



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

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

(11)



1-0044696

(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61P 35/00; C07D
519/00; A61K 31/519; C07D 453/02

(13) B

(21) 1-2020-03500

(22) 20/12/2018

(86) PCT/EP2018/086197 20/12/2018

(87) WO2019/122129 27/06/2019

(30) 17209865.9 21/12/2017 EP

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/09/2020 390A

(71) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

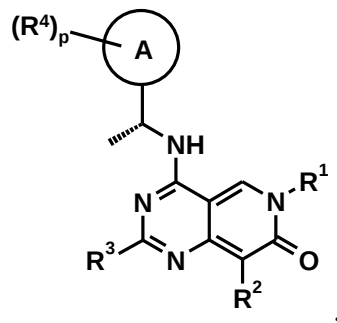
(72) RAMHARTER, Juergen (AT); KOFINK, Christiane (DE); STADTMUELLER, Heinz (DE); WUNBERG, Tobias (DE); HOFMANN, Marco Hans (DE); BAUM, Anke (DE); GMACHL, Michael (AT); RUDOLPH, Dorothea Ingrid (DE); SAVARESE, Fabio (AT); OSTERMEIER, Markus (DE); FRANK, Markus (DE); GILLE, Annika (DE); GOEPPER, Stefan (DE); SANTAGOSTINO, Marco (IT); WIPPICH, Julian (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIDOPYRIMIDINON ĐƯỢC THỂ BENZYLAMINO VÀ CÁC DẪN XUẤT LÀM CHẤT ỨC CHẾ SOS1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CÁC HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-03500

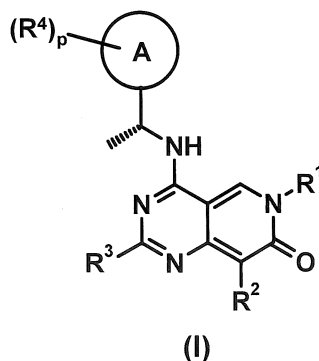
(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



trong đó các nhóm R¹ đến R⁴, A và p có nghĩa như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ và trong bản mô tả, và được phẩm chứa hợp chất thuộc loại này. Hợp chất này hữu ích để làm chất ức chế SOS1 và thuốc, nhất là làm tác nhân để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridopyrimidinon được thế benzylamino và dẫn xuất có công thức (I):



trong đó các nhóm R^1 đến R^4 , A và p có nghĩa như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ và trong bản mô tả, và được phẩm chứa hợp chất thuộc loại này. Hợp chất này hữu ích để làm chất ức chế SOS1 và thuốc, nhất là làm tác nhân để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein họ RAS bao gồm KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) và HRAS (Harvey murine sarcoma virus oncogene) và đột biến bất kỳ của các gen này là các GTPaza nhỏ tồn tại trong các tế bào ở các trạng thái liên kết với GTP hoặc GDP (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Nimnual et al., Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36). Các protein họ RAS có hoạt tính GTPaza nội tại yếu và làm chậm tốc độ trao đổi nucleotit (Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). Sự liên kết của các protein kích hoạt GTPaza (GAPs) như NF1 làm tăng hoạt tính GTPaza của các protein họ RAS. Sự liên kết của các yếu tố trao đổi guanin nucleotit (GEFs) như SOS1 (Son of Sevenless 1) thúc đẩy sự giải phóng GDP từ các protein họ RAS, cho phép sự liên kết GTP (Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338-43). Khi ở trạng thái được liên kết GTP, các protein họ RAS có hoạt tính và khớp chặt vào các protein thực thi bao gồm C-RAF và phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) để thúc đẩy các con đường được

điều chỉnh bởi RAF/tác nhân phân bào hoặc được điều chỉnh bởi tín hiệu ngoại bào (MEK/ERK), đích PI3K/AKT/động vật có vú của con đường rapamycin (mTOR) và con đường RalGDS (Ral guanine nucleotide dissociation stimulator) (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94(3):253-8; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6). Những con đường này tác động lên các quá trình tế bào khác nhau như quá trình tăng sinh, sống sót, chuyển hóa, di động, tạo mạch, miễn dịch và sinh trưởng (Young et al., Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6).

Các đột biến liên quan đến ung thư ở các protein họ RAS kiểm chế hoạt tính GTPaza nội tại và cảm ứng bởi GAP của chúng dẫn đến quần thể các protein họ RAS hoạt tính/liên kết với GTP gia tăng (McCormick et al., Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4; Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). Sau đó, quá trình này lại dẫn đến sự kích hoạt liên tục các con đường thực hiện (ví dụ, các con đường MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, RalGDS) ở phía xuôi dòng protein họ RAS. Các đột biến KRAS (ví dụ, các axit amin G12, G13, Q61, A146) được phát hiện trong nhiều loại ung thư ở người bao gồm ung thư phổi, ung thư đại trực tràng và ung thư tụy (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Các đột biến ở HRAS (ví dụ, các axit amin G12, G13, Q61) và NRAS (ví dụ, các axit amin G12, G13, Q61, A146) cũng được phát hiện trong nhiều loại ung thư ở người, tuy nhiên điển hình với tần suất thấp hơn so với các đột biến KRAS (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Những thay đổi (ví dụ, đột biến, sự biểu hiện quá mức, sự khuếch đại gen) trong các protein họ RAS cũng đã được mô tả dưới dạng cơ chế kháng lại các thuốc điều trị ung thư như các kháng thể EGFR cetuximab và panitumumab (Leto et al., J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22) và chất ức chế tyrosin kinaza EGFR osimertinib/AZD9291 (Ortiz-Cuaran et al., Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47; Eberlein et al., Cancer Res., 2015, 75(12):2489-500).

Son of Sevenless 1 (SOS1) là chất tương đồng ở người của protein Drosophila Son of Sevenless được nhận dạng đầu tiên (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56; Chardin et al., Cytogenet. Cell. Genet., 1994, 66(1):68-9). Protein SOS1 gồm có 1333 axit amin (150 kDa). SOS1 là protein đa miền với hai miền histon đầu tận cùng N liên tiếp (HD) được tiếp theo bằng miền tương đồng Dbl (DH), miền tương đồng

Pleckstrin (PH), tác nhân liên kết xoắn (HL), đoạn trình tự trao đổi RAS (REM), miền tương đồng CDC25 và miền giàu proline đầu tận cùng C (PR). SOS1 có hai vị trí liên kết đối với các protein họ RAS; vị trí xúc tác mà vị trí này liên kết các protein họ RAS liên kết GDP để thúc đẩy quá trình trao đổi guanin nucleotit và vị trí dị lập thể mà vị trí này liên kết các protein họ RAS liên kết GTP mà dẫn đến sự gia tăng hơn nữa về chức năng GEF xúc tác của SOS1 (Freedman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2006, 103(45):16692-7; Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56). Dữ liệu công bố chỉ ra sự liên quan quyết định của SOS1 trong việc kích hoạt đột biến KRAS và truyền tín hiệu sinh ung thư trong bệnh ung thư (Jeng et al., *Nat. Commun.*, 2012, 3:1168). Các mức SOS1 cạn kiệt làm giảm tốc độ tăng sinh và sự sống sót của các tế bào khối u mang đột biến KRAS trong khi đó không quan sát thấy sự tác động nào trong các dòng tế bào KRAS kiểu hoang dại. Tác động của sự mất SOS1 không thể được giải cứu bằng cách đưa SOS1 đột biến điểm xúc tác, chứng tỏ vai trò thiết yếu của hoạt tính SOS1 GEF trong các tế bào ung thư đột biến KRAS.

SOS1 có liên quan rõ ràng trong việc kích hoạt sự truyền tín hiệu protein họ RAS trong ung thư thông qua các cơ chế khác với đột biến trong các protein họ RAS. SOS1 tương tác với protein thích ứng Grb2 và phức SOS1/Grb2 tạo ra liên kết với thụ thể Tyrosin Kinaza được hoạt hóa/phosphoryl hóa (ví dụ, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL) (Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56). SOS1 cũng được tuyển lựa tới các thụ thể bề mặt tế bào được phosphoryl hóa khác như thụ thể tế bào T (TCR), thụ thể tế bào B (BCR) và thụ thể yếu tố kích thích cụm bạch cầu đơn nhân (Salojin et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275(8):5966-75). Sự định vị này của SOS1 lên màng huyết tương, gần với các protein họ RAS, cho phép SOS1 thúc đẩy sự kích hoạt protein họ RAS. Sự kích hoạt SOS1 của các protein họ RAS cũng có thể được trung gian bởi sự tương tác của SOS1/Grb2 với protein gây ung thư BCR-ABL được phát hiện thấy phổ biến trong bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (Kardinal et al., 2001, *Blood*, 98:1773–81; Sini et al., *Nat. Cell Biol.*, 2004, 6(3):268-74).

Ngoài ra, những sự thay đổi về SOS1 có liên quan đến ung thư. Những đột biến SOS1 được phát hiện trong các ung thư cơ vân phôi thai, u tinh hoàn tế bào sertoli, u tế bào hạt của da (Denayer et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49(3):242-52) và ung

thư tuyến phổi (Cancer Genome Atlas Research Network., *Nature*. 2014, 511(7511):543-50). Trong khi sự biểu hiện quá mức của SOS1 đã được mô tả trong ung thư bàng quang (Watanabe et al., *IUBMB Life*., 2000, 49(4):317-20) và ung thư tiền liệt tuyến (Timofeeva et al., *Int. J. Oncol.*, 2009, 35(4):751-60). Ngoài ung thư, đột biến SOS1 di truyền có liên quan trong sinh bệnh học của các bệnh RASopathies ví dụ như hội chứng Noonan (NS), hội chứng tim - mặt - da (CFC: cardio-facio-cutaneous syndrome) và u xơ lợi di truyền typ 1 (Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56).

SOS1 cũng là GEF trong kích hoạt các GTPaza RAC1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) (Innocenti et al., *J. Cell Biol.*, 2002, 156(1):125-36). RAC1, như các protein họ RAS, có liên quan trong quá trình sinh bệnh học của nhiều bệnh ung thư ở người và các bệnh khác (Bid et al., *Mol. Cancer Ther.* 2013, 12(10):1925-34).

Son of Sevenless 2 (SOS2), chất tương tự SOS1 trong các tế bào động vật có vú, cũng tác động như là GEF trong kích hoạt các protein họ RAS (Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56; Buday et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 2008, 1786(2):178-87). Dữ liệu được công bố từ các mẫu chuột bất hoạt gen gợi ra vai trò không cần thiết của SOS1 và SOS2 trong việc ổn định nội môi ở chuột trưởng thành. Trong khi sự bất hoạt SOS1 dòng mầm ở chuột dẫn đến khả năng gây chết trong quá trình hình thành túi phôi giữa (Qian et al., *EMBO J.*, 2000, 19(4):642-54), chuột trưởng thành bất hoạt SOS1 hệ thống có điều kiện có thể sống sót (Baltanás et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2013, 33(22):4562-78). Sự hướng đích vào gen SOS2 không dẫn đến bất kỳ kiểu hình hiển nhiên nào ở chuột (Esteban et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2000, 20(17):6410-3). Trái lại, việc bất hoạt kép SOS1 và SOS2 dẫn đến khả năng gây chết nhanh chóng ở chuột trưởng thành (Baltanás et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2013, 33(22):4562-78). Những dữ liệu công bố này cho thấy rằng, sự hướng đích chọn lọc của các dạng đồng đẳng SOS riêng biệt (ví dụ, hướng đích SOS1 chọn lọc) có thể được dung nạp đầy đủ để đạt được chỉ số trị liệu giữa các ung thư khởi phát bằng protein họ SOS1/RAS (hoặc các bệnh lý protein họ SOS1/RAS khác) và các tế bào và mô bình thường.

Việc ức chế được lý chọn lọc liên kết giữa vị trí xúc tác của SOS1 với các protein họ RAS được kỳ vọng ngăn chặn sự kích hoạt qua trung gian SOS1 của các protein họ RAS đối với dạng được liên kết GTP. Do đó, các hợp chất ức chế SOS1 như vậy được kỳ vọng ức chế sự truyền tín hiệu theo xuôi dòng tế bào của các protein họ RAS (ví dụ,

phosphoryl hóa ERK). Trong các tế bào ung thư kết hợp với sự phụ thuộc vào các protein họ RAS (ví dụ, các dòng tế bào ung thư đột biến KRAS), các hợp chất ức chế SOS1 được kỳ vọng cung cấp hiệu quả chống ung thư (ví dụ, ức chế sự tăng sinh, sự sống sót, sự di căn v.v.). Hiệu lực cao về sự ức chế liên kết protein họ SOS1:RAS (các giá trị IC_{50} ở mức nanomol) và sự phosphoryl hóa ERK trong các tế bào (các giá trị IC_{50} ở mức nanomol) là các đặc tính mong muốn đối với hợp chất ức chế SOS1. Ngoài ra, đặc tính mong muốn của hợp chất ức chế SOS1 sẽ là sự ức chế chọn lọc SOS1 hơn SOS2. Kết luận này dựa vào kiểu hình sống sót của chuột bất hoạt gen SOS1 và khả năng gây chết của của chuột bất hoạt kép gen SOS1/SOS2, như được mô tả ở trên.

Các đặc tính này còn chưa đạt được một cách đầy đủ trong các hợp chất ức chế SOS1 mô tả ở trên. Trong những thập kỷ vừa qua, sự tương tác protein họ RAS-protein SOS1 đã được ghi nhận ngày một gia tăng. Cho tới hiện nay, nhiều nỗ lực để nhận dạng và tối ưu hóa các liên kết, các liên kết này hướng đích vào vị trí liên kết thực hiện của RAS hoặc vị trí liên kết xúc tác của SOS1 (để xem xét chọn lọc, xem trong: Lu et al., ChemMedChem. 2016, 11(8):814-21), đã được thực hiện với sự thành công hạn chế.

Gần đây, các phân tử kích hoạt nhỏ đã được nhận diện, các phân tử này liên kết với túi ưa mỡ của SOS1 ở đầu gần với vị trí liên kết RAS (Burns et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2014, 111(9):3401-6). Tuy nhiên, sự liên kết của các phân tử này hình như dẫn đến sự trao đổi nucleotit tăng lên và do đó kích hoạt RAS thay vì khử kích hoạt.

Trong một nỗ lực để làm ổn định sự tương tác protein-protein giữa các protein họ RAS với SOS1 và để ngăn chặn sự tái nạp lại các protein họ RAS với GTP, kết quả đã nhận diện ra một số đoạn khác nhau (Winter et al., J. Med. Chem. 2015, 58(5):2265-74). Tuy nhiên, sự liên kết có thể đảo ngược của các đoạn với SOS1 không chuyển dịch thành tác động có thể xác định được lên sự trao đổi nucleotit và chỉ duy nhất quan sát thấy sự tác động yếu của các đoạn được liên kết đồng hóa trị với RAS.

Cũng gần đây, các nghiên cứu đã được tiến hành để kết hợp thiết kế hợp lý và các nền sàng lọc để nhận diện các chất ức chế phân tử nhỏ của SOS1 (Evelyn et al., Chem. Biol. 2014, 21(12):1618-28; Evelyn et al., J. Biol. Chem. 2015, 290(20):12879-98; Zheng et al., WO 2016/077793), tức là, các hợp chất liên kết với SOS1 và ức chế sự tương tác protein-protein với các protein họ RAS. Mặc dù các hợp chất với tác dụng ức chế nhẹ trên SOS1 đã được nhận diện, các tác dụng lên sự trao đổi guanin nucleotit và sự

điều biến truyền tín hiệu tế bào (ví dụ, phosphoryl hóa ERK) là yếu.

WO 2018/115380 và WO 2018/172250 bộc lộ các chất ức chế SOS dựa vào quinazolin.

Ở đây, các tác giả sáng chế mô tả về các hợp chất ức chế SOS1 mới, các hợp chất này liên kết với vị trí xúc tác SOS1 (được khẳng định bằng phương pháp tinh thể học) và đồng thời ngăn chặn sự tương tác với và sự kích hoạt của các protein họ RAS. Quá trình này dẫn đến tác dụng ức chế rõ rệt lên sự tương tác của SOS1 với các protein họ RAS, đặc biệt là KRAS (với hoạt tính IC₅₀ mức nanomol chữ số đơn thấp) và do đó, làm giảm đáng kể quá trình phosphoryl hóa ERK trong các dòng tế bào ung thư đột biến KRAS.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất ức chế SOS1 chọn lọc mô tả ở đây được kỳ vọng mang lại lợi ích được lý cho bệnh nhân bị bệnh ung thư có liên quan với sự phụ thuộc vào quá trình truyền tín hiệu protein họ RAS. Các bệnh ung thư như vậy kỳ vọng được hướng đích bằng hợp chất ức chế SOS1 bao gồm các hợp chất thể hiện sự thay đổi (sự đột biến, khuếch đại gen, sự biểu hiện quá mức) của các thành phần (protein, gen) trong các con đường protein họ RAS như KRAS, NRAS, HRAS, các tyrosin kinaza thụ thể (ví dụ, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), GAPs (ví dụ, NF1) và SOS1. Ngoài ra, căn cứ vào vai trò của SOS1 trong việc kích hoạt RAC1, các bệnh ung thư chứng tỏ sự phụ thuộc vào RAC1 được kỳ vọng được hướng đích bằng các hợp chất ức chế SOS1. Ngoài ra, ở các bệnh khác liên quan với sự rối loạn điều hòa con đường protein họ RAS như bệnh u xơ thần kinh, hội chứng Noonan (NS), hội chứng tim - mặt - da (CFC) và u xơ lợi di truyền typ 1, các hợp chất ức chế SOS1 cũng sẽ được kỳ vọng mang lại lợi ích được lý.

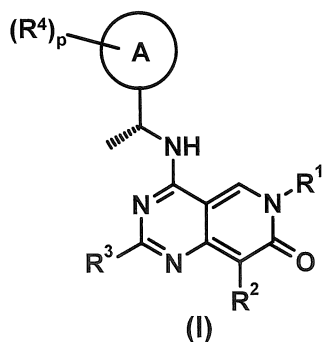
Ngoài tác dụng và hiệu lực ức chế, các hợp chất bộc lộ ở đây còn thể hiện độ hòa tan tốt, các đặc tính DMPK điều chỉnh phù hợp và độ chọn lọc tốt so với các kinaza của kinome người. Ngoài ra, các hợp chất dựa vào pyridopyrimidinon mới về cấu trúc và tổng hợp này thể hiện độ ổn định chuyển hóa tốt, nguy cơ về sự ức chế xytocrom phụ thuộc thời gian giảm và có thể, nguy cơ chệch đích nói chung giảm.

Các hợp chất

Hiện tại, đã bất ngờ phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức (I) trong đó các

nhóm R^1 đến R^4 , A và p có nghĩa như được xác định dưới đây hoạt động dưới dạng chất ức chế sự tương tác giữa vị trí xúc tác của SOS1 với các protein họ RAS mà chúng có liên quan trong việc kiểm soát quá trình tăng sinh tế bào. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ trong điều trị các bệnh đặc trưng bởi quá trình tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó:

[A0]

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)OR^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1}

và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)OR^{e1}$;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{4-10}xycloalkenyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $C_{6-10}aryl$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

[B0]

R^2 được chọn từ nhóm gồm hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh và halogen;

[C0]

R^3 được chọn từ nhóm gồm hydro, $C_{1-4}alkyl$ và $C_{1-4}haloalkyl$;

[D0]

hệ vòng A được chọn từ nhóm gồm $C_{6-10}aryl$, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl hai vòng có 9 đến 10 cạnh;

p là 1, 2 hoặc 3;

mỗi một R^4 được chọn độc lập từ nhóm gồm $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hydroxy- $C_{1-4}alkyl$, hydroxy- $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, hydroxy- $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$ được thế bằng heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxy, halogen, $-NH_2$, $-SO_2-C_{1-4}alkyl$ và phần tử thế hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể chỉ là phần tử thế ở vòng không thơm;

hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh [A1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{4-10}xycloalkenyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $C_{6-10}aryl$ và heteroaryl có 5 đến 10

cạnh, trong đó C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm -OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, halogen, -CN, -C(O)R^{c1}, -C(O)OR^{c1} và -C(O)NR^{c1}R^{c1};

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, halogen, -CN, -C(O)R^{e1}, -C(O)OR^{e1} và -C(O)NR^{e1}R^{e1};

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

Theo khía cạnh khác [A2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R¹ là R^{a1};

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₃₋₁₀xycloalkyl, C₄₋₁₀xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm -OR^{c1}, halogen và -C(O)NR^{c1}R^{c1};

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C₆₋₁₀aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$ và halogen;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và C_{1-6} alkyl.

