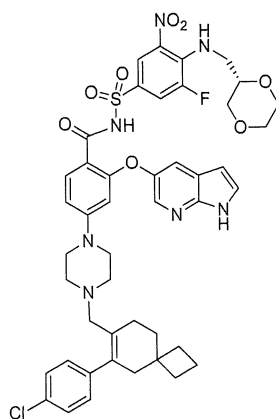
17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó hợp chất có công thức:



18. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó hợp chất có công thức:

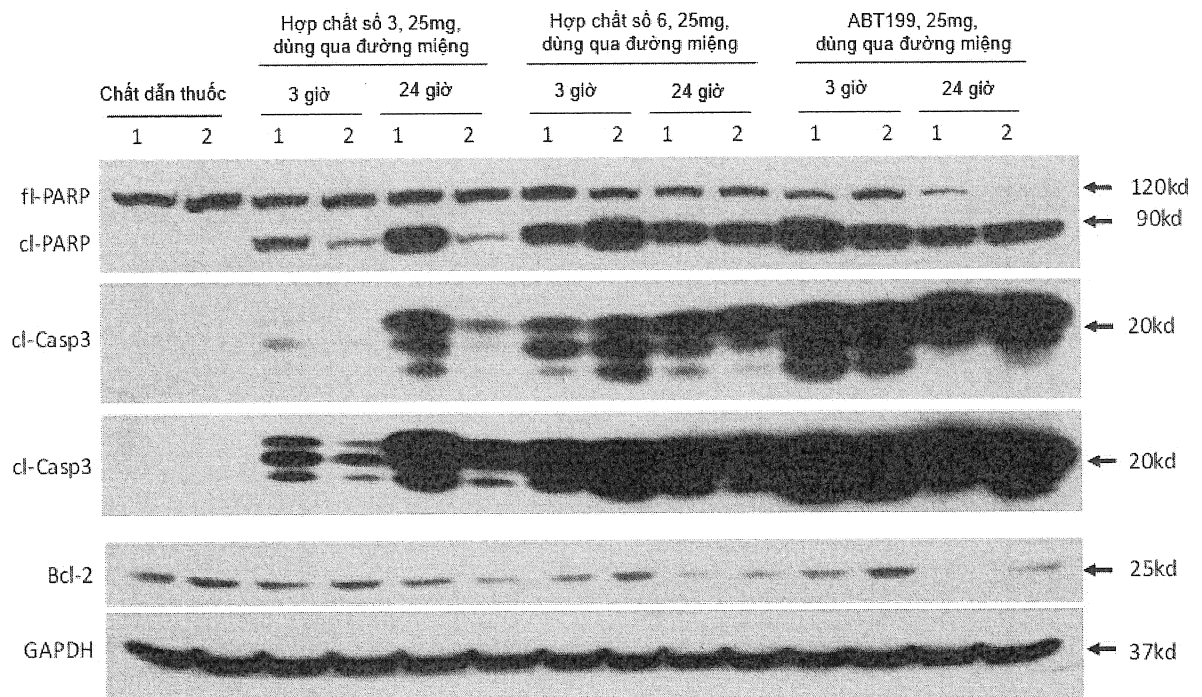


19. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó hợp chất có công thức:



1/4

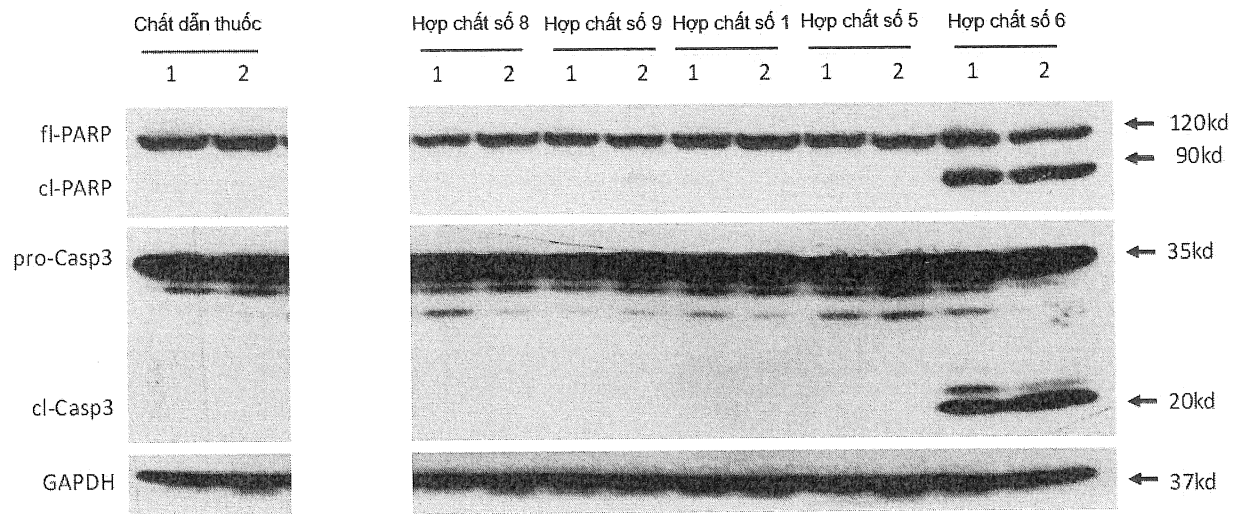
Fig.1



2/4

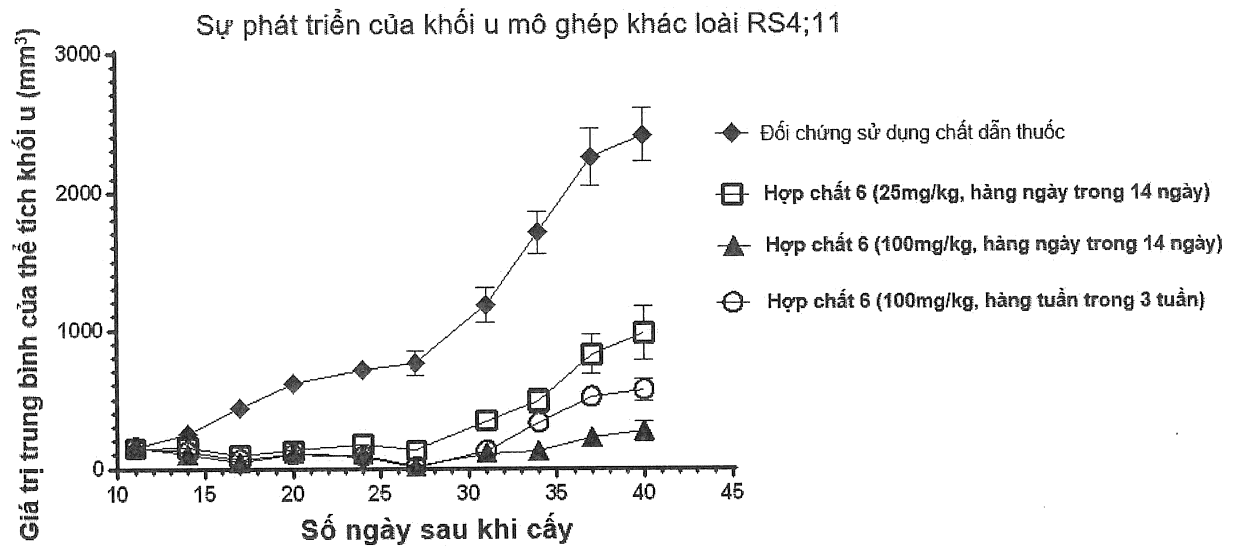
Fig.2

(t= 24 giờ)



3/4

Fig.3



4/4

Fig.4