Theo khía cạnh khác [A3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm C_{3-10} xycloalkyl và C_{4-10} xycloalkenyl, trong đó C_{3-10} xycloalkyl và C_{4-10} xycloalkenyl cả hai được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ và $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

Theo khía cạnh khác [A4], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

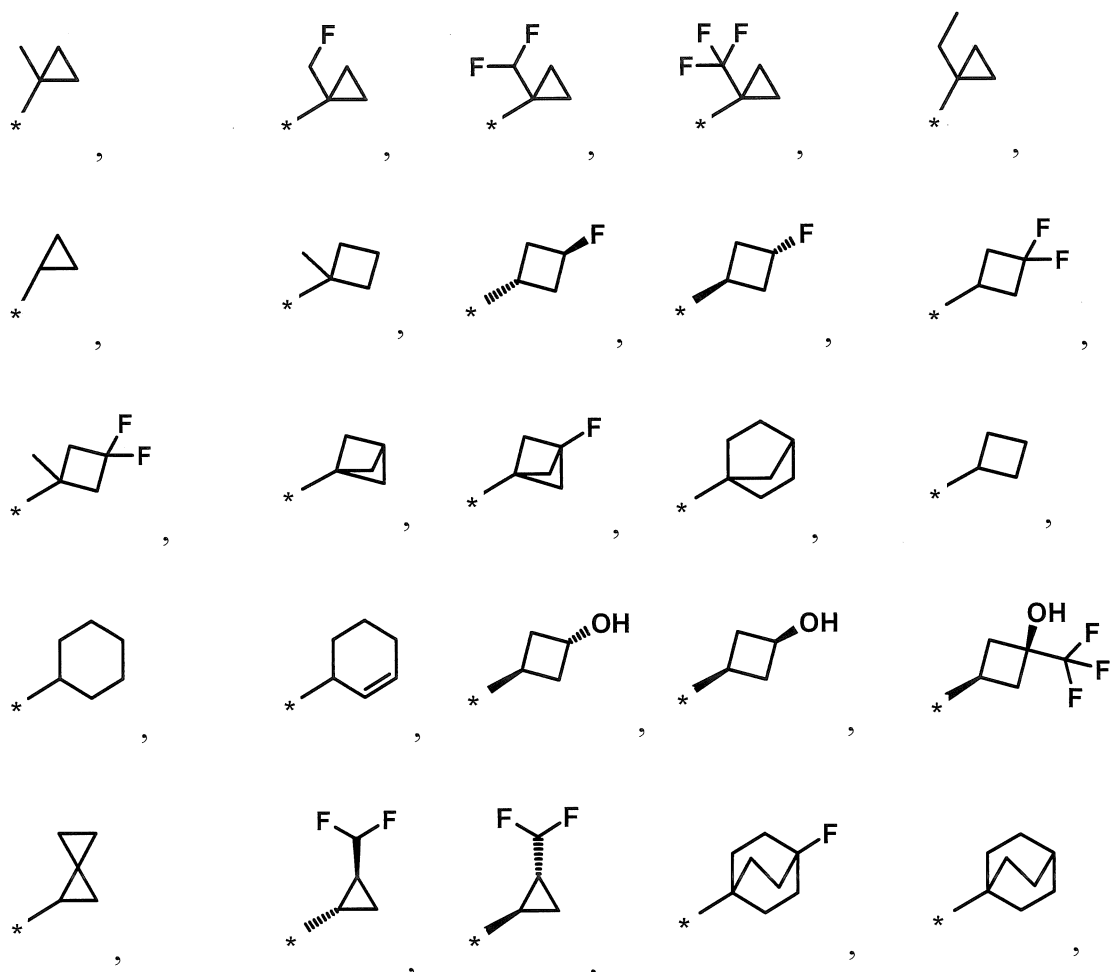
R^1 là C_{3-8} xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

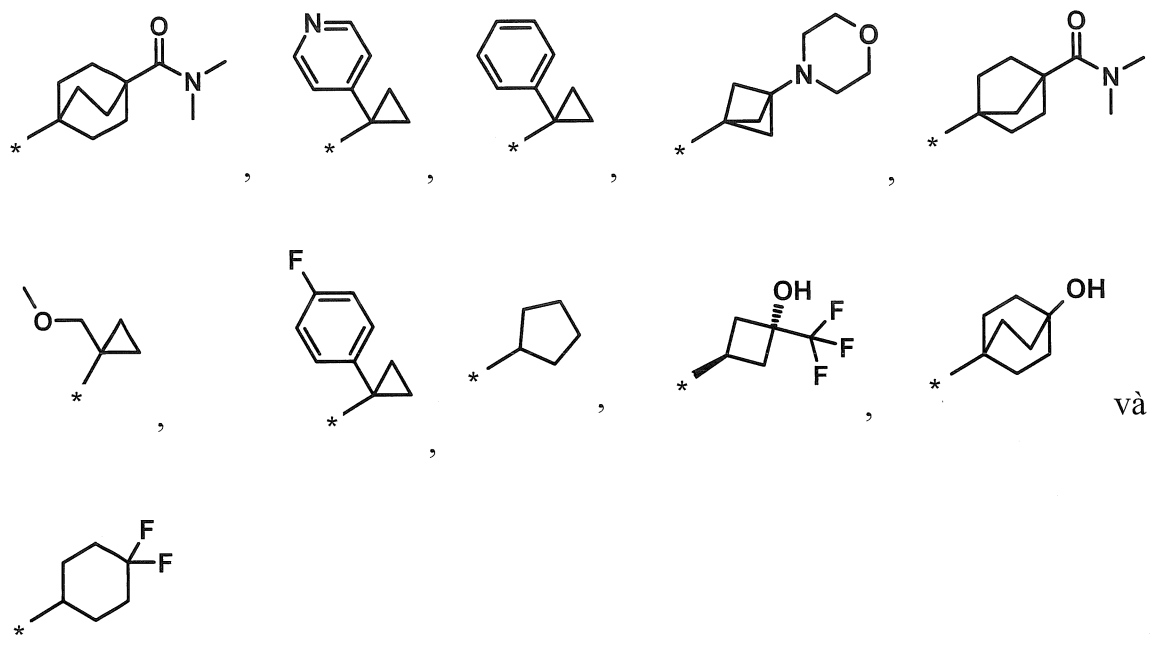
mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, halogen và $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tất cả

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và C₁₋₆alkyl.

R^1 được chọn từ trong số





Theo khía cạnh khác [A7], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

Theo khía cạnh khác [A8], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

Theo khía cạnh khác [A9], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 là heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ và $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thế

tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$ và $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-10} cycloalkenyl, heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

Theo khía cạnh khác [A10], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

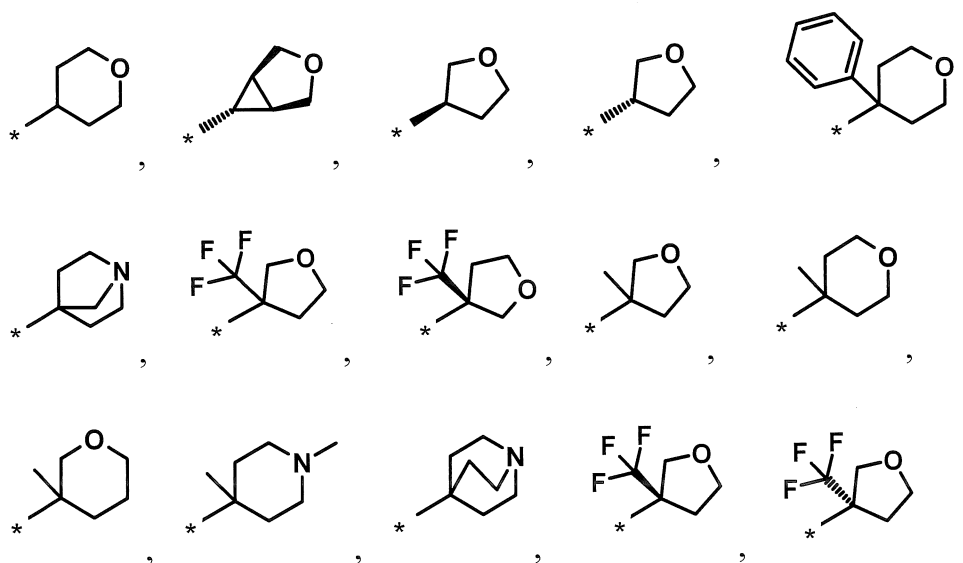
R^1 là heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{6-10} aryl.

Theo khía cạnh khác [A11], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

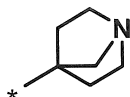
R^1 là heterocyclyl có 3 đến 8 cạnh được thể tùy ý bằng một phần tử thể được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{6-10} aryl.

Theo khía cạnh khác [A12] sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 được chọn từ trong số



và



Theo khía cạnh khác [A13], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^1 là heteraryl có 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng C_{1-4} alkyl.

Theo khía cạnh khác [B1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là hydro.

Theo khía cạnh khác [B2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là C_{1-4} alkyl.

Theo khía cạnh khác [B3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là metyl.

Theo khía cạnh khác [B4], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là halogen.

Theo khía cạnh khác [B5], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 được chọn từ nhóm gồm flo và brom.

Theo khía cạnh khác [B6], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là flo.

Theo khía cạnh khác [B7], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là C_{3-5} cycloalkyl.

Theo khía cạnh khác [B8], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^2 là xyclopropyl.

Theo khía cạnh khác [C1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^3 là hydro.

Theo khía cạnh khác [C2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^3 là C_{1-4} alkyl.

Theo khía cạnh khác [C3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

R^3 là methyl.

Theo khía cạnh khác [D1], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

hệ vòng A được chọn từ nhóm gồm C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl hai vòng có 9 đến 10 cạnh;

p là 1 hoặc 2;

mỗi một R^4 được chọn độc lập từ nhóm gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkinyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy- C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkyl được thế bằng heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, halogen và phần tử thế hóa trị hai =O, trong khi =O có thể chỉ là phần tử thế ở vòng không thơm.

Theo khía cạnh khác [D2], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

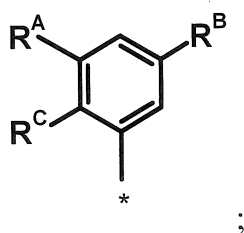
hệ vòng A được chọn từ nhóm gồm C_{6-10} aryl và heteroxyclyl hai vòng có 9 đến 10 cạnh;

p là 1 hoặc 2;

mỗi một R^4 được chọn độc lập từ nhóm gồm $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkinyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hydroxy- $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$ được thế bằng heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, halogen và phần tử thế hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể chỉ là phần tử thế ở vòng không thơm.

Theo khía cạnh khác [D3], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

A cùng với p phần tử thế R^4 có cấu trúc



R^A được chọn từ nhóm gồm $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$, hydroxy- $C_{1-4}alkyl$, hydroxy- $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{1-4}haloalkyl$ được thế bằng heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, $C_{3-6}xycloalkyl$, hydroxy- $C_{3-6}xycloalkyl$, heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, hydroxy-heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, halogen và $-SO_2-C_{1-4}alkyl$;

R^B được chọn từ nhóm gồm hydro và $-NH_2$;

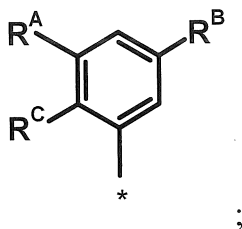
R^C được chọn từ nhóm gồm hydro, $C_{1-4}alkyl$ và halogen;

hoặc

R^A và R^C cùng với các nguyên tử cacbon mà các gốc này được gắn vào để tạo ra vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogen hoặc bằng nhóm oxo.

Theo khía cạnh khác [D4], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

A cùng với p phần tử thế R^4 có cấu trúc



R^A được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkyl được thế bằng heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy- C_{3-6} xycloalkyl, heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, hydroxy-heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh, halogen và $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl;

R^B được chọn từ nhóm gồm hydro và $-NH_2$;

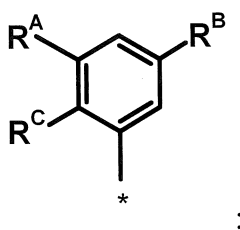
R^C được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và halogen;

hoặc

R^A và R^C cùng với các nguyên tử cacbon mà các gốc này được gắn vào để tạo ra vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh và dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh cả hai được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogen hoặc bằng nhóm oxo.

Theo khía cạnh khác [D5], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

A cùng với p phần tử thế R^4 có cấu trúc



R^A được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} haloalkyl, hydroxy- C_{1-4} haloalkyl và C_{1-4} haloalkyl được thế bằng heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh;

R^B là hydro;

R^C được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và flo;

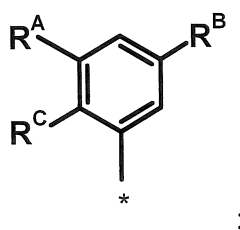
hoặc

R^A và R^C cùng với các nguyên tử cacbon mà các gốc này được gắn vào để tạo ra

vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo hoặc bằng nhóm oxo.

Theo khía cạnh khác [D6], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

A cùng với p phần tử thế R^4 có cấu trúc



R^A được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} haloalkyl, hydroxy- C_{1-4} haloalkyl và C_{1-4} haloalkyl được thế bằng heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh;

R^B là hydro;

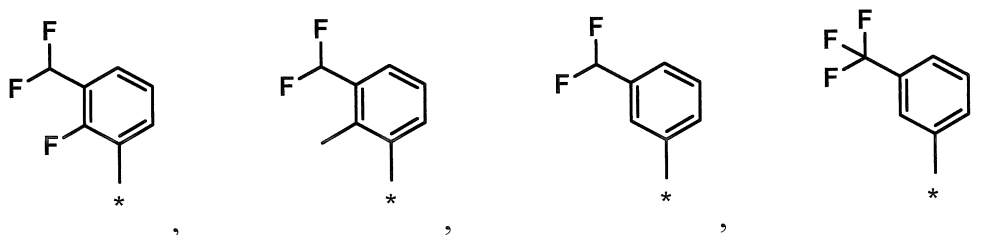
R^C được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và flo;

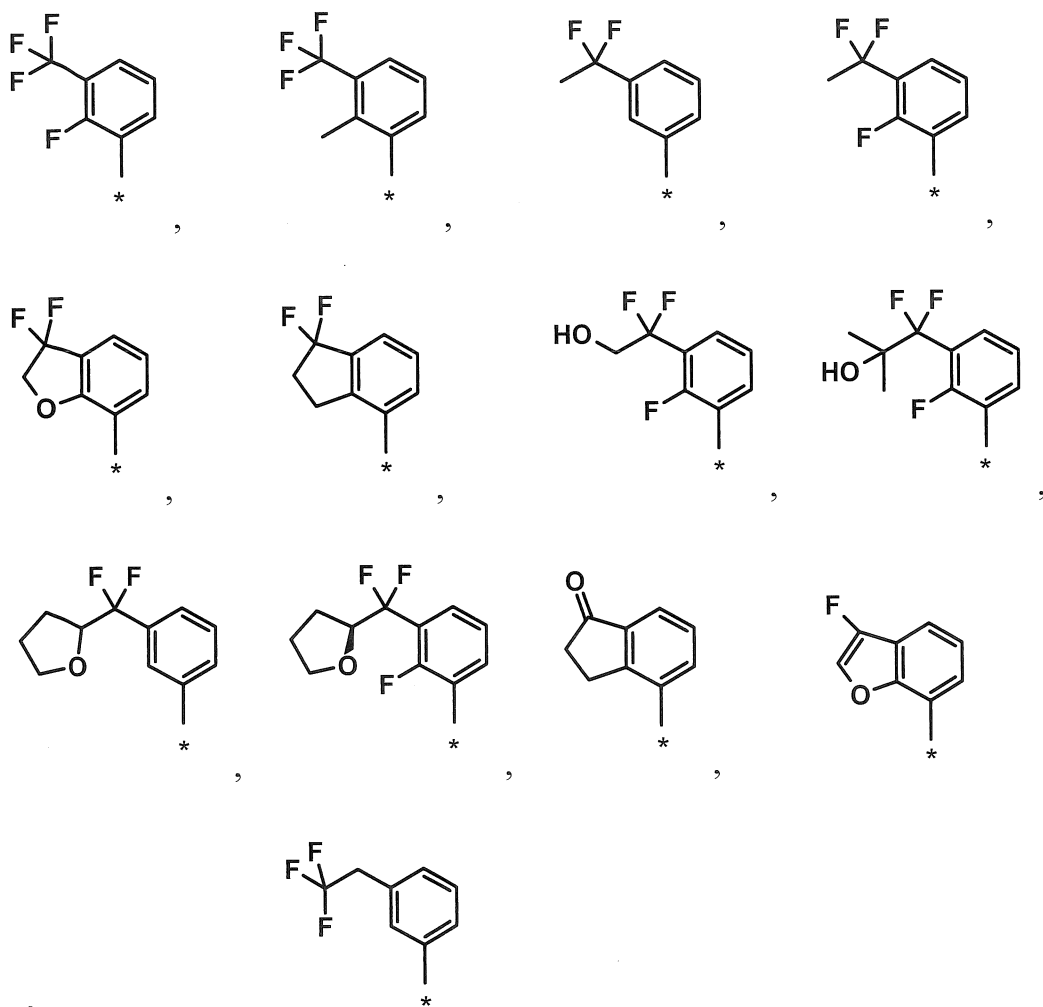
hoặc

R^A và R^C cùng với các nguyên tử cacbon mà các gốc này được gắn vào để tạo ra vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh hoặc dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh và dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh cả hai được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo hoặc bằng nhóm oxo.

Theo khía cạnh khác [D7], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

A cùng với p phần tử thế R^4 được chọn từ trong số

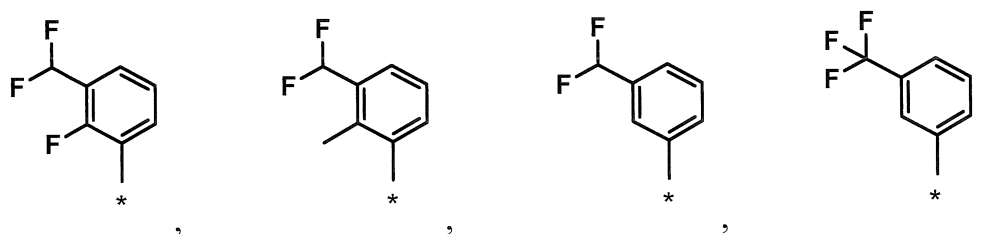


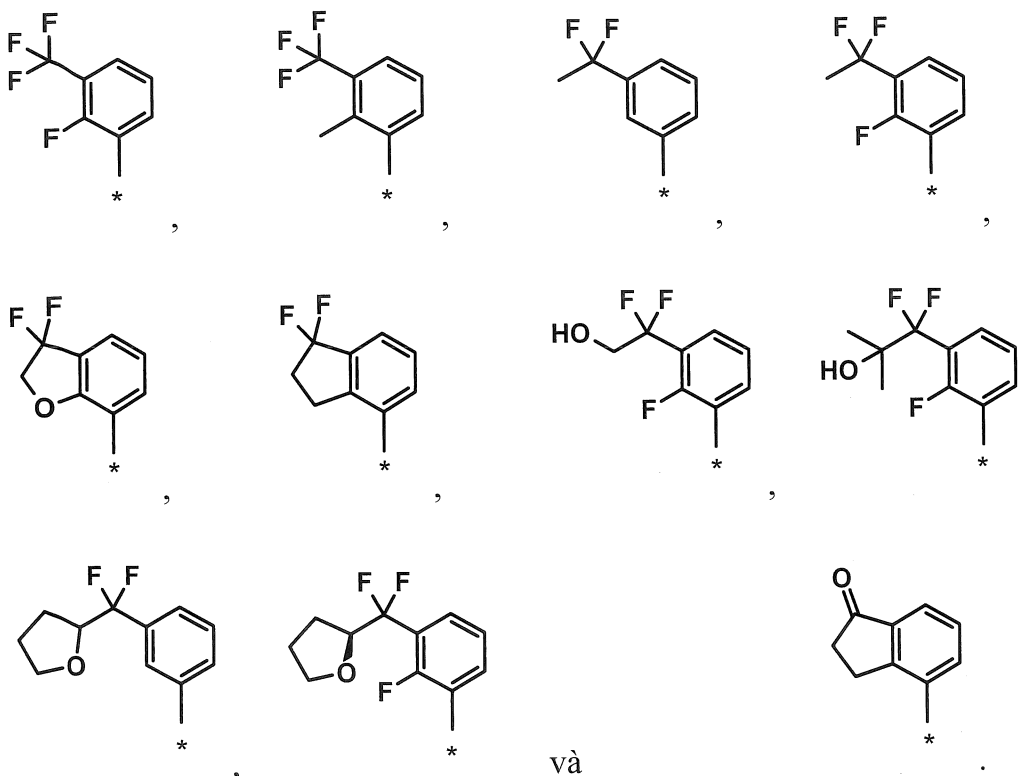


và

Theo khía cạnh khác [D8], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

A cùng với p phần tử thế R^4 được chọn từ trong số





Tất cả các khía cạnh cấu trúc từ [A1] đến [A13], [B1] đến [B8], [C1] đến [C3] và [D1] đến [D8] nêu trên lần lượt là các phương án ưu tiên của các khía cạnh [A0], [B0], [C0] và [D0] tương ứng. Các khía cạnh cấu trúc [A0] đến [A13], [B0] đến [B8], [C0] đến [C3] và [D0] đến [D8] liên quan đến các phần phân tử khác nhau của các hợp chất (I) theo sáng chế có thể được kết hợp với nhau khi cần thiết trong các tổ hợp [A][B][C][D] để thu được các hợp chất (I) ưu tiên. Mỗi một tổ hợp [A][B][C][D] đại diện và xác định các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất (I) theo sáng chế.

Các phương án ưu tiên theo sáng chế với công thức cấu trúc (I) là các hợp chất minh họa từ I-1 đến I-179 và bất kỳ tập hợp con nào của chúng.

Tất cả các hợp chất trung gian tổng hợp được xác định chung cũng như được bộc lộ cụ thể ở đây và muối của chúng cũng là một phần của sáng chế.

Tất cả các bước phản ứng tổng hợp riêng biệt cũng như các trình tự phản ứng bao gồm các bước phản ứng tổng hợp riêng biệt này, cả được xác định chung hoặc được bộc lộ cụ thể ở đây cũng là một phần của sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến các hydrat, solvat, dạng đa hình thể, chất chuyển hóa,

dẫn xuất, chất đồng phân và tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó).

Sáng chế còn đề cập đến hydrat của hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó).

Sáng chế còn đề cập đến solvat của hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó).

Các hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó) mà ví dụ mang các nhóm este là tiền dược chất tiềm năng, este được tách dưới các điều kiện sinh lý và cũng là một phần của sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó).

Sáng chế còn đề cập đến muối dược dụng của hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó) với các axit hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ.

Sử dụng trong y học – Phương pháp điều trị

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là các hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án của nó), các hợp chất này hữu dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc tình trạng liên quan đến hoặc được điều biến bởi SOS1, nhất là trong đó việc ức chế sự tương tác của SOS1 và protein họ RAS và/hoặc RAC1 là cơ lợi ích trị liệu, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) – hoặc muối dược dụng của nó – để sử dụng trong phương pháp điều trị cho người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối dược dụng của nó – để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc tình trạng trong đó việc ức chế sự tương tác của SOS1 và protein họ RAS và/hoặc RAC1 là có lợi ích trị liệu, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư ở người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư ở người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1 – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng như được xác định ở trên trong đó hợp chất ức chế SOS1 này được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một được chất khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng như được xác định ở trên trong đó hợp chất này được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một được chất khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1 – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng như được xác định ở trên, trong đó hợp chất ức chế SOS1 này được dùng kết hợp với ít nhất một được chất khác.

Theo khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng như được xác định ở trên, trong đó hợp chất này được dùng kết hợp với ít nhất một được chất khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được chất được điều chế để được dùng trước, sau hoặc cùng với hợp chất ức chế SOS1 – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng như được xác định ở trên trong sử dụng hợp chất có công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được chất được điều chế để được dùng trước, sau hoặc cùng với hợp chất có công thức (I) – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng như được xác định ở trên trong sử dụng hợp chất có công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – để sử dụng trong điều trị hoặc

trong phương pháp điều trị như được xác định ở trên.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng của hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – trong điều chế được phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng của hợp chất ức chế SOS1 – hoặc muối được dụng của nó – như được xác định ở trên trong đó hợp chất ức chế SOS1 này được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một được chất khác.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng của hợp chất có công thức (I) – hoặc muối được dụng của nó – như được xác định ở trên trong đó hợp chất này được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một được chất khác.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng của hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – như được xác định ở trên trong điều trị.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc tình trạng trong đó việc ức chế sự tương tác của SOS1 và protein họ RAS hoặc RAC1 là có lợi ích trị liệu bao gồm việc dùng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – cho con người.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư bao gồm việc dùng một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), – hoặc muối được dụng của nó – cho con người.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp như được xác định ở trên trong đó hợp chất ức chế SOS1 – hoặc muối được dụng của nó – được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một được chất khác.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp như được xác định ở trên trong đó hợp chất có công thức (I) – hoặc muối được dụng của nó – được dùng trước, sau hoặc cùng với ít nhất một được chất khác.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp như được xác định ở trên trong đó hợp chất ức chế SOS1 – hoặc muối được dụng của nó – được dùng kết hợp với lượng có tác dụng

điều trị của ít nhất một dược chất khác.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp như được xác định ở trên trong đó hợp chất có công thức (I) – hoặc muối dược dụng của nó – được dùng kết hợp với lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một dược chất khác.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị như được xác định ở trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm

- dược phẩm hoặc dạng liều lượng thứ nhất bao gồm hợp chất ức chế SOS1 và tùy ý, một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc thể mang dược dụng, và
- ít nhất một dược phẩm hoặc dạng liều lượng thứ hai bao gồm dược chất khác và tùy ý, một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc thể mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm

- dược phẩm hoặc dạng liều lượng thứ nhất bao gồm hợp chất có công thức (I) và tùy ý, một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc thể mang dược dụng, và
- ít nhất một dược phẩm hoặc dạng liều lượng thứ hai bao gồm dược chất khác và tùy ý, một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc thể mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm ít nhất một (tốt hơn là một) hợp chất có công thức (I) – hoặc muối dược dụng của nó – và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) – hoặc muối dược dụng của nó – và ít nhất một (tốt hơn là một) dược chất khác.

Theo khía cạnh khác, dược chất để được sử dụng cùng/kết hợp với hợp chất ức chế SOS1, đặc biệt là hợp chất có công thức (I) (bao gồm tất cả các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất (I)), hoặc trong các sử dụng y học, sử dụng, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được xác định trong bản mô tả này (ở trên và dưới đây) có thể được chọn từ bất kỳ một hoặc nhiều trong số các dược chất dưới đây (tốt hơn chỉ duy nhất một dược chất bổ sung được sử dụng trong tất cả các phương án này):

1. chất ức chế EGFR và/hoặc các đột biến của nó

- a. ví dụ, afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab, osimertinib, olmutinib, EGF-816;
 - b. tốt hơn là afatinib, osimertinib và cetuximab;
 - c. tốt nhất là afatinib
2. chất ức chế ErbB2 (Her2) và/hoặc các đột biến của nó
 - a. ví dụ, afatinib, lapatinib, trastuzumab, pertuzumab;
 - b. tốt hơn là afatinib và trastuzumab;
 - c. tốt nhất là trastuzumab;
3. chất ức chế ALK và/hoặc các đột biến của nó
 - a. ví dụ, crizotinib, alectinib, entrectinib, brigatinib;
 - b. tốt hơn là crizotinib và alectinib;
 - c. tốt nhất là crizotinib;
4. chất ức chế MEK và/hoặc các đột biến của nó
 - a. ví dụ, trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, refametinib;
 - b. tốt hơn là trametinib và cobimetinib;
 - c. tốt nhất là trametinib;
5. chất ức chế KRAS liên kết GDP và/hoặc các đột biến của nó
 - a. chất ức chế không thể đảo ngược của KRAS G12C
 - i. ví dụ, ARS-853 (hợp chất V-64 trong tài liệu WO 2014/152588), ví dụ I-272 trong tài liệu WO 2016/044772;
 - b. chất ức chế có thể đảo ngược của KRAS liên kết GDP và/hoặc các đột biến của nó;
6. chất ức chế BCR-ABL và/hoặc các đột biến của nó
 - a. ví dụ, imatinib, dasatinib, nilotinib;
 - b. tốt hơn là imatinib và nilotinib;
 - c. tốt nhất là imatinib;
7. chất ức chế FGFR1 và/hoặc FGFR2 và/hoặc FGFR3 và/hoặc các đột biến của nó
 - a. ví dụ, nintedanib;

8. chất ức chế ROS1 và/hoặc các đột biến của nó

- a. ví dụ, crizotinib, entrectinib, lorlatinib, ceritinib, merestinib;
- b. tốt hơn là crizotinib và entrectinib;
- c. tốt nhất là crizotinib;

9. chất ức chế c-MET và/hoặc các đột biến của nó

10. chất ức chế AXL và/hoặc các đột biến của nó

11. chất ức chế NTRK1 và/hoặc các đột biến của nó

12. chất ức chế RET và/hoặc các đột biến của nó

13. taxan

- a. ví dụ, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel;
- b. tốt hơn là paclitaxel;

14. Hợp chất chứa platin

- a. ví dụ, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin;

15. chất chống chuyển hóa

- a. ví dụ, 5-fluorouracil, capecitabine, floxuridine, cytarabine, gemcitabine, tổ hợp của trifluridine và tipiracil (= TAS102);
- b. tốt hơn là gemcitabine;

16. chất ức chế kinaza nguyên phân

- a. ví dụ, chất ức chế CDK4/6
 - i. ví dụ, palbociclib, ribociclib, abemaciclib;
 - ii. tốt hơn là palbociclib và abemaciclib;
 - iii. tốt nhất là abemaciclib;

17. tác nhân trị liệu miễn dịch

- a. ví dụ, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch
 - i. ví dụ, kháng-CTLA4 mAb, kháng-PD1 mAb, kháng-PD-L1 mAb, kháng-PD-L2 mAb, kháng-LAG3 mAb, kháng-TIM3 mAb;
 - ii. tốt hơn là kháng-PD1 mAb;
 - iii. ví dụ, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab,

durvalumab, pidilizumab, PDR-001 (= spartalizumab);

iv. tốt hơn là nivolumab, pembrolizumab và PDR-001 (= spartalizumab);

v. tốt nhất là pembrolizumab;

18. thuốc chống tạo mạch

a. ví dụ, bevacizumab, nintedanib;

b. tốt nhất là bevacizumab;

19. chất ức chế men topoisomeraza

a. ví dụ, irinotecan, liposomal irinotecan, topotecan;

b. tốt nhất là irinotecan;

20. chất ức chế A-Raf và/hoặc B-Raf và/hoặc C-Raf và/hoặc các đột biến của nó

a. ví dụ, RAF-709 (= ví dụ 131 trong tài liệu WO 2014/151616), LY-3009120 (= ví dụ 1 trong tài liệu WO 2013/134243);

21. chất ức chế ERK và/hoặc các đột biến của nó

a. ví dụ, ulixertinib;

22. chất điều hòa quá trình chết tế bào theo chương trình

a. ví dụ, chất ức chế sự tương tác giữa p53 (tốt hơn là p53 chức năng, tốt nhất là wt p53) và MDM2 (“chất ức chế MDM2”);

i. ví dụ, HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115;

ii. tốt hơn là HDM-201, RG-7388 và AMG-232

b. ví dụ, chất ức chế PARP;

c. ví dụ, chất ức chế MCL-1;

23. chất ức chế mTOR

a. ví dụ, rapamycin, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus;

24. chất điều hòa ngoại di truyền

a. ví dụ, chất ức chế BET

i. ví dụ, JQ-1, GSK 525762, OTX 015 (= MK8628), CPI 0610, TEN-010 (= RO6870810);

b. ví dụ, chất ức chế CDK9;

25. chất ức chế IGF1/2 và/hoặc IGF1-R

a. ví dụ, xentuzumab (antibody 60833 trong tài liệu WO 2010/066868), MEDI-573 (= dusigitumab);

26. chất ức chế RAS GEFs và/hoặc các đột biến của nó

a. ví dụ, chất ức chế SOS2 và/hoặc các đột biến của nó

27. chất ức chế PI3K và/hoặc các đột biến của nó

Trong sáng chế này, cần hiểu rằng, các tổ hợp, dược phẩm, bộ kit, phương pháp, việc sử dụng hoặc các hợp chất để sử dụng theo sáng chế này có thể dự định để dùng cùng lúc, đồng thời, liên tiếp, lần lượt, xen kẽ hoặc riêng biệt các hoạt chất hoặc thành phần. Sẽ được hiểu rõ rằng, hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và ít nhất một dược chất khác có thể được dùng ở dạng được phối chế phụ thuộc hoặc độc lập, ví dụ như hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và ít nhất một dược chất khác có thể được dùng như một phần của cùng dược phẩm/dạng liều lượng hoặc tốt hơn trong các dược phẩm/dạng liều lượng riêng biệt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong ngữ cảnh này, “tổ hợp” hoặc “được kết hợp” theo nghĩa của sáng chế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sản phẩm mà xuất phát từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm cả kết hợp cố định và không cố định (ví dụ, tự do) (bao gồm cả các bộ kit) và việc sử dụng, ví dụ như sử dụng cùng lúc, đồng thời, liên tiếp, lần lượt, xen kẽ hoặc riêng biệt các thành phần hoặc hoạt chất. Thuật ngữ “kết hợp cố định” nghĩa là, các hoạt chất cả hai được dùng cho bệnh nhân cùng lúc ở dạng thực thể hoặc liều lượng đơn. Thuật ngữ “kết hợp không cố định” nghĩa là, các hoạt chất cả hai được dùng cho bệnh nhân ở dạng các thực thể riêng biệt cùng lúc, đồng thời hoặc liên tiếp không theo các giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc dùng như vậy cung cấp các mức hiệu quả trị liệu của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân.

Việc dùng hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và ít nhất một dược chất khác có thể diễn ra bằng cách dùng đồng thời các thành phần hoặc hoạt chất, ví dụ như bằng cách dùng chúng cùng lúc hoặc đồng thời trong một chế phẩm phối chế

hoặc dạng liều lượng duy nhất hoặc trong hai hoặc nhiều chế phẩm phối chế hoặc dạng liều lượng riêng biệt. Theo cách khác, việc dùng hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và ít nhất một dược chất khác có thể diễn ra bằng cách dùng các thành phần hoặc hoạt chất liên tiếp hoặc theo cách xen kẽ, ví dụ như trong hai hoặc nhiều chế phẩm phối chế hoặc dạng liều lượng riêng biệt.

Ví dụ, việc dùng cùng lúc bao gồm việc dùng cơ bản là cùng thời gian. Dạng dùng này cũng có thể được gọi là “dùng đồng thời”. Dùng đồng thời bao gồm việc dùng các hoạt chất trong cùng khoảng thời gian tổng thể, ví dụ vào cùng ngày nhưng không nhất thiết cùng thời gian. Dùng xen kẽ bao gồm việc dùng một tác nhân trong một khoảng thời gian, ví dụ trong tiến trình vài ngày hoặc một tuần, tiếp theo bằng cách dùng (các) tác nhân khác trong một khoảng thời gian tiếp sau, ví dụ trong tiến trình vài ngày hoặc một tuần, và sau đó, lặp lại mô hình trong một hoặc nhiều chu trình. Việc dùng liên tiếp hoặc lần lượt bao gồm việc dùng một tác nhân trong một khoảng thời gian thứ nhất (ví dụ, trong tiến trình vài ngày hoặc một tuần) sử dụng một hoặc nhiều liều, tiếp theo bằng cách dùng (các) tác nhân khác trong một khoảng thời gian thứ hai và/hoặc bổ sung (ví dụ, trong tiến trình vài ngày hoặc một tuần) sử dụng một hoặc nhiều liều. Phác đồ gói lên nhau cũng có thể được sử dụng, phác đồ này bao gồm việc dùng các hoạt chất ở các ngày khác nhau trong cùng thời gian điều trị, không nhất thiết theo trình tự đều đặn. Những thay đổi về các hướng dẫn chung này cũng có thể được sử dụng, ví dụ, theo các tác nhân được sử dụng và tình trạng của đối tượng.

Các thành phần của tổ hợp theo sáng chế này có thể được dùng (theo cách phụ thuộc hoặc độc lập) bằng các phương pháp thông thường đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, theo đường uống, đường tiêu hóa, đường ngoài tiêu hóa (ví dụ, theo đường trong cơ, trong phúc mạc, trong tĩnh mạch, qua da hoặc dưới da hoặc cấy ghép), đường mũi, đường âm đạo, đường trực tràng hoặc đường tại chỗ và có thể được phối chế, duy nhất hoặc cùng nhau, trong các chế phẩm đơn vị liều lượng thích hợp chứa chất mang, tá dược và/hoặc thể mang dược dụng không độc thông thường thích hợp cho mỗi một đường dùng.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư bao gồm việc dùng cho bệnh nhân cần thiết một lượng có tác dụng điều trị của hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một

được chất khác, trong đó hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tiếp, lần lượt, xen kẽ hoặc riêng biệt cùng với ít nhất một được chất khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, trong đó hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tiếp, lần lượt, xen kẽ hoặc riêng biệt cùng với ít nhất một được chất khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm

- được phẩm hoặc dạng liều lượng thứ nhất bao gồm hợp chất ức chế SOS1 (ví dụ, hợp chất có công thức (I)), và tùy ý, một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc thể mang được dụng, và
- ít nhất được phẩm hoặc dạng liều lượng thứ hai bao gồm được chất khác, và tùy ý, một hoặc nhiều chất mang, tá dược và/hoặc thể mang được dụng,

để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa ung thư, trong đó được phẩm thứ nhất cần được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tiếp, lần lượt, xen kẽ hoặc riêng biệt cùng với được phẩm hoặc dạng liều lượng thứ hai và/hoặc bổ sung.

Theo phương án khác của sáng chế, các thành phần (tức là, các thành phần kết hợp) của chế phẩm kết hợp, bộ kit, việc sử dụng, phương pháp và hợp chất để sử dụng theo sáng chế (bao gồm tất cả các phương án) được dùng cùng lúc.

Theo phương án khác theo sáng chế các thành phần (tức là, các thành phần kết hợp) of chế phẩm kết hợp, bộ kit, việc sử dụng, phương pháp và hợp chất để sử dụng theo sáng chế (bao gồm tất cả các phương án) được dùng đồng thời.

Theo phương án khác theo sáng chế các thành phần (tức là, các thành phần kết hợp) của chế phẩm kết hợp, bộ kit, việc sử dụng, phương pháp và hợp chất để sử dụng theo sáng chế (bao gồm tất cả các phương án) được dùng liên tiếp.

Theo phương án khác theo sáng chế các thành phần (tức là, các thành phần kết hợp) của chế phẩm kết hợp, bộ kit, việc sử dụng, phương pháp và hợp chất để sử dụng theo sáng chế (bao gồm tất cả các phương án) được dùng lần lượt.

Theo phương án khác theo sáng chế các thành phần (tức là, các thành phần kết hợp) của chế phẩm kết hợp, bộ kit, việc sử dụng, phương pháp và hợp chất để sử dụng theo sáng chế (bao gồm tất cả các phương án) được dùng xen kẽ.

Theo phương án khác theo sáng chế các thành phần (tức là, các thành phần kết hợp) của chế phẩm kết hợp, bộ kit, việc sử dụng, phương pháp và hợp chất để sử dụng theo sáng chế (bao gồm tất cả các phương án) được dùng riêng biệt.

“Lượng có tác dụng điều trị” của (các) hợp chất hoạt tính cần được dùng là lượng tối thiểu cần thiết để phòng ngừa, cải thiện hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn.

Chế phẩm kết hợp theo sáng chế này có thể được dùng ở liều có hiệu quả trị liệu duy nhất hoặc được phân chia hàng ngày. Các thành phần hoạt tính của chế phẩm kết hợp có thể được dùng ở liều như vậy sao cho chúng có hiệu quả trị liệu trong liệu pháp đơn trị liệu, hoặc ở liều như vậy sao cho thấp hơn liều được sử dụng trong liệu pháp đơn trị liệu, nhưng khi được kết hợp tạo ra lượng có tác dụng điều trị (chung) mong muốn.

Theo khía cạnh khác, bệnh/tình trạng/ung thư cần được điều trị/phòng ngừa bằng hợp chất ức chế SOS1, hợp chất ức chế SOS1 để sử dụng, hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) để sử dụng, sử dụng để điều chế và phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được xác định trong bản mô tả này (ở trên và dưới đây) được chọn từ nhóm gồm ung thư tụy, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư đường mật, đa u tủy, u hắc tố, ung thư tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, ung thư bàng quang, ung thư đường tiết niệu, ung thư dạ dày, ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư thực quản, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư tế bào gan, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư thận và các sarcom.

Theo khía cạnh khác, bệnh/tình trạng/ung thư cần được điều trị/phòng ngừa bằng hợp chất ức chế SOS1, hợp chất ức chế SOS1 để sử dụng, hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) để sử dụng, sử dụng để điều chế và phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được xác định trong bản mô tả này (ở trên và dưới đây) được chọn từ nhóm gồm ung thư tụy, ung thư phổi (tốt hơn là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC)), ung thư đường mật và ung thư đại trực tràng.

Theo khía cạnh khác, bệnh/tình trạng cần được điều trị/phòng ngừa bằng hợp chất ức chế SOS1, hợp chất ức chế SOS1 để sử dụng, hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) để sử dụng, sử dụng để điều chế và phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được xác định trong bản mô tả này (ở trên và dưới đây) là bệnh RASopathy, tốt hơn được chọn từ nhóm gồm bệnh u xơ thần kinh typ 1 (NF1), hội chứng Noonan (NS), hội chứng Noonan với nhiều tàn nhang (Multiple Lentigines) (NSML) (còn được gọi là hội chứng LEOPARD), hội chứng dị dạng mao mạch - dị dạng động mạch (Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: CM-AVM), hội chứng Costello (CS), hội chứng tim - mặt - da (CFC), hội chứng Legius (cũng được biết là hội chứng giống NF1) và u xơ lợi di truyền.

Theo khía cạnh khác, bệnh/tình trạng/ung thư cần được điều trị/phòng ngừa bằng hợp chất ức chế SOS1, hợp chất ức chế SOS1 để sử dụng, hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) để sử dụng, sử dụng để điều chế và phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được xác định trong bản mô tả này (ở trên và dưới đây) là bệnh/tình trạng/ung thư được xác định là thể hiện một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu phân tử sau:

1. Những thay đổi về KRAS:

- a. khuếch đại KRAS (wt hoặc đột biến);
- b. sự biểu hiện quá mức KRAS (wt hoặc đột biến);
- c. (các) đột biến KRAS:
 - i. các đột biến G12 (ví dụ, G12C, G12V, G12S, G12A, G12V, G12R, G12F, G12D);
 - ii. các đột biến G13 (ví dụ, G13C, G13D, G13R, G13V, G13S, G13A)
 - iii. đột biến T35 (ví dụ, T35I);
 - iv. đột biến I36 (ví dụ, I36L, I36M);
 - v. đột biến E49 (ví dụ, E49K);
 - vi. đột biến Q61 (ví dụ, Q61H, Q61R, Q61P, Q61E, Q61K, Q61L, Q61K);
 - vii. đột biến K117 (ví dụ, K117N);
 - viii. đột biến A146 (ví dụ, A146T, A146V);

2. Những thay đổi về NRAS:

- a. Khuếch đại NRAS (wt hoặc đột biến);
- b. sự biểu hiện quá mức NRAS (wt hoặc đột biến);
- c. (các) đột biến NRAS:
 - i. các đột biến G12 (ví dụ, G12A, G12V, G12D, G12C, G12S, G12R);
 - ii. đột biến G13 (ví dụ, G13V, G13D, G13R, G13S, G13C, G13A);
 - iii. đột biến Q61 (ví dụ, Q61K, Q61L, Q61H, Q61P, Q61R);
 - iv. đột biến A146 (ví dụ, A146T, A146V);

3. Những sự thay đổi về HRAS:

- a. sự khuếch đại HRAS (wt hoặc đột biến);
- b. sự biểu hiện quá mức HRAS (wt hoặc đột biến);
- c. (các) đột biến HRAS;
 - i. đột biến G12 (ví dụ, G12C, G12V, G12S, G12A, G12V, G12R, G12F, G12D);
 - ii. đột biến G13 (ví dụ, G13C, G13D, G13R, G13V, G13S, G13A);
 - iii. đột biến Q61 (ví dụ, Q61K, Q61L, Q61H, Q61P, Q61R);

4. Những sự thay đổi về EGFR:

- a. sự khuếch đại EGFR (wt hoặc đột biến);
- b. sự biểu hiện quá mức EGFR (wt hoặc đột biến);
- c. Đột biến EGFR
 - i. ví dụ, xen đoạn exon 20, khuyết đoạn exon 19 (Del19), G719X (ví dụ, G719A, G719C, G719S), T790M, C797S, T854A, L858R, L861Q, hoặc sự kết hợp bất kỳ giữa các đột biến này;

5. Những thay đổi về ErbB2 (Her2):

- a. sự khuếch đại ErbB2;
- b. sự biểu hiện quá mức ErbB2;
- c. (các) đột biến ErbB2
 - i. ví dụ, R678, G309, L755, D769, D769, V777, P780, V842, R896, c.2264_2278del (L755_T759del), c.2339_2340ins (G778_P780dup), S310;

6. những thay đổi về c-MET:

- a. sự khuếch đại c-MET;
 - b. sự biểu hiện quá mức c-MET;
 - c. (các) đột biến c-MET
 - i. ví dụ, E168, N375, Q648, A887, E908, T1010, V1088, H1112, R1166, R1188, Y1248, Y1253, M1268, D1304, A1357, P1382;
7. những thay đổi về AXL:
- a. sự khuếch đại AXL;
 - b. sự biểu hiện quá mức AXL;
8. những thay đổi về BCR-ABL:
- a. sự tái sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến gen ABL;
9. những thay đổi về ALK:
- a. sự khuếch đại ALK;
 - b. sự biểu hiện quá mức ALK;
 - c. Đột biến ALK
 - i. ví dụ, 1151Tins, L1152R, C1156Y, F1174L, L1196M, L1198F, G1202R, S1206Y, G1269A;
 - d. sự tái sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến gen ALK;
10. những thay đổi về FGFR1:
- a. sự khuếch đại FGFR1;
 - b. sự biểu hiện quá mức FGFR1;
11. những thay đổi về FGFR2:
- a. sự khuếch đại FGFR2;
 - b. sự biểu hiện quá mức FGFR2;
12. những thay đổi về FGFR3:
- a. sự khuếch đại FGFR3;
 - b. sự biểu hiện quá mức FGFR3;
 - c. sự tái sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến gen FGFR3;
13. những thay đổi về NTRK1:

- a. sự tái sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến gen NTRK1;
14. những thay đổi về NF1:
- a. (các) đột biến NF1;
15. những thay đổi về RET:
- a. sự khuếch đại RET;
 - b. sự biểu hiện quá mức RET;
 - c. sự tái sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến gen RET
16. những thay đổi về ROS1:
- a. sự khuếch đại ROS1;
 - b. sự biểu hiện quá mức ROS1;
 - c. (các) đột biến ROS1
 - i. ví dụ, G2032R, D2033N, L2155S;
 - d. sự tái sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến gen ROS1;
17. những thay đổi về SOS1
- a. sự khuếch đại SOS1;
 - b. sự biểu hiện quá mức SOS1;
 - c. (các) đột biến SOS1;
18. những thay đổi về RAC1
- a. sự khuếch đại RAC1;
 - b. sự biểu hiện quá mức RAC1;
 - c. (các) đột biến RAC1;
19. những thay đổi về MDM2
- a. sự khuếch đại MDM2
 - b. sự biểu hiện quá mức MDM2
 - c. sự khuếch đại MDM2 kết hợp với p53 chức năng
 - d. sự khuếch đại MDM2 kết hợp với p53 kiểu hoang dại
20. RAS kiểu hoang dại
- a. KRAS kiểu hoang dại

- b. HRAS kiểu hoang dại
- c. NRAS kiểu hoang dại

21. (các) đột biến B-Raf khác với V600E

Đặc biệt được ưu tiên, ung thư cần được điều trị/phòng ngừa bằng hợp chất ức chế SOS1, hợp chất ức chế SOS1 để sử dụng, hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) để sử dụng, sử dụng để điều chế và phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được xác định trong bản mô tả này (ở trên và dưới đây) được chọn từ nhóm gồm:

- ung thư tuyến phổi chứa đột biến KRAS được chọn từ nhóm gồm G12C, G12V, G12D và G12R;
- ung thư đại trực tràng chứa đột biến KRAS được chọn từ nhóm gồm G12D, G12V, G12C, G12R và G13D; và
- ung thư tụy chứa đột biến KRAS được chọn từ nhóm gồm G12D, G12V, G12R, G12C và Q61H.

Bất kỳ bệnh/tình trạng/ung thư, sử dụng trong y học, sử dụng, phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa như được bộc lộ hoặc xác định trong bản mô tả này (bao gồm các dấu hiệu phân tử/di truyền) có thể được điều trị/tiến hành bằng hợp chất có công thức (I) bất kỳ như được bộc lộ hoặc xác định trong bản mô tả này (bao gồm tất cả các phương án riêng biệt hoặc các tập hợp con chung của các hợp chất (I)).

Phân định nghĩa

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên lấy nghĩa được gán cho chúng bởi một người có hiểu biết trong lĩnh vực bộc lộ và theo ngữ cảnh. Tuy nhiên, theo sử dụng trong bản mô tả, trừ khi được quy định theo cách ngược lại, các thuật ngữ sau có nghĩa được chỉ rõ và những quy ước sau được tuân theo:

Sử dụng tiền tố C_{x-y} , trong đó mỗi một x và y là số nguyên dương ($x < y$), chỉ ra rằng, cấu trúc mạch hoặc vòng hoặc sự kết hợp của cấu trúc mạch và vòng nói chung, được xác định và được nêu theo các kết hợp trực tiếp, có thể bao gồm tối đa y và tối thiểu x nguyên tử cacbon.

Chỉ số của số thành phần trong các nhóm mà chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl) để chỉ tổng

số nguyên tử của tất cả các thành phần của vòng hoặc tổng số toàn bộ các thành phần vòng và mạch cacbon.

Chỉ số của các nguyên tử cacbon trong nhóm mà gồm sự kết hợp cấu trúc mạch cacbon và vòng cacbon (ví dụ, xycloalkylalkyl, arylalkyl) đề cập đến tổng số nguyên tử cacbon của tất cả các thành phần vòng cacbon và mạch cacbon. Một cách hiển nhiên, cấu trúc vòng có ít nhất ba thành phần (cạnh).

Nói chung, đối với các nhóm bao gồm hai hoặc nhiều phân nhóm (ví dụ, heteroarylalkyl, heteroxyclylalkyl, xycloalkylalkyl, arylalkyl) phân nhóm gọi tên sau cùng là điểm gắn gốc, ví dụ, phần tử thế aryl- C_{1-6} alkyl nghĩa là nhóm aryl được liên kết với nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm nêu sau được liên kết với nhân hoặc với nhóm mà phần tử thế được gắn với nó.

Trong các nhóm như HO, H_2N , $(O)S$, $(O)_2S$, NC (xyano), $HOOC$, F_3C hoặc nhóm tương tự, người có kiến thức trung bình có thể nhìn thấy (các) điểm liên kết gốc với phần tử từ các hóa trị tự do của chính bản thân nhóm.

Alkyl để chỉ mạch hydrocacbon no hóa trị một, nó có thể có mặt ở cả dạng mạch thẳng (không phân nhánh) và dạng nhánh. Nếu alkyl được thế, việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, bằng việc thế một lần hoặc việc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro.

Thuật ngữ " C_{1-5} alkyl" bao gồm, ví dụ H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ và $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Ví dụ khác về alkyl là metyl (Me; $-CH_3$), etyl (Et; $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-propyl; n-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr; iso-propyl; $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-butyl; n-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (iso-butyl; i-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (sec-butyl; sec-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (tert-butyl; t-Bu; $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (iso-pentyl; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,2-dimetyl-1-propyl

(neo-pentyl; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-metyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexyl (n-hexyl; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-dimetyl-1-butyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-metyl-1-pentyl ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metyl-1-pentyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-heptyl (n-heptyl), 2-metyl-1-hexyl, 3-metyl-1-hexyl, 2,2-dimetyl-1-pentyl, 2,3-dimetyl-1-pentyl, 2,4-dimetyl-1-pentyl, 3,3-dimetyl-1-pentyl, 2,2,3-trimetyl-1-butyl, 3-etyl-1-pentyl, 1-octyl (n-octyl), 1-nonyl (n-nonyl); 1-dexyl (n-dexyl) v.v..

Các thuật ngữ propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dexyl v.v. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ, có nghĩa là các nhóm hydrocacbon no với số nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó bao gồm tất cả các dạng đồng phân của chúng.

Định nghĩa nêu trên đối với alkyl cũng áp dụng nếu alkyl là một phần của nhóm khác (kết hợp), ví dụ như $\text{C}_{x-y}\text{alkylamino}$ hoặc $\text{C}_{x-y}\text{alkyloxy}$.

Thuật ngữ alkylen còn có thể xuất phát từ alkyl. Alkylen có hóa trị hai, không giống như alkyl, và cần có hai thành phần liên kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi alkyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ $-\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $>\text{CHCH}_3$ v.v..

Thuật ngữ “ $\text{C}_{1-4}\text{alkylen}$ ” bao gồm ví dụ $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$,

$-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$,

$-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$,

$-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$,

$-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}-$

$(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ và $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Các ví dụ khác về alkylen là metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, pentylen, 1,1-dimetylpropylen, 2,2-dimetylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, 1,3-dimetylpropylen, hexylen v.v..

Các thuật ngữ chung propylen, butylen, pentylen, hexylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propylen bao gồm 1-metyletylen và butylen bao gồm 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen và 1,2-dimetyletylen.

Định nghĩa nêu trên đối với alkylen cũng áp dụng nếu alkylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong $\text{HO}-\text{C}_{x-y}\text{alkylenamino}$ hoặc $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}\text{alkylenoxy}$.

Không giống như alkyl, alkenyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liên kế được gắn kết với nhau bằng liên kết đôi C-C và nguyên tử cacbon chỉ có thể là phần của một liên kết đôi C-C. Nếu như trong alkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liên kế chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra liên kết thứ hai, alkenyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkenyl là vinyl (etenyl), prop-1-enyl, alyl (prop-2-enyl), isopropenyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-metyl-prop-2-enyl, 2-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metylidenepropyl, pent-1-enyl, pent-2-enyl, pent-3-enyl, pent-4-enyl, 3-metyl-but-3-enyl, 3-metyl-but-2-enyl, 3-metyl-but-1-enyl, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, hex-5-enyl, 2,3-dimetyl-but-3-enyl, 2,3-dimetyl-but-2-enyl, 2-metylidene-3-metylbutyl, 2,3-dimetyl-but-1-enyl, hexa-1,3-dienyl, hexa-1,4-dienyl, penta-1,4-dienyl, penta-1,3-dienyl, buta-1,3-dienyl, 2,3-dimetylbuta-1,3-dien, v.v..

Các thuật ngữ chung propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl, decadienyl v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propenyl bao gồm prop-1-enyl và prop-2-enyl, butenyl bao gồm but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 1-metyl-prop-1-enyl, 1-metyl-prop-2-enyl v.v..

Alkenyl tùy ý có thể có mặt ở dạng cis hoặc trans hoặc định hướng E hoặc Z đối

với (các) liên kết đôi.

Định nghĩa nêu trên đối với alkenyl cũng áp dụng khi alkenyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong C_{x-y} alkenylamino hoặc C_{x-y} alkenyloxy.

Không giống như alkyl, alkenyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được gắn kết với nhau bằng liên kết đôi C-C và nguyên tử cacbon chỉ có thể là phần của một liên kết đôi C-C. Nếu trong alkyl như được định nghĩa trên đây có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon liền kề được loại bỏ một cách chính thức và các hóa trị tự do được làm bão hòa để tạo ra liên kết đôi, thì alkenyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkenyl là etenyl, propenyl, 1-metylenyl, butenyl, 1-metylpropenyl, 1,1-dimetylenyl, 1,2-dimetylenyl, pentenyl, 1,1-dimetylpropenyl, 2,2-dimetylpropenyl, 1,2-dimetylpropenyl, 1,3-dimetylpropenyl, hexenyl v.v..

Các thuật ngữ chung propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propenyl bao gồm 1-metylenyl và butenyl bao gồm 1-metylpropenyl, 2-metylpropenyl, 1,1-dimetylenyl và 1,2-dimetylenyl.

Alkenyl tùy ý có thể có mặt trở dạng cis hoặc trans hoặc định hướng E hoặc Z đối với (các) liên kết đôi.

Định nghĩa nêu trên đối với alkenyl cũng áp dụng khi alkenyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong $HO-C_{x-y}$ alkenylamino hoặc H_2N-C_{x-y} alkenylenoxy.

Không giống như alkyl, alkynyl bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được gắn kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trong mỗi trường hợp tại các nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra hai liên kết khác, thì alkynyl tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkynyl là etynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl, pent-1-ynyl, pent-2-ynyl, pent-3-ynyl, pent-4-ynyl, 3-metyl-but-1-ynyl, hex-1-ynyl, hex-2-ynyl, hex-3-ynyl, hex-4-ynyl, hex-5-ynyl v.v..

Các thuật ngữ chung propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, dexynyl v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propynyl bao gồm prop-1-ynyl và prop-2-ynyl, butynyl bao gồm but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 1-metyl-prop-1-ynyl, 1-metyl-prop-2-ynyl, v.v..

Nếu mạch hydrocacbon mang cả ít nhất một liên kết đôi và tương tự, ít nhất một liên kết ba, theo định nghĩa, nó thuộc về phân nhóm alkynyl.

Định nghĩa nêu trên đối với alkynyl cũng áp dụng nếu alkynyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong C_{x-y} alkynylamino hoặc C_{x-y} alkynyloxy.

Không giống alkylen, alkynylen bao gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất hai nguyên tử cacbon liền kề được gắn kết với nhau bằng liên kết ba C-C. Nếu trong alkylen như được xác định ở trên trong bản mô tả này có ít nhất hai nguyên tử cacbon, hai nguyên tử hydro trong mỗi trường hợp tại các nguyên tử cacbon liền kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra hai liên kết khác, thì alkynylen tương ứng được tạo ra.

Ví dụ về alkynylen là etynylen, propynylen, 1-metyletynylen, butynylen, 1-metylpropynylen, 1,1-dimetyletynylen, 1,2-dimetyletynylen, pentynylen, 1,1-dimetylpropynylen, 2,2-dimetylpropynylen, 1,2-dimetylpropynylen, 1,3-dimetylpropynylen, hexynylen v.v..

Các thuật ngữ chung propynylen, butynylen, pentynylen, hexynylen v.v.. mà không có định nghĩa bổ sung bất kỳ có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể với số nguyên tử cacbon tương ứng, tức là, propynylen bao gồm 1-metyletynylen và butynylen bao gồm 1-metylpropynylen, 2-metylpropynylen, 1,1-dimetyletynylen và 1,2-dimetyletynylen.

Định nghĩa nêu trên đối với alkynylen cũng áp dụng nếu alkynylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong $HO-C_{x-y}$ alkynylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} alkynylenoxy.

Thuật ngữ nguyên tử khác loại dùng để chỉ nguyên tử oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) được dẫn xuất từ alkyl (alkenyl, alkynyl) xác định ở trên bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro của mạch hydrocacbon độc lập với nhau bằng các nguyên tử halogen, các nguyên tử này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Nếu haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) cần được thế thêm, sự thế có thể diễn ra độc lập với nhau, ở dạng thế một lần hoặc nhiều lần trong mỗi trường hợp, ở tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro.

Ví dụ về haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) là $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$,
 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CF}=\text{CF}_2$,
 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ v.v..

Từ haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl) xác định ở trên, cũng thu được các thuật ngữ haloalkylen (haloalkenylen, haloalkynylen). Haloalkylen (haloalkenylen, haloalkynylen), không giống haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl), là hóa trị hai và đòi hỏi hai thành phần liên kết. Một cách chính thức, hóa trị thứ hai được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi haloalkyl (haloalkenyl, haloalkynyl).

Các nhóm tương ứng là, ví dụ $-\text{CH}_2\text{F}$ và $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ và $-\text{CHFCHF}-$ hoặc $>\text{CFCH}_2\text{F}$ v.v..

Các định nghĩa ở trên cũng áp dụng nếu các nhóm chứa halogen tương ứng là một phần của nhóm khác (kết hợp).

Halogen để chỉ các nguyên tử flo, clo, brom và/hoặc iot.

Xycloalkyl tạo thành các phân nhóm vòng hydrocacbon một vòng, vòng hydrocacbon hai vòng và vòng hydrocacbon xoắn. Các hệ là hệ no. Trong các hệ vòng hydrocacbon hai vòng, hai vòng được nối với nhau sao cho chúng có chung ít nhất hai nguyên tử cacbon. Trong vòng hydrocacbon xoắn, một nguyên tử cacbon (nguyên tử spiro) thuộc về hai vòng cùng nhau.

Nếu xycloalkyl cần được thế, thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon mang hydro. Bản thân xycloalkyl có thể được liên kết dưới dạng phân tử thế với

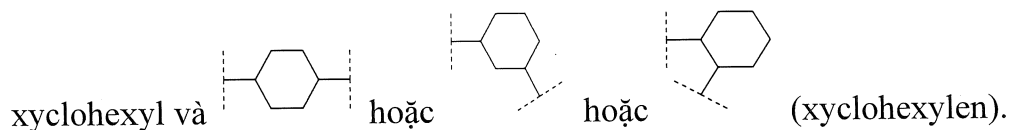
phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.0]hexyl, bixyclo[3.2.0]heptyl, bixyclo[3.2.1]octyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindenyl), bixyclo[4.4.0]dexyl (decahydronaphtyl), bixyclo[2.2.1]heptyl (norbornyl), bixyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl), bixyclo[3.1.1]heptyl (pinanyl), spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl v.v..

Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkyl cũng áp dụng nếu xycloalkyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong C_{x-y} xycloalkylamino, C_{x-y} xycloalkyloxy hoặc C_{x-y} xycloalkylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkyl là bão hòa, thì thu được nhóm vòng no.

Do đó, thuật ngữ xycloalkylen có thể thu được từ xycloalkyl được xác định trên đây. Xycloalkylen, không giống như xycloalkyl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkylen cũng áp dụng nếu xycloalkylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong $HO-C_{x-y}$ xycloalkylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} xycloalkylenoxy.

Xycloalkenyl cũng tạo thành các nhóm phụ các vòng hydrocacbon một vòng, vòng hydrocacbon hai vòng và vòng hydrocacbon xoắn. Tuy nhiên, các hệ là không no, tức là, có ít nhất một liên kết đôi C-C, nhưng vòng không thơm. Nếu trong xycloalkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả này, hai nguyên tử hydro tại các nguyên tử cacbon vòng liền kề chính thức được loại bỏ và các hóa trị tự do được bão hòa để tạo ra liên kết thứ hai, thì xycloalkenyl tương ứng thu được.

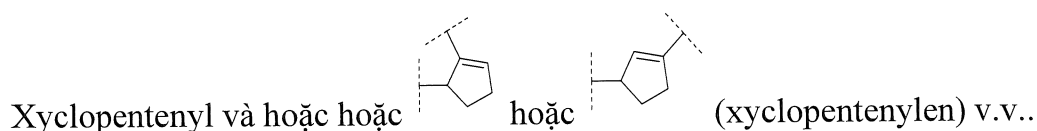
Nếu xycloalkenyl được thế thì các việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon liên kết với hydro. Bản thân xycloalkenyl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thế với phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Ví dụ về xycloalkenyl là xycloprop-1-enyl, xycloprop-2-enyl, xyclobut-1-enyl, xyclobut-2-enyl, xyclopent-1-enyl, xyclopent-2-enyl, xyclopent-3-enyl, xyclohex-1-enyl, xyclohex-2-enyl, xyclohex-3-enyl, xyclohept-1-enyl, xyclohept-2-enyl, xyclohept-3-enyl, xyclohept-4-enyl, xyclobuta-1,3-dienyl, xyclopenta-1,4-dienyl, xyclopenta-1,3-dienyl, xyclopenta-2,4-dienyl, xyclohexa-1,3-dienyl, xyclohexa-1,5-dienyl, xyclohexa-2,4-dienyl, xyclohexa-1,4-dienyl, xyclohexa-2,5-dienyl, bixyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl (norborna-2,5-dienyl), bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl (norbornenyl), spiro[4.5]dec-2-enyl v.v..

Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkenyl cũng áp dụng khi xycloalkenyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong C_{x-y} xycloalkenylamino, C_{x-y} xycloalkenyloxy hoặc C_{x-y} xycloalkenylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của xycloalkenyl là bão hòa, thì sẽ thu được nhóm vòng no không bão hòa.

Do đó, thuật ngữ xycloalkenylen có thể được dẫn xuất từ xycloalkenyl được xác định ở trên. Xycloalkenylen, không giống như xycloalkenyl, là hóa trị hai và cần có hai thành phần liên kết. Một cách chính thức, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi xycloalkenyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa nêu trên đối với xycloalkenylen cũng áp dụng nếu xycloalkenylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong $HO-C_{x-y}$ xycloalkenylenamino hoặc H_2N-C_{x-y} xycloalkenylenoxy.

Aryl để chỉ các vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng với ít nhất một vòng cacbon thơm. Tốt hơn, thuật ngữ này để chỉ nhóm một vòng có 6 nguyên tử cacbon (phenyl) hoặc nhóm hai vòng có 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon (hai vòng 6 cạnh hoặc một vòng 6 cạnh với vòng 5 cạnh), trong đó vòng thứ hai cũng có thể là thơm hoặc tuy nhiên, cũng có thể được bão hòa một phần.

Nếu aryl được thế thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon

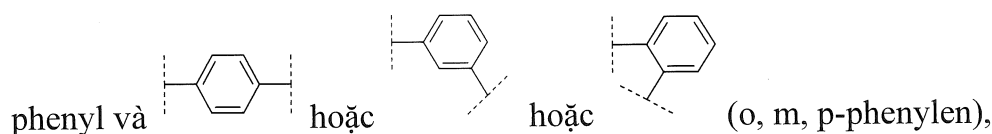
mang hydro. Bản thân aryl có thể được liên kết dưới dạng phân tử thể với phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng.

Ví dụ về aryl là phenyl, naphthyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), indenyl, anthracenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphthyl (1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, tetralinyl), dihydronaphthyl (1,2- dihydronaphthyl), fluorenyl etc. tốt nhất là phenyl.

Định nghĩa nêu trên của aryl cũng áp dụng nếu aryl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong arylamino, aryloxy hoặc arylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của aryl là bão hòa, thì sẽ thu được nhóm thơm.

Thuật ngữ arylen còn có thể thu được từ aryl được xác định trên đây. Arylen, không giống như aryl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi aryl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



naphthyl và hoặc hoặc v.v..

Định nghĩa nêu trên đối với arylen cũng áp dụng nếu arylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong HO-arylenamino hoặc H₂N-arylenoxy.

Heteroxyclyl để chỉ các hệ vòng, các hệ vòng này được dẫn xuất từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl xác định ở trên bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm -CH₂- độc lập với nhau trong các vòng hydrocacbon bằng các nhóm -O-, -S- hoặc -NH- hoặc bằng cách thay thế một hoặc nhiều nhóm =CH- bằng nhóm =N-, trong đó tổng cộng không nhiều hơn 5 nguyên tử khác loại có thể có mặt, ít nhất một nguyên tử cacbon cần phải có mặt giữa hai nguyên tử oxy và giữa hai nguyên tử lưu huỳnh hoặc giữa nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh và toàn bộ vòng cần phải có độ ổn định về mặt hóa học. Các nguyên tử khác loại tùy ý có thể có mặt trong tất cả các giai đoạn oxy hóa có thể (lưu huỳnh → sulfoxit -SO-, sulphon -SO₂-; nito → N-oxit). Trong heteroxyclyl, không có vòng dị vòng thơm, tức là, không có nguyên tử khác loại là một phần của hệ vòng thơm.

Kết quả trực tiếp của việc dẫn xuất từ xycloalkyl, xycloalkenyl và aryl là heteroxyclyl tạo thành phân nhóm vòng dị vòng một vòng, vòng dị vòng hai vòng, vòng

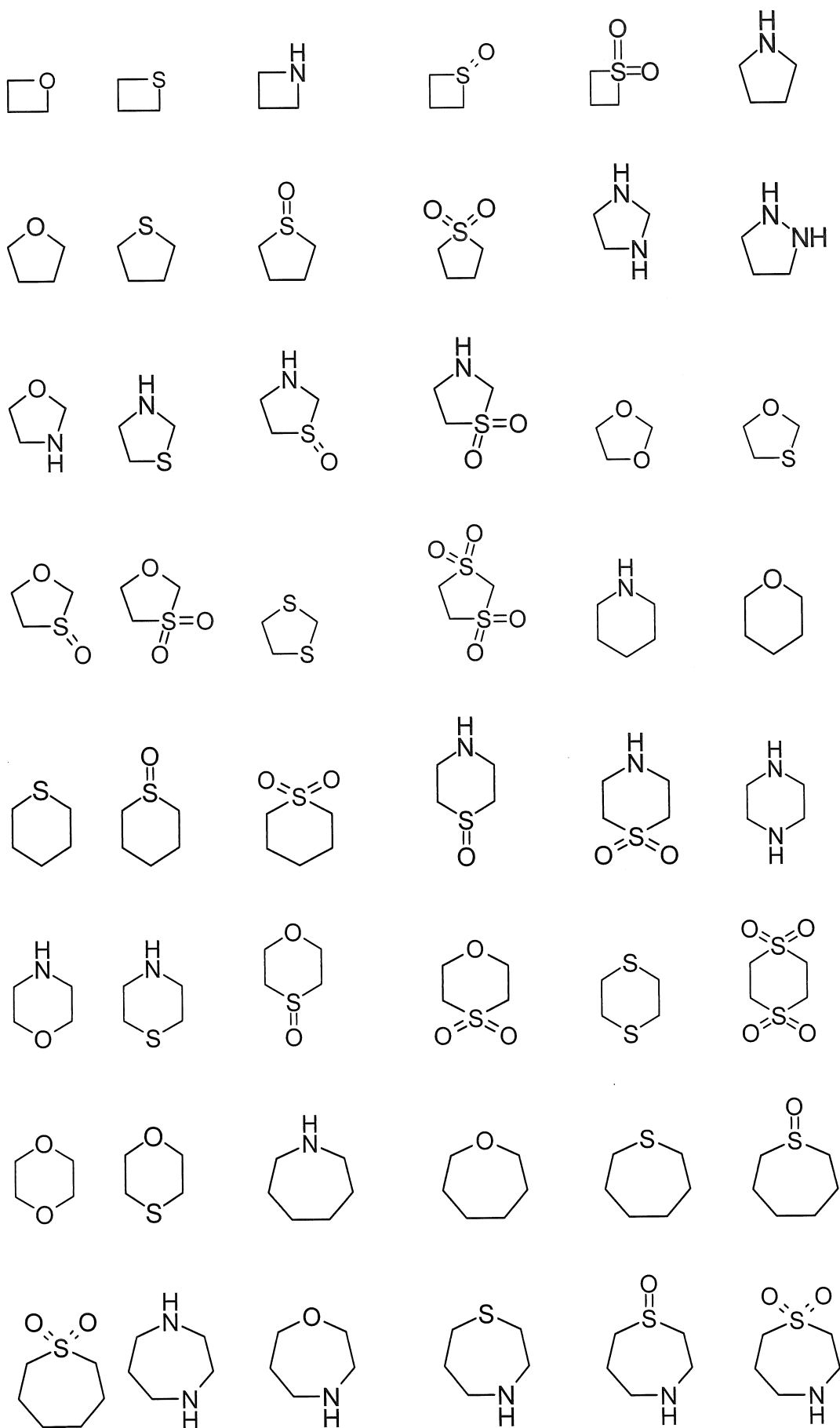
dị vòng ba vòng và vòng dị vòng xoắn, mà có thể có mặt ở dạng bão hòa hoặc không bão hòa.

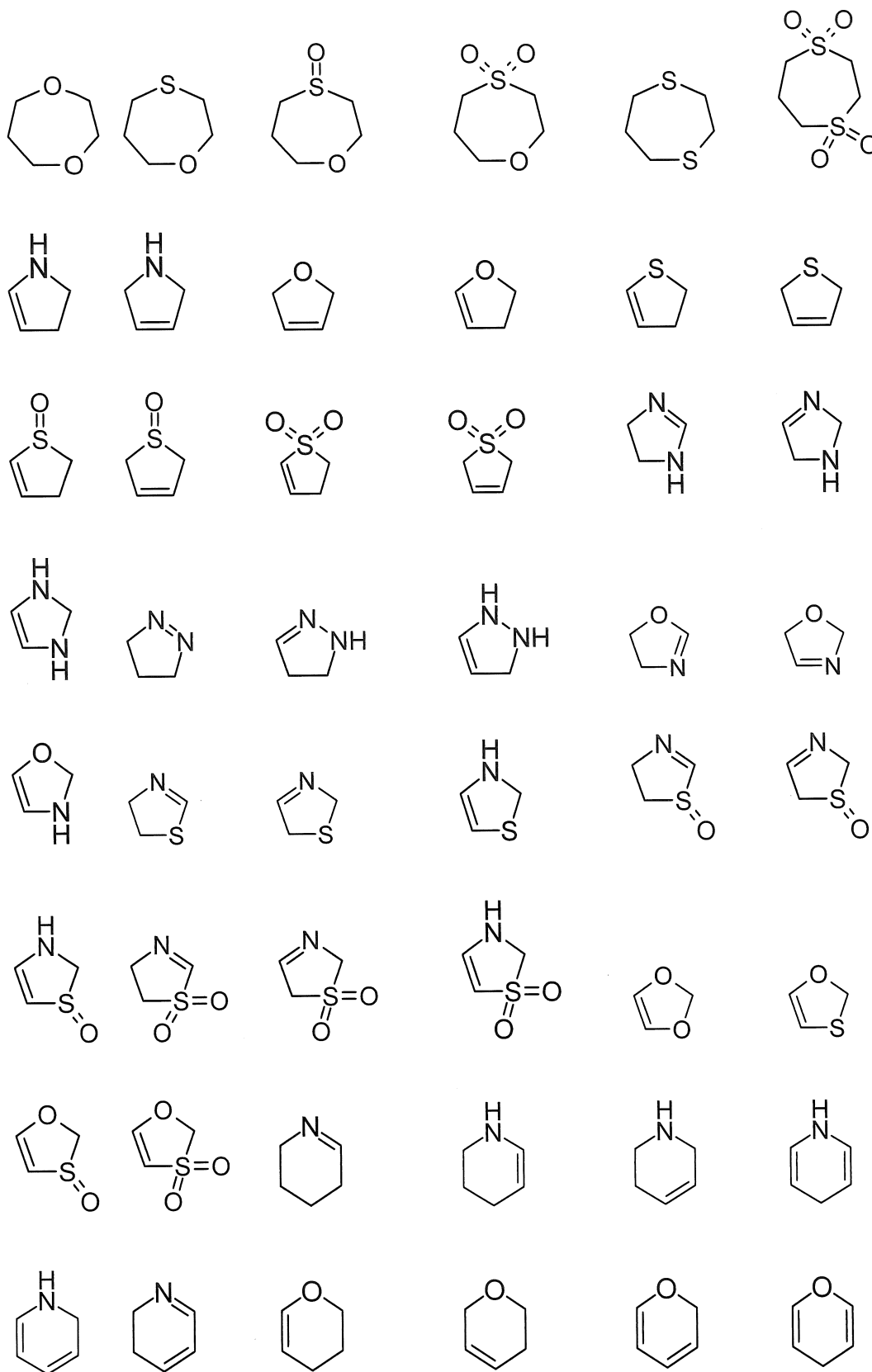
Thuật ngữ “không bão hòa” có nghĩa là, có ít nhất một liên kết đôi trong hệ vòng mong muốn, nhưng không có hệ dị vòng thơm được tạo thành. Trong các vòng dị vòng hai vòng, hai vòng được gắn với nhau sao cho chúng có ít nhất hai nguyên tử (khác loại) chung nhau. Trong các vòng dị vòng xoắn, một nguyên tử cacbon (nguyên tử xoắn) thuộc về hai vòng chung nhau.

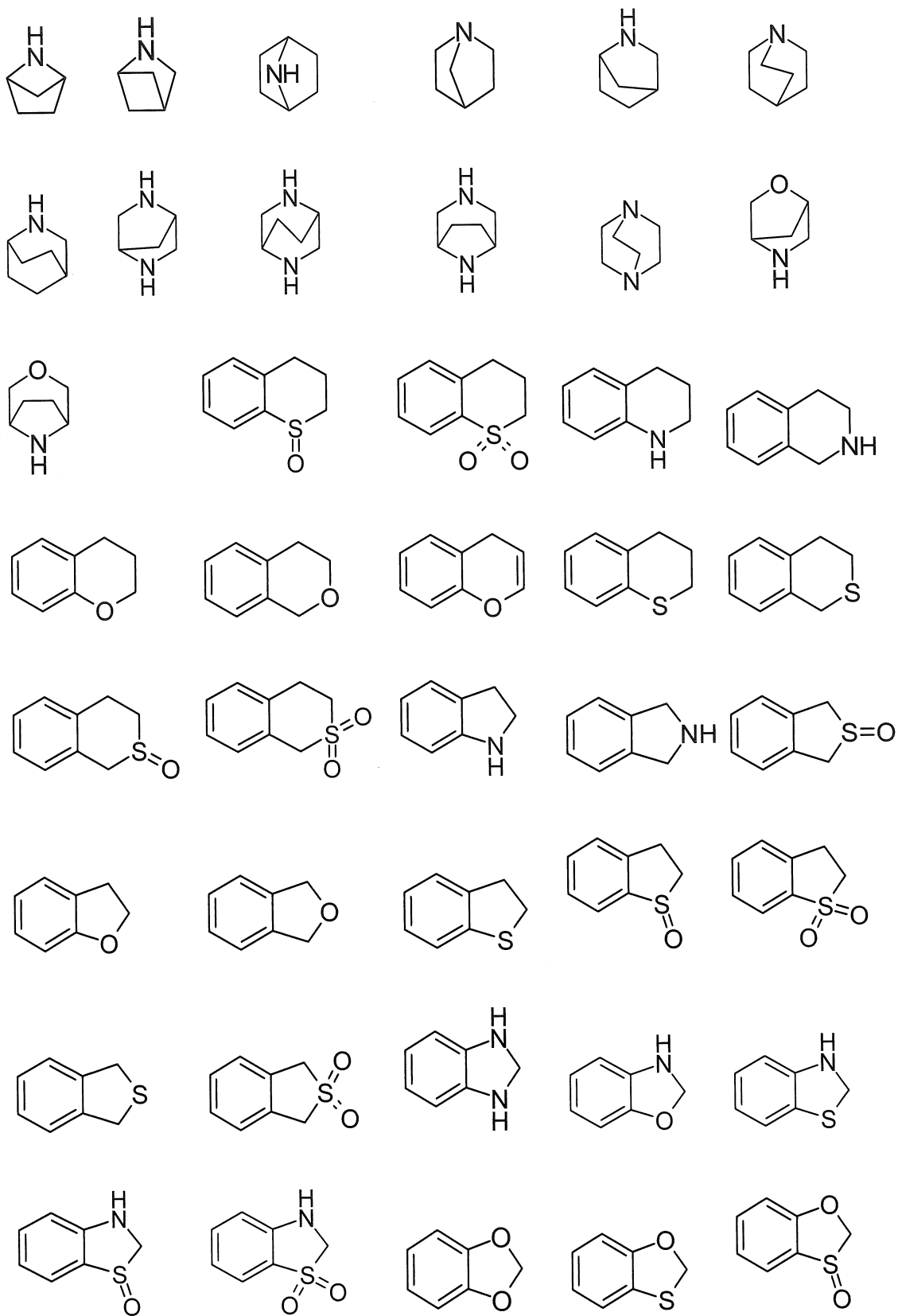
Nếu heterocyclyl được thế thì việc thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ liên kết với hydro. Bản thân heterocyclyl có thể được liên kết như phần tử thế với phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng. Các phân tử thế trên heterocyclyl không tính số thành phần của heterocyclyl.

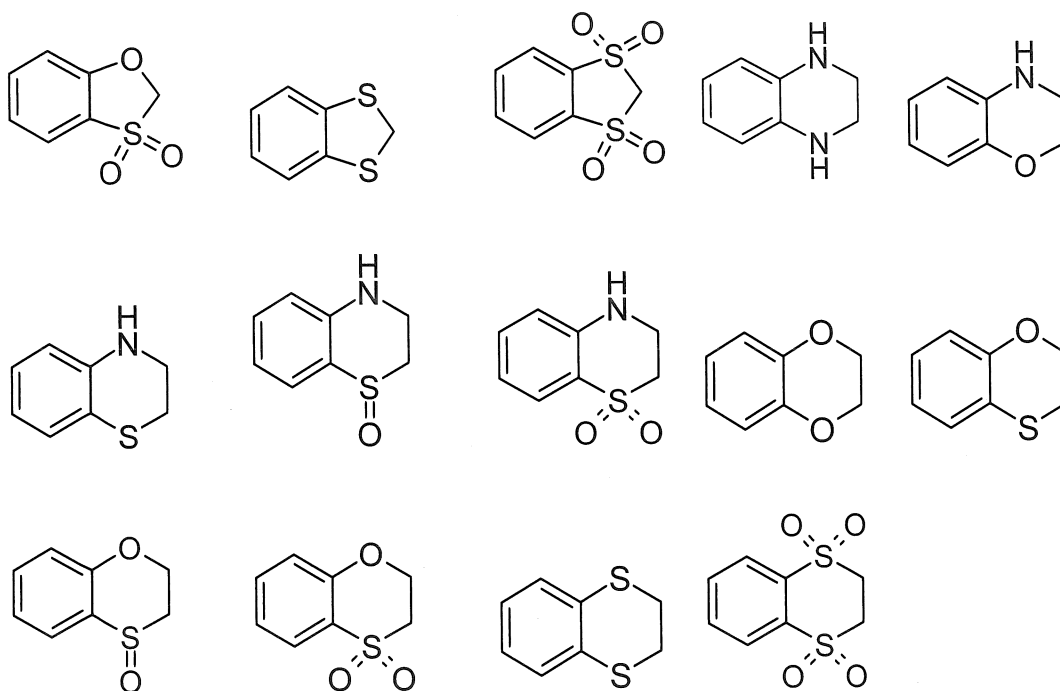
Ví dụ về heterocyclyl là tetrahydrofuryl, pyrrolidiny, pyrrolinyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidiny, piperazinyl, oxiranyl, aziridinyl, azetidiny, 1,4-dioxanyl, azepanyl, diazepanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homomorpholinyl, homopiperidiny, homopiperazinyl, homothio-morpholinyl, thiomorpholinyl-S-oxit, thiomorpholinyl-S,S-dioxit, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, [1,4]-oxazepanyl, tetrahydrothienyl, homothiomorpholinyl-S,S-dioxit, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridyl, dihydro-pyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl-S-oxit, tetrahydrothienyl-S,S-dioxit, homothiomorpholinyl-S-oxit, 2,3-dihydroazet, 2H-pyrollyl, 4H-pyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 8-aza-bixyclo-[3.2.1]octyl, 8-aza-bixyclo[5.1.0]octyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptyl, 8-oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octyl, 2,5-diaza-bixyclo[2.2.1]heptyl, 1-aza-bixyclo[2.2.2]octyl, 3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octyl, 3,9-diaza-bixyclo[4.2.1]nonyl, 2,6-diaza-bixyclo[3.2.2]nonyl, 1,4-dioxa-spiro[4.5]dexyl, 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]-dexyl, 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl, 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl, 3,9-diaza-spiro[5.5]undexyl, 2,8-diaza-spiro[4.5]dexyl v.v..

Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được thể hiện dưới đây, mà có thể được gắn qua mỗi nguyên tử mang hydro (trao đổi về hydro):









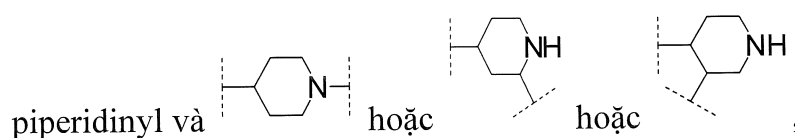
Tốt hơn, các heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh, một vòng và có một hoặc hai nguyên tử khác loại được lựa chọn độc lập từ oxy, nitơ và lưu huỳnh.

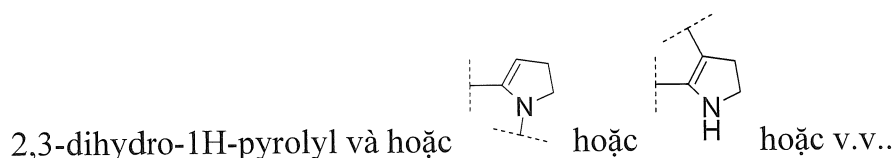
Tốt hơn các heteroxyclyl là: piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, azetidiny, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl.

Định nghĩa nêu trên của heteroxyclyl cũng áp dụng nếu heteroxyclyl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong heteroxyclylamino, heteroxyclyloxy hoặc heteroxyclylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của heteroxyclyl được bão hòa, thì sẽ thu được nhóm dị vòng.

Thuật ngữ heteroxyclylen cũng được dẫn xuất từ heteroxyclyl xác định ở trên. Heteroxyclylen, không giống như heteroxyclyl, là hóa trị hai và cần có hai thành phần liên kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroxyclyl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:





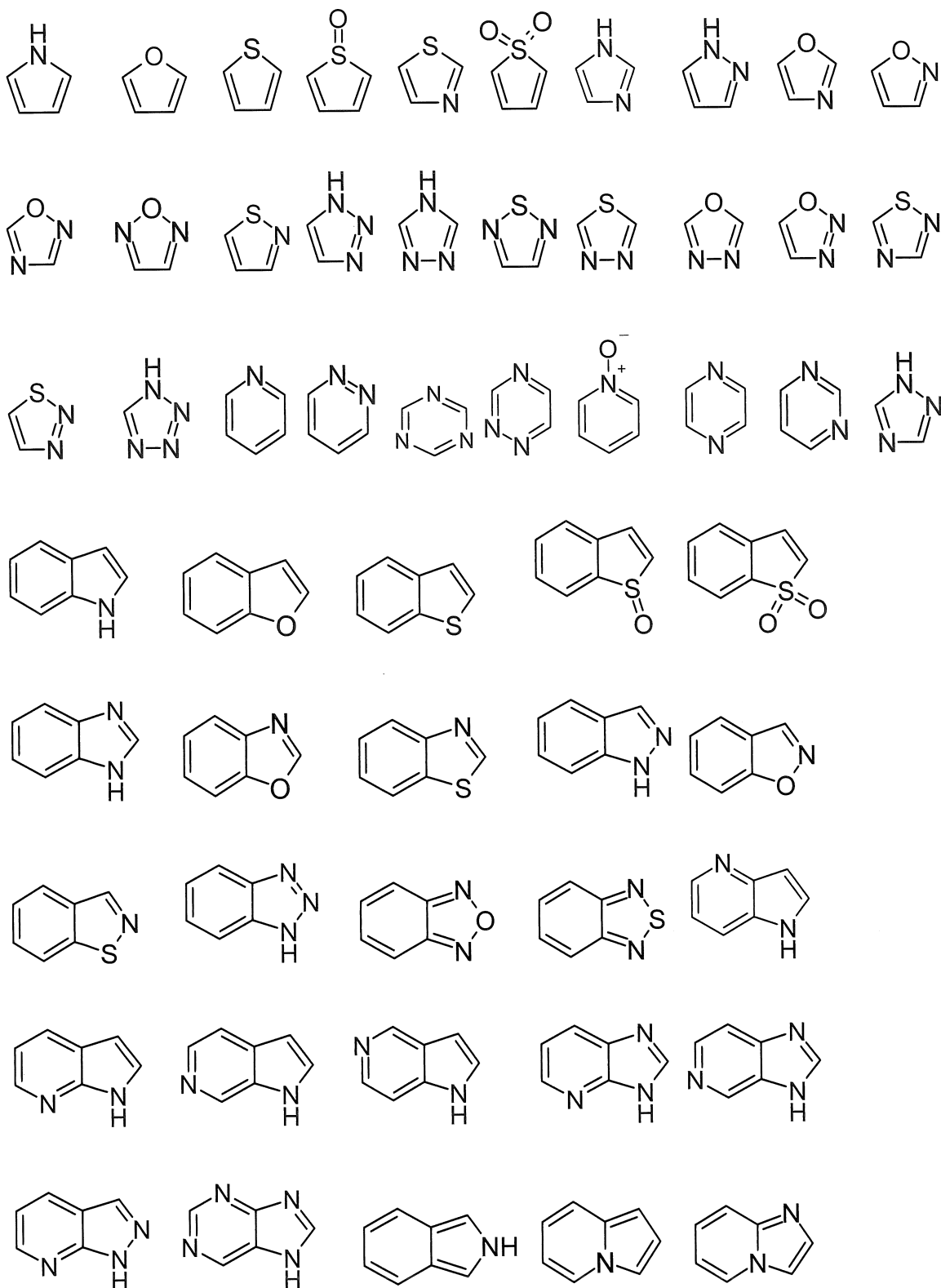
Định nghĩa ở trên của heteroxycylen cũng áp dụng nếu heteroxycylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong HO-heteroxycylenamino hoặc H₂N-heteroxycylenoxy.

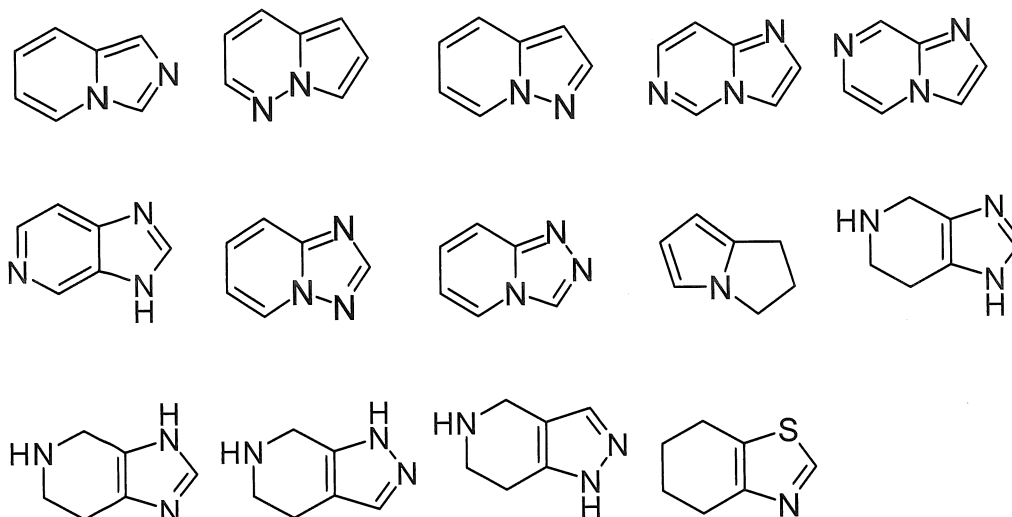
Heteroaryl để chỉ các vòng dị vòng thơm một vòng hoặc các vòng đa vòng với ít nhất một vòng dị vòng thơm, mà so với aryl hoặc xycloalkyl (xycloalkenyl) tương ứng có chứa, thay vì một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau, được lựa chọn độc lập với nhau từ trong số nitơ, lưu huỳnh và oxy, trong đó nhóm tạo ra cần phải ổn định về mặt hóa học. Điều kiện tiên quyết đối với sự có mặt của heteroaryl là nguyên tử khác loại và hệ dị vòng thơm.

Nếu heteroaryl cần được thế, thì sự thế có thể diễn ra một cách độc lập với nhau, dưới dạng thế một lần hoặc thế nhiều lần trong mỗi trường hợp, trên tất cả các nguyên tử cacbon và/hoặc nguyên tử nitơ mang hydro. Bản thân heteroaryl có thể được liên kết dưới dạng phần tử thế với phân tử thông qua mọi vị trí thích hợp của hệ vòng, cả cacbon và nitơ. Các phần tử thế trên heteroaryl không tính số thành phần của heteroaryl.

Ví dụ về heteroaryl là furyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyridyl-N-oxit, pyrolyl-N-oxit, pyrimidinyl-N-oxit, pyridazinyl-N-oxit, pyrazinyl-N-oxit, imidazolyl-N-oxit, isoxazolyl-N-oxit, oxazolyl-N-oxit, thiazolyl-N-oxit, oxadiazolyl-N-oxit, thiadiazolyl-N-oxit, triazolyl-N-oxit, tetrazolyl-N-oxit, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, isoquinoliny, quinoliny, quinoxaliny, cinnoliny, phthalazinyl, quinazolinyl, benzotriazinyl, indoliziny, oxazolopyridyl, imidazopyridyl, naphthyridinyl, benzoxazolyl, pyridopyridyl, pyrimidopyridyl, purinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, quinoliny-N-oxit, indolyl-N-oxit, isoquinolyl-N-oxit, quinazolinyl-N-oxit, quinoxaliny-N-oxit, phthalazinyl-N-oxit, indoliziny-N-oxit, indazolyl-N-oxit, benzothiazolyl-N-oxit, benzimidazolyl-N-oxit v.v..

Các ví dụ khác nữa là các cấu trúc được thể hiện dưới đây, mà có thể được gắn qua mỗi nguyên tử mang hydro (trao đổi về hydro):



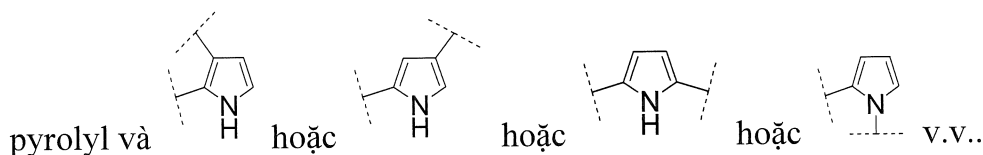


Tốt hơn, các heteroaryl là vòng một vòng 5-6 cạnh hoặc vòng hai vòng 9-10 cạnh, mỗi vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Định nghĩa ở trên của heteroaryl cũng áp dụng nếu heteroaryl là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong heteroarylamino, heteroaryloxy hoặc heteroarylalkyl.

Nếu hóa trị tự do của heteroaryl là bão hòa, sẽ thu được nhóm dị thiom.

Thuật ngữ heteroarylen cũng được dẫn xuất từ heteroaryl xác định ở trên. Heteroarylen, không giống như heteroaryl, là hóa trị hai và cần có hai đối tác gắn kết. Chính thức là, hóa trị thứ hai thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi heteroaryl. Các nhóm tương ứng là, ví dụ:



Định nghĩa ở trên của heteroarylen cũng áp dụng nếu heteroarylen là một phần của nhóm khác (kết hợp) như ví dụ trong HO-heteroarylenamino hoặc H₂N-heteroarylenoxy.

Thuật ngữ được thể có nghĩa là, nguyên tử hydro mà gắn trực tiếp vào nguyên tử mong muốn, được thể bằng nguyên tử khác hoặc nhóm nguyên tử khác (phần tử thể).

Tùy thuộc vào điều kiện ban đầu (số nguyên tử hydro), sự thế một hoặc nhiều lần có thể xảy ra trên một nguyên tử. Sự thế bằng phần tử thế cụ thể chỉ có thể nếu như các hóa trị cho phép của phần tử thế và của nguyên tử mà cần được thế tương ứng với nhau và sự thế dẫn đến một hợp chất ổn định (tức là, hợp chất mà không được chuyển đổi tự nhiên, ví dụ, bằng sự bố trí lại, tạo vòng hoặc tách ra).

Các phần tử thế hóa trị hai như $=S$, $=NR$, $=NOR$, $=NNRR$, $=NN(R)C(O)NRR$, $=N_2$ hoặc tương tự, chỉ có thể là các phần tử thế trên các nguyên tử cacbon, trong khi đó các phần tử thế hóa trị hai $=O$ và $=NR$ cũng có thể là phần tử thế trên lưu huỳnh. Nói chung, sự thế có thể được thực hiện bằng phần tử thế hóa trị hai chỉ ở các hệ vòng và đòi hỏi sự thay thế hai nguyên tử hydro ghép cặp, tức là, các nguyên tử hydro được liên kết với cùng nguyên tử cacbon mà nó được làm bão hòa trước khi thế. Do đó, sự thế bằng phần tử thế hóa trị hai chỉ có thể ở nhóm $-CH_2-$ hoặc các nguyên tử lưu huỳnh (chỉ nhóm $=O$ hoặc nhóm $=NR$, một hoặc hai nhóm $=O$ có thể hoặc ví dụ,, một nhóm là nhóm $=O$ và một nhóm là nhóm $=NR$, mỗi một nhóm thay thế cặp điện tử tự do) của hệ vòng.

Hóa học lập thể/solvat/hydrat: Trừ khi được chỉ rõ một cách cụ thể, trong toàn bộ bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, tên hoặc công thức hóa học xác định sẽ bao hàm cả các chất đồng phân và tất cả các chất đồng phân lập thể, đồng phân quang và đồng phân hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v..) và các chất triệt quang của chúng cũng như hỗn hợp theo các tỷ lệ khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên trong đó các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, bao gồm muối được dụng của chúng và các solvat của chúng, ví dụ như các hydrat bao gồm solvat và hydrat của hợp chất tự do hoặc solvat và hydrat của muối của hợp chất.

Nói chung, các chất đồng phân lập thể cơ bản tinh khiết có thể thu được theo các nguyên lý tổng hợp đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng kỹ thuật tách các hỗn hợp tương ứng, bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về mặt hóa học lập thể và/hoặc bằng kỹ thuật tổng hợp lập thể chọn lọc. Trong lĩnh vực này, cách điều chế các dạng có hoạt tính quang học đã được biết, như bằng cách tách các dạng triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp, ví dụ, bắt đầu từ các nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học và/hoặc bằng cách sử dụng các chất phản ứng không đối

xứng.

Các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh theo sáng chế này hoặc các hợp chất trung gian có thể được điều chế thông qua kỹ thuật tổng hợp không đối xứng, ví dụ bằng cách điều chế và sau đó, tách các hợp chất đồng phân không đối quang hoặc các hợp chất trung gian thích hợp mà chúng có thể được tách bằng các phương pháp đã biết (ví dụ, bằng kỹ thuật tách hoặc kết tinh sắc ký) và/hoặc bằng cách sử dụng các chất phản ứng không đối xứng, như nguyên liệu khởi đầu không đối xứng, chất xúc tác không đối xứng hoặc các chất phụ gia không đối xứng.

Ngoài ra, người có hiểu biết trong lĩnh vực này cũng biết cách để điều chế hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh từ các hỗn hợp triệt quang tương ứng, như bằng kỹ thuật tách sắc ký các hỗn hợp triệt quang tương ứng trên các pha tĩnh không đối xứng, hoặc bằng cách tách hỗn hợp triệt quang nhờ sử dụng chất tách thích hợp, ví dụ, thông qua việc tạo ra muối đồng phân không đối quang của hợp chất triệt quang với các axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, sau đó tách các muối và giải phóng hợp chất mong muốn ra khỏi muối, hoặc bằng kỹ thuật dẫn xuất hóa các hợp chất triệt quang tương ứng với các chất phản ứng phụ trợ không đối xứng có hoạt tính quang học, sau đó tách chất đồng phân không đối quang và loại bỏ nhóm phụ không đối xứng; hoặc bằng kỹ thuật tách động lực chất triệt quang (ví dụ, bằng kỹ thuật tách enzym); bằng kỹ thuật kết tinh chọn lọc chất đồng phân đối ảnh từ khối kết tập của các tinh thể đồng phân đối ảnh trong các điều kiện thích hợp; hoặc bằng kỹ thuật kết tinh (phân đoạn) từ dung môi thích hợp với sự có mặt của chất phụ trợ không đối xứng có hoạt tính quang học.

Muối Thuật ngữ "dược dụng" được dùng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều bào chế mà, trong phạm vi của quy định y tế hợp lý, thích hợp trong sử dụng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại quá mức, không gây kích ứng, không gây phản ứng dị ứng, hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Theo sử dụng ở đây, "muối dược dụng" để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất bậc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự.

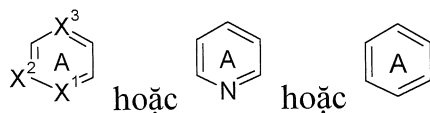
Ví dụ, các muối như vậy bao gồm các muối từ axit benzensulfonic, axit benzoic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gentisic, axit hydrobromic, axit clohydric, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 4-metyl-benzensulfonic, axit phosphoric, axit salixylic, axit suxinic, axit sulfuric và axit tartaric.

Các muối được dụng khác có thể được tạo ra bằng các cation từ amoniac, L-arginin, canxi, 2,2'-iminobisetanol, L-lysin, magie, N-metyl-D-glucamin, kali, natri và tris(hydroxymetyl)-aminometan.

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

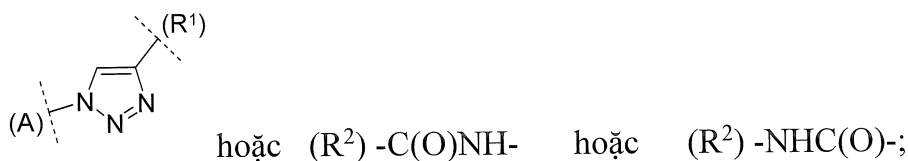
Muối của các axit khác không phải các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng để tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng là một phần của sáng chế.

Khi thể hiện, ví dụ như

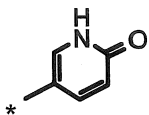


chữ A có chức năng chỉ rõ nhân để tạo điều kiện, ví dụ, để chỉ ra việc gắn của nhân đang quan tâm với các nhân khác.

Đối với các nhóm hóa trị hai, trong đó điều cốt yếu là xác định các nhóm liền kề nào mà chúng liên kết và với hóa trị nào, các thành phần liên kết tương ứng được chỉ rõ trong dấu ngoặc đơn trong trường hợp cần thiết cho các mục đích làm rõ ràng, như trong phần trình bày sau:



Khi thể hiện, ví dụ như



ký hiệu hoa thị để chỉ điểm gắn kết của nhóm tương ứng làm phần tử thế.

Các nhóm hoặc phần tử thế thường được lựa chọn từ trong số nhiều nhóm/phần tử thế lựa chọn với ký hiệu nhóm tương ứng (ví dụ, R^a , R^b v.v.). Nếu nhóm như vậy được sử dụng lặp lại để xác định hợp chất theo sáng chế ở các phần phân tử khác, điều này chỉ ra rằng, các sử dụng khác nhau cần được xem là hoàn toàn độc lập với nhau.

Cụm từ "lượng hữu hiệu điều trị" nhằm mục đích của sáng chế có nghĩa là lượng chất mà có khả năng xóa bỏ các triệu chứng của bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng này, hoặc kéo dài khả năng sống sót của bệnh nhân được điều trị.

Các protein họ RAS có nghĩa bao gồm KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) và HRAS (Harvey murine sarcoma virus oncogene) và đột biến bất kỳ của chúng.

Hợp chất ức chế SOS1 là hợp chất mà nó liên kết với SOS1 và bằng cách đó ngăn chặn sự trao đổi nucleotit qua trung gian SOS1 và sau đó làm giảm các mức RAS ở dạng được liên kết với GTP của nó. Cụ thể hơn, hợp chất ức chế SOS1 thể hiện sự ức chế về mặt dược lý đối với sự liên kết của vị trí xúc tác của SOS1 với các protein họ RAS. Do đó, hợp chất này tương tác với SOS1, ví dụ, vị trí xúc tác trên SOS1, và làm giảm mức liên kết với protein họ RAS liên quan đến sự liên kết nêu trên không cần bổ sung hợp chất ức chế SOS1. Do đó, dự tính rằng, hợp chất ức chế SOS1 ít nhất làm giảm mức liên kết với protein họ RAS khoảng 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % hoặc thậm chí 100 % khi so sánh với liên kết mà thu được không có bổ sung hợp chất ức chế nêu trên. Các hệ thử nghiệm thích hợp để đánh giá sự liên kết với vị trí xúc tác của SOS1 được bộc lộ ở đây. Hợp chất này có thể được tổng hợp theo phương thức hóa học (ví dụ, phân tử nhỏ) hoặc được tạo ra theo phương thức vi sinh học (ví dụ, kháng thể đơn dòng) và/hoặc được bao gồm trong, ví dụ, các mẫu, ví dụ, các chất chiết tế bào từ, ví dụ, thực vật, động vật hoặc vi sinh vật. Tốt hơn, hợp chất ức chế SOS1 là phân tử nhỏ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Danh sách các chữ viết tắt

Ac	axetyl
ACN	axetonitril
amphos	bis(di-tert-butyl(4-dimetylamino)phenyl)phosphin)
aq.	thuộc nước/chứa nước
ATP	adenosin triphosphat
Bn	benzyl
Boc	tert-butyloxycarbonyl
Bu	butyl
c	nồng độ
Cbz	carboxybenzyl
CH ₂ Cl ₂	diclo metan
d	(các) ngày
dba	dibenzylidenaxeton
TLC	sắc ký lớp mỏng
DAST	dietylamino sulfurtriflorua
Davephos	2-dimetylamino-2'- dixclohexylaminophosphinobiphenyl
DBA	dibenzyliden axeton
DBU	1,8-diazabixyclo(5.4.0)undec-7-en

DCE	diclo etan
DCM	diclo metan
DEA	dietyl amin
DEAD	dietyl azodicarboxylat
DIPEA	N-etyl-N,N-diisopropylamin (Hünig's base)
DMAP	4-N,N-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulphoxit
DPPA	diphenylphosphorylazit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
EGTA	axit etylenglycoltetraaxetic
eq	đương lượng
equiv.	đương lượng
ESI	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol

h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IBX	axit 2-iodoxy benzoic
i	iso
conc.	đậm đặc
LC	sắc ký lỏng
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
sln.	dung dịch
Me	metyl
MeOH	metanol
phút	phút
MPLC	Sắc ký lỏng áp suất trung bình (medium pressure liquid chromatography)
MS	phổ khối
MTBE	metyl tert-butyl ete
NBS	N-bromo-succinimit
NIS	N-iodo-succinimit
NMM	N-metylmorpholin
NMP	N-metylpyrolidon

NP	Pha thường
n.a.	không có
PBS	nước muối đệm phosphat
Ph	phenyl
Pr	propyl
PTSA	axitp-toluensulfonic
Py	pyridin
rac	triệt quang
red.	khử
R _f (R _f)	hệ số lưu giữ
RP	pha đảo
RRLC	Sắc ký lỏng dung giải nhanh
rt	nhiệt độ trong phòng
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
S _N	Sự thế ái nhân
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS	tert-butyldimetylsilyl
TBME	tert-butylmetylete
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni tetraflororat

tBu	tert-butyl
TEA	trietyl amin
temp.	nhiệt độ
tert	bậc ba
Tf	triflat
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimetylsilyl
t _{Ret.}	thời gian lưu (HPLC)
TRIS	tris(hydroxymetyl)-aminometan
TsOH	axit p-toluensulphonic
UPLC	phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng
UV	cực tím
wt	khối lượng

Các dấu hiệu và lợi thế của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau, phần mô tả này minh họa các nguyên lý của sáng chế theo cách ví dụ mà không hạn chế phạm vi của sáng chế:

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Tổng quan

Trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng được tiến hành trong các thiết bị có bán trên thị trường bằng cách sử dụng các phương pháp thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm hóa học. Các nguyên liệu ban đầu nhạy với không khí và/hoặc hơi ẩm được bảo quản trong môi trường khí bảo vệ và các phản ứng và thao tác tương ứng được

tiến hành trong môi trường khí bảo vệ (nitơ hoặc argon).

Các hợp chất theo sáng chế được gọi tên theo quy tắc CAS sử dụng phần mềm Autonom (Beilstein). Nếu một hợp chất được thể hiện bằng cả công thức cấu tạo lẫn bằng danh pháp của nó, trong trường hợp có mâu thuẫn, công thức cấu tạo là yếu tố quyết định.

Các phản ứng vi sóng được thực hiện trong thiết bị khởi đầu/thiết bị phản ứng được tạo ra bởi Biotage hoặc trong thiết bị thăm dò được tạo ra bởi CEM hoặc trong thiết bị Synthos 3000 hoặc Monowave 3000 được tạo bởi Anton Paar trong các đồ chứa gắn kín (tốt hơn thể tích 2, 5 hoặc 20 mL), tốt hơn cùng với khuấy.

Sắc ký

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên các đĩa silicagel 60 TLC trên thủy tinh chuẩn bị sẵn (có chất chỉ thị huỳnh quang F-254) do Merck sản xuất.

Sắc ký cao áp điều chế (RP HPLC) của các hợp chất ví dụ theo sáng chế được thực hiện trên các hệ thống Agilent hoặc Gilson với các cột được sản xuất bởi công ty Waters (tên: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 μ m, 50 x 150 mm hoặc SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 μ m, 30 x 50 mm hoặc XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 μ m, 50 x 150 mm hoặc XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 μ m, 30 x 150 mm hoặc XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 μ m, 30 x 50 mm) và YMC (tên: Actus-Triart Prep C18, 5 μ m, 30 x 50 mm).

Các mức gradient khác nhau của H₂O/axetonitril được sử dụng để rửa giải các hợp chất, trong khi đối với các hệ thống Agilent, chất cải biến axit 5% (20 mL HCOOH tới 1 L H₂O/axetonitril (1/1)) được bổ sung vào nước (điều kiện axit). Đối với các hệ thống Gilson, nước được bổ sung HCOOH 0,1%.

Đối với phương pháp sắc ký trong các điều kiện kiềm của các hệ thống Agilent, các mức gradient H₂O/axetonitril cũng được sử dụng, trong khi nước được kiềm hóa bằng cách bổ sung chất cải biến kiềm 5% (50 g NH₄HCO₃ + 50 mL NH₃ (25 % trong H₂O) tới 1 L bằng H₂O). Đối với các hệ thống Gilson, nước được kiềm hóa như sau: 5mL dung dịch NH₄HCO₃ (158 g trong 1 L H₂O) và 2 mL NH₃ (28% trong H₂O) được bổ sung tới 1 L bằng H₂O.

Sắc ký chất lỏng siêu tới hạn (SFC) của các hợp chất trung gian và hợp chất ví dụ theo sáng chế được thực hiện trên hệ thống JASCO SFC với các cột sau: Chiralcel OJ

(250 x 20 mm, 5 μ m), Chiralpak AD (250 x 20 mm, 5 μ m), Chiralpak AS (250 x 20 mm, 5 μ m), Chiralpak IC (250 x 20 mm, 5 μ m), Chiralpak IA (250 x 20 mm, 5 μ m), Chiralcel OJ (250 x 20 mm, 5 μ m), Chiralcel OD (250 x 20 mm, 5 μ m), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 mm, 5 μ m).

HPLC phân tích (điều khiển phản ứng) của các hợp chất trung gian và hợp chất cuối cùng được thực hiện sử dụng các cột được công ty Waters sản xuất (tên: XBridge™ C18, 2,5 μ m, 2,1 x 20 mm hoặc XBridge™ C18, 2,5 μ m, 2,1 x 30 mm hoặc Aquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 50mm) và YMC (tên: Triart C18, 3,0 μ m, 2,0 x 30 mm) và Phenomenex (tên: Luna C18, 5,0 μ m, 2,0 x 30 mm). Thiết bị phân tích cũng được trang bị bộ dò khối lượng trong mỗi một trường hợp.

Phổ khối HPLC/phổ UV

Thời gian duy trì/MS-ESI⁺ để xác định đặc điểm các hợp chất ví dụ theo sáng chế được tạo ra sử dụng thiết bị HPLC-MS (sắc ký lỏng hiệu năng cao bằng bộ dò khối lượng). Các hợp chất mà rửa giải ở đỉnh bơm được xác định là thời gian duy trì $t_{Ret.} = 0,00$.

Các phương pháp HPLC (điều chế)

HPLC điều chế 1

HPLC:	Các bơm 333 và 334
Cột:	Waters X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100 mm, Part.No. 186003930
Dung môi:	A: 10 mM NH ₄ HCO ₃ trong H ₂ O; B: Axetonitril (mức HPLC)
Phát hiện:	UV/Vis-155
Lưu lượng:	50 mL/phút
Gradient:	0,00 – 1,50 phút: 1,5 % B 1,50 – 7,50 phút: thay đổi 7,50 – 9,00 phút: 100 % B

HPLC điều chế 2

HPLC:	Các bơm 333 và 334
-------	--------------------

Cột: Waters Sunfire C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100 mm, Part.No. 186003971

Dung môi: A: H₂O + 0,2 % HCOOH; B: Axetonitril (mức HPLC) + 0,2% HCOOH

Phát hiện: UV/Vis-155

Lưu lượng: 50 mL/phút

Gradient: 0,00 – 1,50 phút: 1,5 % B
1,50 – 7,50 phút: thay đổi
7,50 – 9,00 phút: 100 % B

Các phương pháp HPLC (phân tích)

LCMSBAS1

HPLC: Loại Agilent 1100

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μ m, 2 x 20 mm, Part.No. 00M-4439-B0-CE

Dung môi: A: 5 mM NH₄HCO₃/20 mM NH₃ trong H₂O; B: axetonitril (mức HPLC)

Phát hiện: MS: kiểu dương tính và âm tính

Khoảng khối lượng: 120 – 900 m/z

Lưu lượng: 1,00 mL/phút

Nhiệt độ cột: 40 °C

Gradient: 0,00 – 2,50 phút: 5 % B → 95 % B
2,50 – 2,80 phút: 95 % B
2,81 – 3,10 phút: 95 % B → 5 % B

VAB

HPLC: Loại Agilent 1100/1200

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Waters X-Bridge BEH C18, 2,5 μm , 2,1 x 30 mm XP

Dung môi: A: 5 mM NH_4HCO_3 /19 mM NH_3 trong H_2O ; B: axetonitril (mức HPLC)

Phát hiện: MS: kiểu dương tính và âm tính

Khoảng khối lượng: 100 – 1200 m/z

Lưu lượng: 1,40 mL/phút

Nhiệt độ cột: 45 °C

Gradient: 0,00 – 1,00 phút: 5 % B $\rightarrow$ 100 % B
1,00 – 1,37 phút: 100 % B
1,37 – 1,40 phút: 100 % B $\rightarrow$ 5 % B

RND-FA-3.5

HPLC: Agilent Infinity-1290 Series

MS: Agilent SQD-6150 (API-ES +/- 3000 V)

Thiết đặt tín hiệu MSD: Quét dương tính 100 – 1000, quét âm tính 100 – 1000

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm

Dung môi rửa giải: A: axit formic 0,1 % trong nước; B: 0,1 % axit formic trong axetonitril

Tín hiệu phát hiện: UV 215 nm (băng tần 4, tham chiếu)

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,025 phút (0,5 S)

Bơm: bơm 0,5 μL với việc rửa kim ở cửa xối

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Nhiệt độ cột: 45 °C

Gradient: 0,0 – 0,2 phút: 2 % B

0,2 – 1,5 phút: 2 % B → 98 % B

1,5 – 2,6 phút: 98 % B

2,6 – 2,61 phút: 98 % B → 2 % B

2,61 – 3,2 phút: 2 % B

GVK_LCMS_18

HPLC: Agilent Infinity-1290 Series

MS: Agilent SQD -6130 (API-ES + 3500 V/ -3000 V)

Thiết đặt tín hiệu MSD: Quét dương tính 100 – 1200, quét âm tính 100 – 1200

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50mm, 1,7 μ m

Dung môi rửa giải: A: 0,1% axit formic trong axetonitril; B: 0,1% axit formic trong nước

Tín hiệu phát hiện: UV 215/254 nm (băng tần 4, tham chiếu)

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,025 phút (0,5 S)

Bơm: bơm 0,5 μ L với việc rửa kim ở cửa xối.

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Nhiệt độ cột: 60 °C

Gradient: 0,0 – 0,4 phút: 97 % B

0,4 – 2,2 phút: 97 % B → 2 % B

2,2 – 2,6 phút: 2 % B

2,6 – 2,61 phút: 2 % B → 97 % B

2,61 – 3,0 phút: 97 % B

GVK_LCMS_02

UPLC: Waters UPLC

MS: Bộ ba tứ cực vi khối (Micromass Triple quad: ESI)

Điện áp mao dẫn: 3500

Điện áp ống nón: 25 đến 50V

Khí hòa tan: 600 L/giờ

Nhiệt độ hòa tan: 350°C

Thiết đặt tín hiệu MSD: Quét dương tính 100 – 1000, quét âm tính 100 – 1000

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Dung môi rửa giải: A: axit formic 0,1 % trong nước; B: 0,1 % axit formic trong axetonitril

Tín hiệu phát hiện: Màng điốt UV

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; phân giải: 1,2 nm

Tốc độ lấy mẫu: 10 điểm/giây

Bơm: bơm 0,5 µL với việc rửa kim

Tốc độ dòng: 0,4 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35 °C

Gradient: 0,0 – 0,5 phút: 5 % B

0,5 – 2,0 phút: 50 % B

2,0 – 3,5 phút: 100 % B

3,5 – 5,0 phút: 100 % B → 5 % B

5,0 – 5,50 phút: 5 % B

GVK_LCMS_31

HPLC: Agilent Infinity-1290 Series

MS: LCMS tứ cực Agilent-6130 (ESI/APCI, đa phương thức + 3500 V/ - 3000 V)

Điện thế nạp: 2000

Phân mảnh: 50 đến 70

Điện áp phóng điện: 4 μ amp

Nhiệt độ hòa tan: 300 °C

Khí hòa tan: 600 L/giờ

Thiết đặt tín hiệu MSD: Quét dương tính 100 – 1200, quét âm tính 100 – 1200

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m

Dung môi rửa giải: A: 0,1% axit formic trong axetonitril; B: 0,1 % axit formic trong nước

Tín hiệu phát hiện: UV 215 nm (băng tần 4, tham chiếu); UV 254 nm (băng tần 4, tham chiếu)

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,025 phút (0,5 S)

Bơm: bơm 0,5 μ L với việc rửa kim ở cửa xối

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Nhiệt độ cột: 50 °C

Gradient: 0,0 – 0,2 phút: 2 % A

0,2 – 2,3 phút: 98 % A

2,3 – 3,4 phút: 98 % A $\rightarrow$ 2 % A

3,4 – 3,41 phút: 2 % A

3,41 – 3,5 phút: 2 % A

GVK_LCMS_34

HPLC: Agilent Infinity-1290 Series

MS: LCMS tứ cực Agilent-6130 (APCI-ES + 3500 V/ - 3500 V)

Điện áp ống nón: 25 đến 50 V

Khí hòa tan: 600 L/giờ

Nhiệt độ hòa tan: 350°C

Thiết đặt tín hiệu MSD: Quét dương tính 100 – 1000, quét âm tính 100 – 1000

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m

Dung môi rửa giải: A: axit formic 0,1 % trong nước; B: 0,1 % axit formic trong axetonitril

Tín hiệu phát hiện: UV 215 nm (băng tần 4, tham chiếu); UV 254 nm (băng tần 16, tham chiếu)

Phổ: khoảng: 190 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,05 phút (0,5 S)

Bơm: bơm 0,5 μ L với việc rửa kim ở cửa xối

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Nhiệt độ cột: 60 °C

Gradient: 0,0 – 0,4 phút: 2 % B

0,4 – 2,2 phút: 2 % B $\rightarrow$ 98 % B

2,2 – 2,6 phút: 98 % B

2,6 – 2,61 phút: 98 % B $\rightarrow$ 2 % B

2,61 – 3,0 phút: 2 % B

GVK_LCMS_35

UPLC: Hệ Waters Acquity UPLC H-Class

MS: Bộ dò Waters SQ 2 (ESI);

Điện áp mao dẫn: 3,50 kV

Điện áp ống nón: 50 V

Khí hòa tan: 750 L/giờ

Nhiệt độ hòa tan: 350°C

Thiết đặt tín hiệu MSD: Quét dương tính 100 – 1200, quét âm tính 100 – 1200

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m

Dung môi rửa giải: A: 0,05 % axit formic trong axetonitril; B: 0,05 % axit formic trong nước

Tín hiệu phát hiện: Mảng điốt UV

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; phân giải: 1,2 nm

Tốc độ lấy mẫu: 10 điểm/giây

Bơm: bơm 0,5 μ L với việc rửa trước khi bơm 15 giây & rửa sau khi bơm 20 giây

Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút

Nhiệt độ cột: 35 °C

Gradient: 0,0 – 0,3 phút: 97 % B
0,3 – 2,2 phút: 97 % B $\rightarrow$ 2 % B
2,2 – 3,30 phút: 2 % B
3,30 – 4,50 phút: 2 % B $\rightarrow$ 97 % B
4,51 – 5,50 phút: 97 % B

GVK_LCMS_21

LC: Agilent Infinity 1290 series

MS: Agilent 6130 Quadrupole lcms(SQ)

Thiết đặt tín hiệu MSD: Scan pos/neg 80-1200

Cột: Aquity BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m

Dung môi rửa giải: A: nước + 0,1% axit formic; B: axetonitril (mức HPLC) + 0,1% axit formic

Tín hiệu phát hiện: UV 215/254 nm (băng tần 4, tham chiếu)

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; bước: 2,0 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,01 phút (0,2 giây)

Bơm: bơm chuẩn 0,5 μ L

Lưu lượng: 0,8 mL/phút

Nhiệt độ cột: 60 °C

Gradient: 0,0 – 0,2 phút: 3 % B
0,2 – 1,5 phút: 3% B → 95 % B
1,5 – 2,5 phút: 95 % B
2,5 – 2,6 phút: 95% B → 3 % B
2,6 – 3,2 phút: 3 % B

GVK_LCMS_22

HPLC: Agilent Infinity-1290 Series
MS: Agilent SQD-6150 (API-ES +/- 3000 V)

Thiết đặt tín hiệu MSD :Quét dương tính 100 – 1000, quét âm tính 100 – 1000

Cột: Aquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Dung môi rửa giải: A: axit formic 0,1 % trong nước; B: 0,1 % axit formic trong axetonitril

Tín hiệu phát hiện: UV 215 nm (băng tần 4, tham chiếu)

Phổ: khoảng: 200 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,025 phút (0,5 S)

Bơm: bơm 0,5 µL với việc rửa kim ở cửa xối

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Nhiệt độ cột: 45 °C

Gradient: 0,0 – 0,2 phút: 2 % B
0,2 – 1,5 phút: 2 % B → 98 % B
1,5 – 2,6 phút: 98 % B
2,6 – 2,61 phút: 98 % B → 2 % B
2,61 – 3,2 phút: 2 % B

D_LC_SSTD

HPLC: Agilent 1100/1200 (bơm nhị phân 1)

Cột: (Waters) XBridge BEH C18, 30 x 3,0 mm; 2,5 μ m

Dung môi rửa giải: A: 0,2% axit formic trong nước; B: axetonitril

Tín hiệu phát hiện: UV 254 nm (băng tần 4, tham chiếu 550 nm, băng tần 100)

Phổ: khoảng: 190 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,01 phút

Bơm: 1,0 μ L

Tốc độ dòng: 2,30 mL/phút

Nhiệt độ cột: 50 °C

Gradient: 0,1 – 1,4 phút: 97 % A $\rightarrow$ 100% B
 1,4 – 1,6 phút: 100 % B
 1,6 – 1,8 phút: 100 % B $\rightarrow$ 97 % A

D_LC_BSTD

HPLC: Agilent 1100/1200 (bơm nhị phân 1)

Cột: (Waters) XBridge BEH C18, 30 x 3,0 mm; 2,5 μ m

Dung môi rửa giải: A: 0,2% amoniac (25 %) trong nước; B: axetonitril

Tín hiệu phát hiện: UV 254 nm (băng tần 4, tham chiếu 550 nm, băng tần 100)

Phổ: khoảng: 190 – 400 nm; bước: 2 nm

Độ rộng đỉnh: > 0,01 phút

Bơm: 1,0 μ L

Tốc độ dòng: 2,00 mL/phút

Nhiệt độ cột: 50 °C

Gradient: 0,1 – 1,4 phút: 97 % A $\rightarrow$ 100 % B
 1,4 – 1,6 phút: 100 % B
 1,6 – 1,8 phút: 100 % B $\rightarrow$ 97 % A

GVK_LCMS_19

RRLC: Agilent RRLC
MS: Agilent SQD
Điện áp mao dẫn: 3,50 kV
Điện áp ống nón: 25 đến 50 V
Khí hòa tan: 600 L/giờ
Nhiệt độ hòa tan: 350°C
Cột: XBridge C18, 4,6 x 75 mm, 3,5µm
Dung môi rửa giải: A: 10 mM amoni axetat; B: axetonitril
Tốc độ dòng: 2,0 mL/phút
Nhiệt độ cột: 35 °C
Gradient: [Thời gian tính bằng phút / % của B]: 0/10, 0,2/10, 2,5/75, 3,0/100, 4,8/100, 5,0/10

GVK_LCMS_41

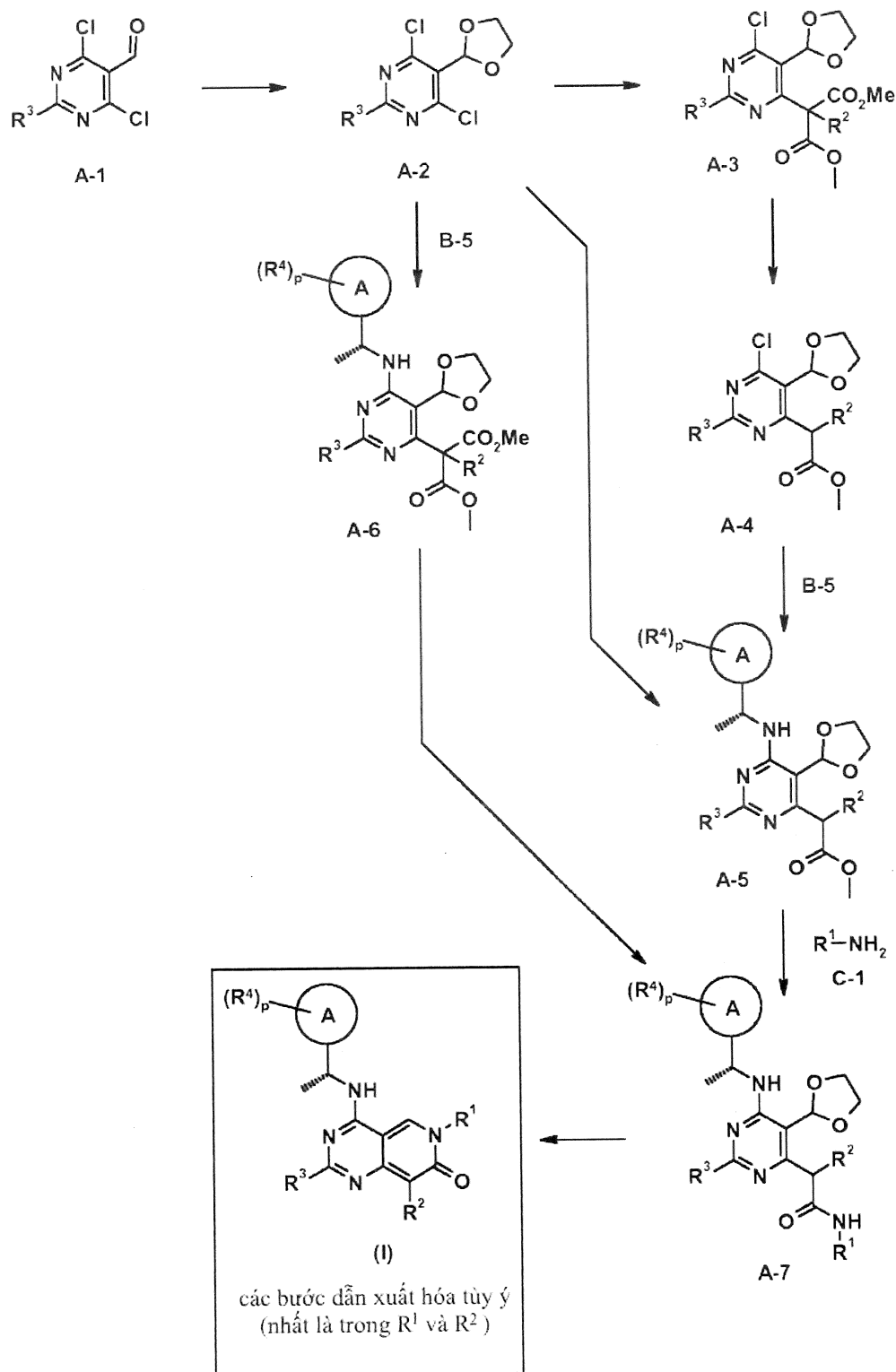
UPLC: Waters Acquity-UPLC
MS: Bộ dò SQ-2
Điện áp mao dẫn: 3,50 kV
Điện áp ống nón: 50 V
Khí hòa tan: 750 L/giờ
Nhiệt độ hòa tan: 350°C
Cột: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Dung môi rửa giải: A: 0,07 % trong axetonitril; B: 0,07 % axit formic trong nước
Tốc độ dòng: 0,6 mL/phút
Nhiệt độ cột: 35 °C
Gradient: [Thời gian tính bằng phút / % của B]: 0/97, 0,3/97, 2,2/2, 3,3/2,

4,5/2, 4,51/97

Các hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây trong bản mô tả này, trong đó các phần tử thể có công thức chung có nghĩa như được xác định ở trên. Các phương pháp này chỉ nhằm minh họa sáng chế mà không giới hạn các đối tượng và phạm vi của hợp chất được yêu cầu bảo hộ bởi các ví dụ này. Trường hợp việc điều chế các hợp chất khởi đầu không được mô tả, thì các hợp chất khởi đầu này có thể được mua trên thị trường hoặc việc tổng hợp chúng được mô tả trước đây hoặc chúng có thể được điều chế tương tự như các hợp chất đã biết trước đây hoặc các phương pháp được mô tả ở đây, tức là, thuộc về hiểu biết của nhà hóa học hữu cơ trong việc tổng hợp các hợp chất này. Các chất được mô tả trong tài liệu chuyên ngành có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã công bố.

Sơ đồ phản ứng chung và tóm tắt các con đường tổng hợp đối với các hợp chất (I) theo sáng chế

Sơ đồ 1:



Hợp chất (I) theo sáng chế có thể được điều chế từng bước bằng các con đường tổng hợp được miêu tả trong sơ đồ 1.

Axetal A-2 có thể được điều chế thông qua quá trình axetal hóa aldehyt tương ứng

A-1.

A-7 có thể được điều chế thông qua các con đường khác nhau:

Một phương pháp khởi đầu bằng phản ứng thế ái nhân thơm của A-2 bằng este malonic được thế hoặc không được thế để tạo ra hợp chất trung gian A-3 (bước đưa vào R^2). Việc khử carboxyl của hợp chất trung gian A-3 dẫn tới A-4, hợp chất này được chuyển đổi bằng khối tổ hợp B-5 (xem dưới đây) trong phản ứng thế ái nhân thơm. Quá trình xà phòng hóa của este thu được A-5 và quá trình amit hóa sau đó bằng khối tổ hợp C-1 (bước đưa vào R^1) tạo ra hợp chất trung gian A-7 trong một bước duy nhất.

Theo phương pháp khác, hợp chất A-2 được chuyển đổi bằng este malonic được thế hoặc không được thế (bước đưa vào R^2) và sau đó, được xử lý bằng khối tổ hợp B-5 (xem dưới đây) để tạo ra hợp chất A-5 trong một bước duy nhất. Quá trình xà phòng hóa của este thu được A-5 và quá trình amit hóa sau đó bằng khối tổ hợp C-1 (bước đưa vào R^1) tạo ra hợp chất trung gian A-7.

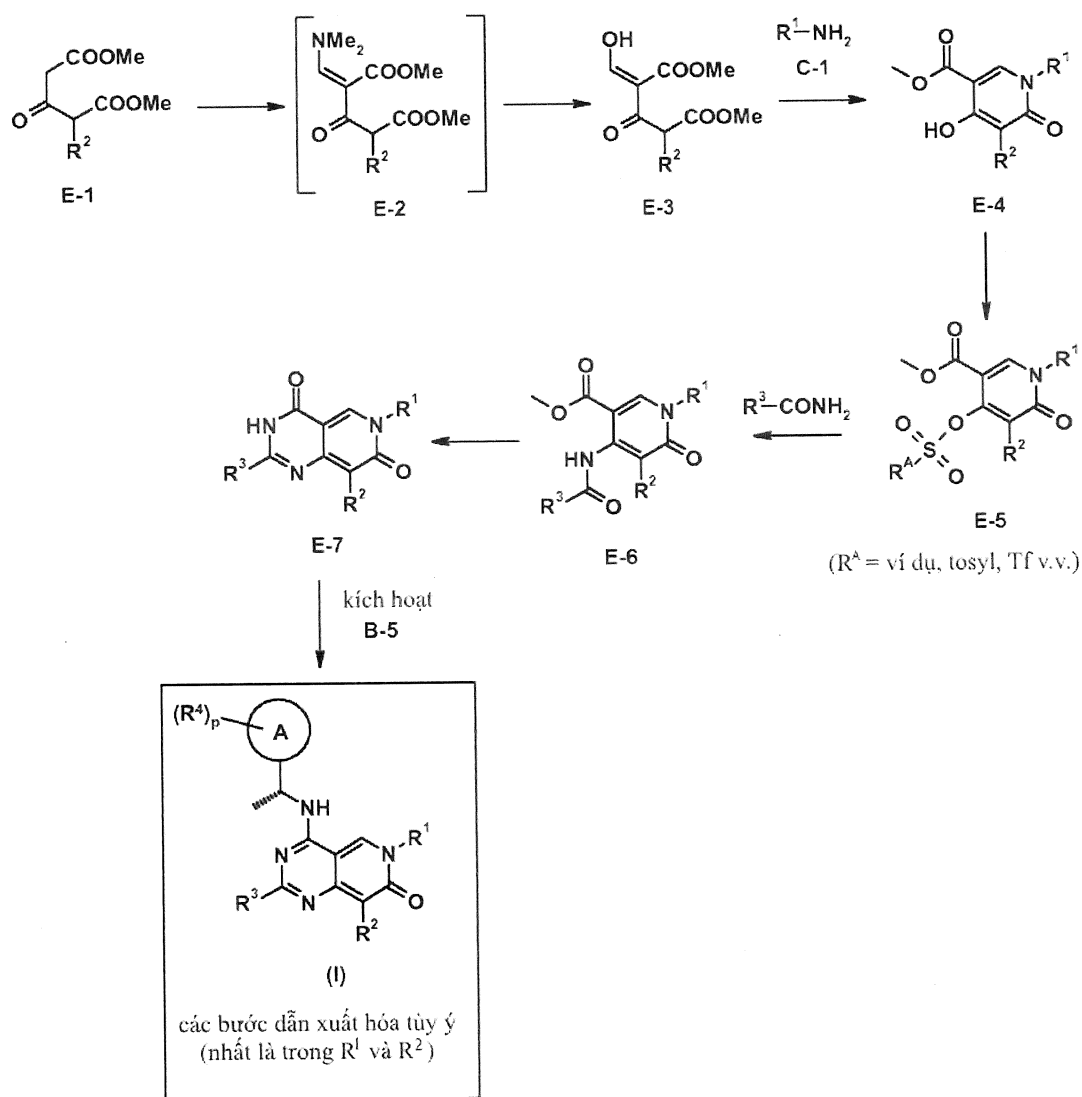
Con đường khác bắt đầu bằng phản ứng thế ái nhân thơm của A-2 với este malonic được thế hoặc không được thế (bước đưa vào R^2) tiếp theo bằng phản ứng thế ái nhân thơm bằng khối tổ hợp B-5 (xem dưới đây) để tạo ra hợp chất A-6 trong một bước duy nhất. Quá trình chuyển đổi trực tiếp của A-6 thành A-7 có thể đạt được bằng quá trình xà phòng hóa của dieste A-6, quá trình khử carboxyl tại chỗ và quá trình amit hóa sau đó bằng khối tổ hợp C-1 (bước đưa vào R^1) trong một bước duy nhất.

Hợp chất sau cùng (I) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ bảo vệ của axetal A-7 và quá trình đóng vòng. Hợp chất (I) có thể được dẫn xuất thêm trong các bước tùy ý (nhất là trong R^1 và R^2) không được miêu tả trong sơ đồ 1 để đạt được hợp chất (I) khác/bổ sung.

Do đó, một khía cạnh theo sáng chế đề cập đến việc tạo ra hợp chất (I) như được xác định ở đây bao gồm bước đóng vòng của hợp chất A-7 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất A-5 như được xác định ở đây phản ứng với amin C-1 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất A-4 như được xác định ở đây phản ứng với hợp chất B-5 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất A-3 như được xác định ở đây phản ứng để thu được hợp chất A-4 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất A-2 như được xác định ở

đây phản ứng để thu được hợp chất A-3 như được xác định ở đây, tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất A-1 như được xác định ở đây phản ứng để thu được hợp chất A-2 như được xác định ở đây.

Sơ đồ 2:



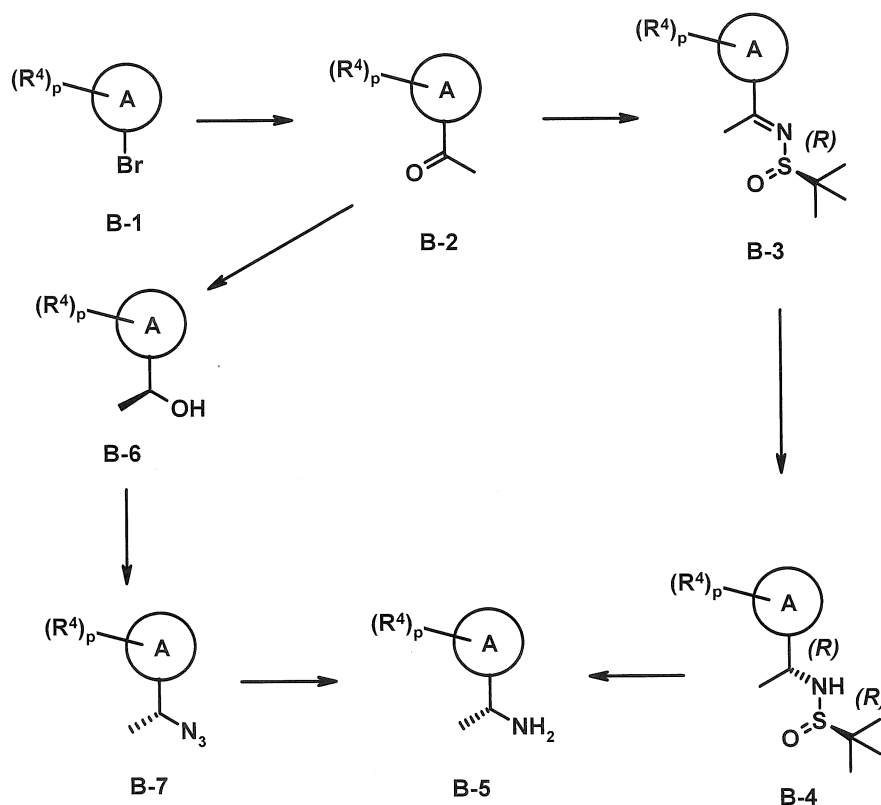
Theo cách khác, hợp chất (I) theo sáng chế có thể được điều chế từng bước bằng con đường tổng hợp được miêu tả trong sơ đồ 2.

Khởi đầu từ các β -oxo dieste E-1, các α,β -dioxo este E-3 tương ứng có thể được điều chế thông qua các hợp chất trung gian E-2 thu được bằng phản ứng với DMF-axetal. Bước đóng vòng bằng các amin C-1 dẫn tới vòng hydroxy pyridon E-4. Sự kết hợp ngang

có xúc tác paladi sau khi chuyển nhóm hydroxy cho sulfonat tương ứng (ví dụ, tosylat, triflat v.v., E-5) với các amit tạo ra các pyridon amit E-6, chúng cho phép sự đóng vòng lần thứ hai để thu được khung pyridopyrimidin-dion hai vòng mong muốn (E-7). E-7 thu được như vậy có thể được kích hoạt (ví dụ, bằng hexacloxyclotri-phosphazen, SOCl_2 , POCl_3 hoặc tương tự) để được phản ứng với khối tổ hợp B-5 để có được hợp chất (I) cuối cùng theo sáng chế (hợp chất này có thể cũng được dẫn xuất trong các bước bổ sung).

Do đó, một khía cạnh theo sáng chế đề cập đến quá trình tạo ra hợp chất (I) như được xác định ở đây bao gồm bước kích hoạt hợp chất E-7 như được xác định ở đây bằng tác nhân được chọn từ hexacloxyclotriphosphazen, SOCl_2 và POCl_3 và cho E-7 đã kích hoạt phản ứng với hợp chất B-5 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất E-6 như được xác định ở đây phản ứng để thu được hợp chất E-7 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất E-5 như được xác định ở đây phản ứng với amit $\text{R}^3\text{-CONH}_2$ như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất E-4 như được xác định ở đây phản ứng để thu được hợp chất E-5 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất E-3 như được xác định ở đây phản ứng với amin C-1 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất E-2 như được xác định ở đây phản ứng để thu được hợp chất E-3 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước cho hợp chất E-1 như được xác định ở đây phản ứng để thu được hợp chất E-2 như được xác định ở đây.

Sơ đồ 3:



Các khối tổ hợp B-5 có thể được điều chế từng bước, khởi đầu bằng quá trình tổng hợp được miêu tả trong sơ đồ 3.

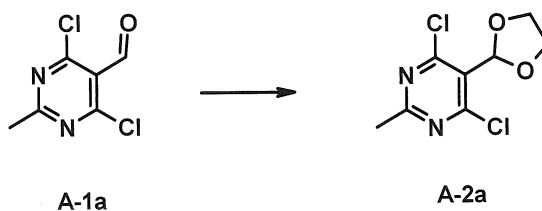
Các hệ (hetero)aryl etylamin B-5 có thể được điều chế từ các (hetero)aryl-bromua B-1, các hợp chất này được chuyển đổi thông qua phản ứng liên kết ngang có xúc tác bằng kim loại thành các axetyl (hetero)aryl B-2 tương ứng. Sự hình thành các sulfonamid không đối xứng B-3 được tiếp theo bằng bước khử chọn lọc lập thể để tạo ra B-4. Bước tách sulfonamid cuối cùng tạo ra (hetero)aryl etylamin không đối xứng mong muốn B-5.

Theo cách khác, các axetyl (hetero)aryl B-2 có thể được khử theo kiểu chọn lọc đồng phân đối ảnh thành các rượu tương ứng B-6 mà sau đó, chúng được chuyển dạng thành các azit B-7 và có thể được hydro hóa sau đó để thu được các khối tổ hợp không đối xứng B-5.

Do đó, một khía cạnh theo sáng chế đề cập đến việc tạo ra hợp chất B-5 như được xác định ở đây bao gồm bước khử hợp chất B-7 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước tiến hành phản ứng hợp chất B-6 như được xác định ở đây để thu được hợp chất B-7 như được xác định ở đây; tùy ý bao gồm thêm bước khử hợp chất B-2 như được xác định ở đây để thu được hợp chất B-6 như được xác định ở đây.

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-2

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-2a



Bổ sung etylen glycol (48,69 g, 785,28 mmol, 1,0 đương lượng) và lượng xúc tác của axit p-toluensulphonic (13,51 g, 78,53 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của A-1a (150,00 g, 785,28 mmol, 1,0 đương lượng) trong benzen (1500 mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, pha loãng phần còn lại bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 10 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn A-2a.

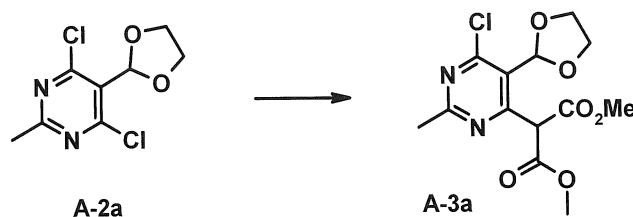
Các hợp chất trung gian A-2 sau (bảng 1) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-1. Sản phẩm thô A-2 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 1:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
A-2a		1,719	235	GVK_LCMS_22
A-2b		n.a.	n.a.	-

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-3

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-3a



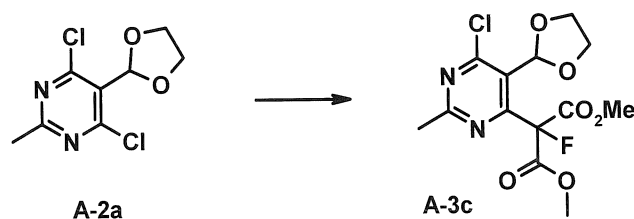
A-2a (80,00 g, 340,33 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (400 mL) và được xử lý bằng xesi cacbonat (220,53 g, 680,66 mmol, 2,0 đương lượng) và dimetyl malonat (49,42 g, 374,36 mmol, 1,1 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 80°C trong 10 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rót lên nước làm lạnh bằng nước đá. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch nước axit formic 0,1N. Làm khô lớp hữu cơ (Na₂SO₄) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 30 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn A-3a.

Các hợp chất trung gian A-3 sau (bảng 2) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-2. Sản phẩm thô A-3 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 2:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-3a		2,133	331	GVK_LCMS_34
A-3b		1,537	317	GVK_LCMS_34

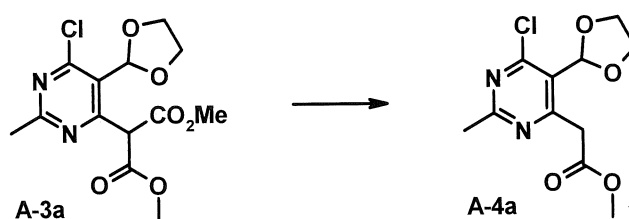
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-3c



Dung dịch khuấy chứa dimetyl este của axit 2-flo-malonic (72,30 g, 481,99 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF khan (300 mL) được làm lạnh xuống 5°C và được xử lý từng phần bằng natri hydrua (20,16 g, 876,35 mmol, 2,0 đương lượng). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, A-2a (103,00 g, 438,17 mmol, 1,0 đương lượng) hòa tan trong DMF (50 mL) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ nữa. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót lên nước làm lạnh bằng nước đá và chiết lớp nước bằng etylaxetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 15 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn A-3c (phương pháp HPLC: GVK_LCMS_31; thời gian duy trì = 1,756 phút; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350$).

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-4

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-4a

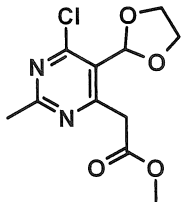
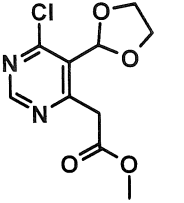
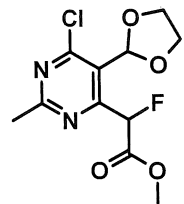


Dung dịch khuấy chứa A-3a (40,00 g, 120,95 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMSO (120 mL) được xử lý bằng lithi clorua (20,32 g, 483,79 mmol, 4,0 đương lượng) và gia nhiệt tới 120°C trong 2 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng dietyl ete và rót lên nước làm lạnh bằng nước đá. Chiết lớp nước bằng dietyl ete, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiểm (dung môi

rửa giải: 20 % axetonitril trong nước) và pha thường (18 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn A-4a.

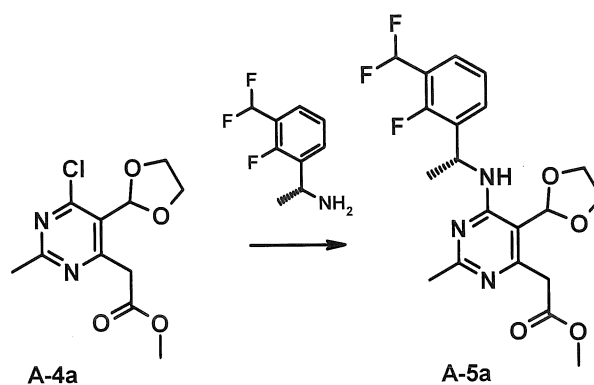
Các hợp chất trung gian A-4 sau (bảng 3) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-3. Sản phẩm thô A-4 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 3:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-4a		1,67	273,0	RND-FA-3.5
A-4b		1,55	258,9	RND-FA-3.5
A-4c		1,76	291,0	RND-FA-3.5

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-5

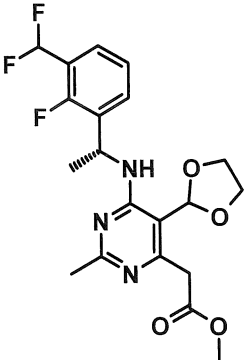
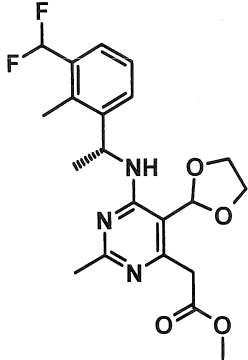
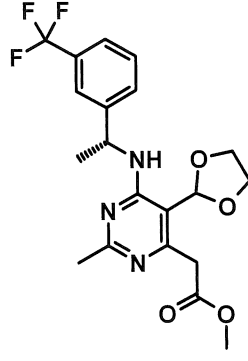
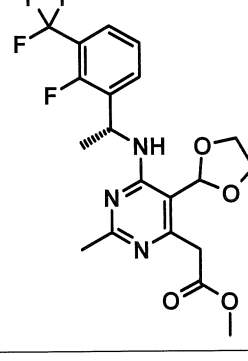
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-5a

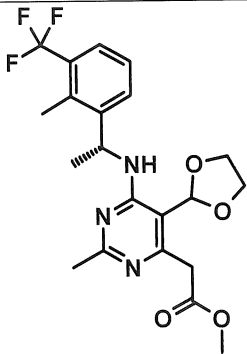
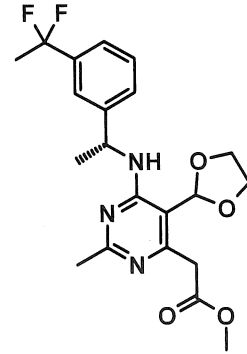
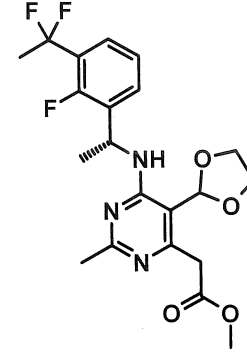
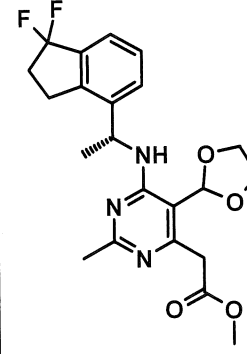
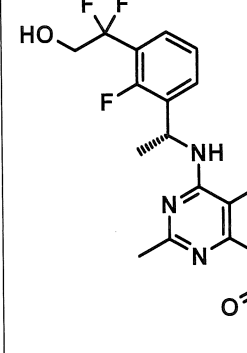


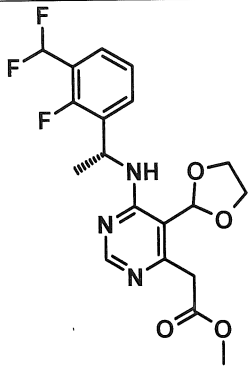
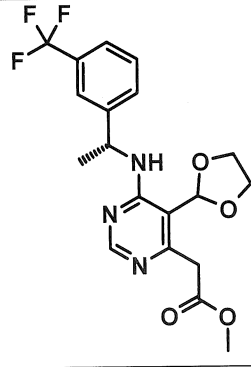
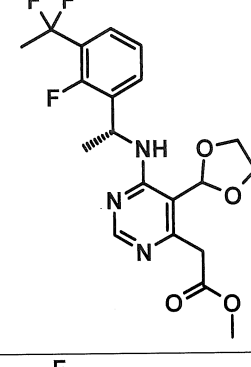
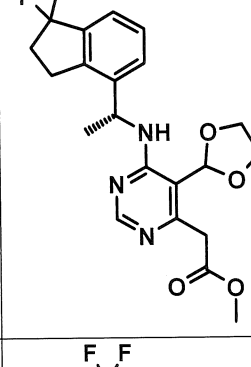
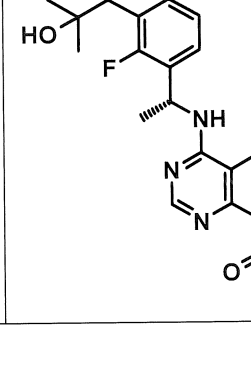
A-4a (3135 mg, 11,50 mmol, 1,5 đương lượng) và B-5a (1450 mg, 7,67 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO khan (10 mL) và DIPEA được bổ sung (2670 μ L, 15,33 mmol, 2,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 6 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn B-5a. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần dịch lọc bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiềm (rửa giải gradient: 25% đến 65 % axetonitril trong nước) để tạo ra sản phẩm mong muốn A-5a.

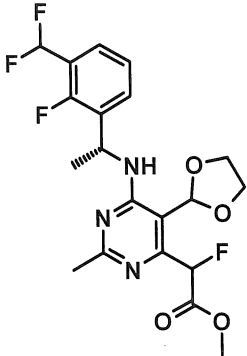
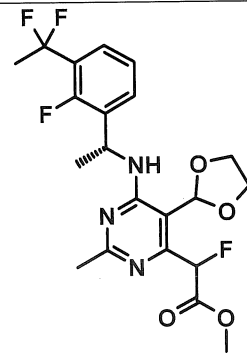
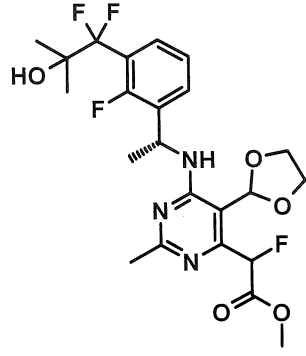
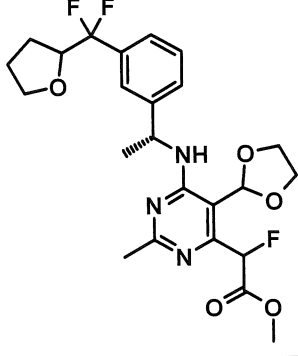
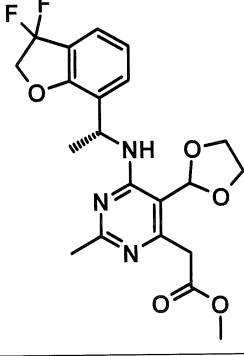
Các hợp chất trung gian A-5 sau (bảng 4) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-4 và các amin B-5. Sản phẩm thô A-5 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

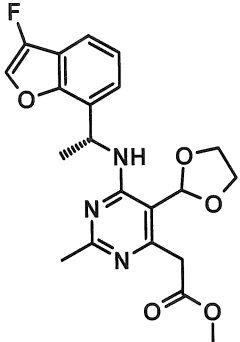
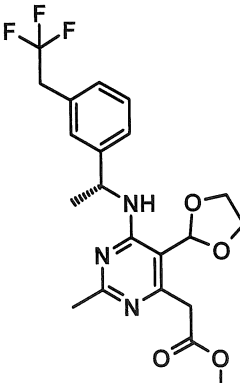
Bảng 4:

#	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-5a		0,949	426,2	VAB
A-5b		0,973	422,1	VAB
A-5c		1,002	426,2	VAB
A-5d		1,014	444,2	VAB

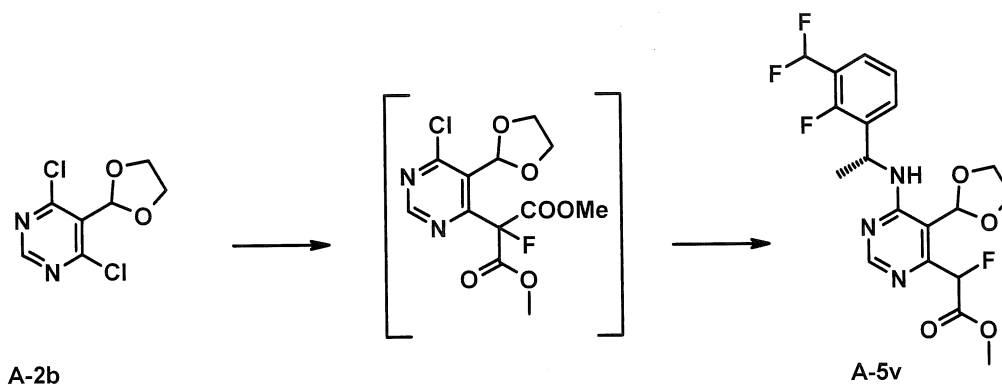
A-5e		1,143	440,3	VAB
A-5f		0,966	422,3	VAB
A-5g		1,027	440,3	VAB
A-5h		0,992	434,3	VAB
A-5i		0,863	456,2	VAB

A-5j		0,903	412	VAB
A-5k		0,967	412	VAB
A-5l		0,944	426,0	VAB
A-5m		0,936	420,2	VAB
A-5n		0,874	470,1	VAB

A-5o		0,991	444,2	VAB
A-5p		1,028	458,1	VAB
A-5q		0,953	502,3	VAB
A-5r		1,017	496,3	VAB
A-5s		0,944	436,3	VAB

A-5t		0,971	416,1	VAB
A-5u		n,a,	n,a,	-

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-5v

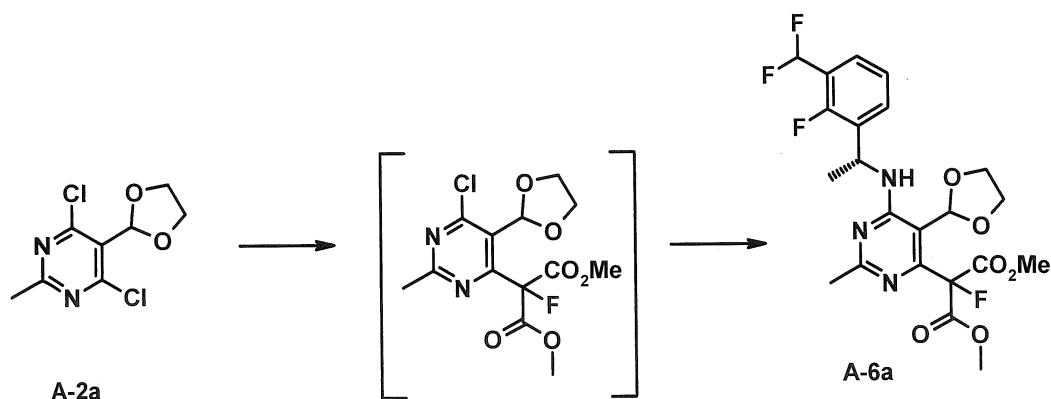


Dung dịch của A-2b (500 mg, 2,262 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMSO khan (4,0 mL) được xử lý bằng dimetyl este của axit 2-flo-malonic (281 μ L, 2,262 mmol, 1,0 đương lượng) và natri cacbonat (360 mg, 3,393 mmol, 1,5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Triethylamin (627 μ L, 4,524 mmol, 2,0 đương lượng) và B-5a (642 mg, 3,393 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ nữa. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO_3 và chiết lớp nước bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký

pha đảo kiềm (rửa giải gradient: 15 % đến 85 % axetonitril trong nước) tạo ra sản phẩm mong muốn A-5v (phương pháp HPLC: VAB, thời gian duy trì = 0,945 phút; $[M+H]^+ = 430,3$).

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-6

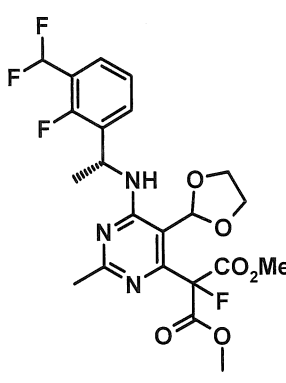
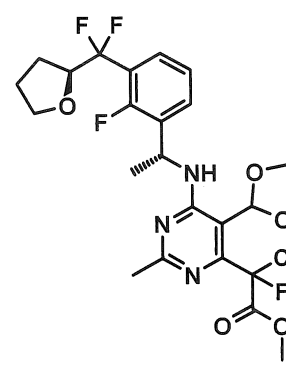
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-6a



A-2a (50 mg, 0,213 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (0,5 mL) và được xử lý bằng dimetyl este của axit 2-flo-malonic (27 μ L, 0,221 mmol, 1,0 đương lượng) và kali cacbonat (58,8 mg, 0,425 mmol, 2,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được ở 100°C trong 5 phút cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Triethylamin (89 μ L, 0,639 mmol, 3,0 đương lượng) và B-5a (60,2 mg, 0,318 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3 giờ nữa. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phân dịch lọc bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiềm (rửa giải gradient: 35 % đến 75 % axetonitril trong nước) để tạo ra sản phẩm mong muốn A-6a.

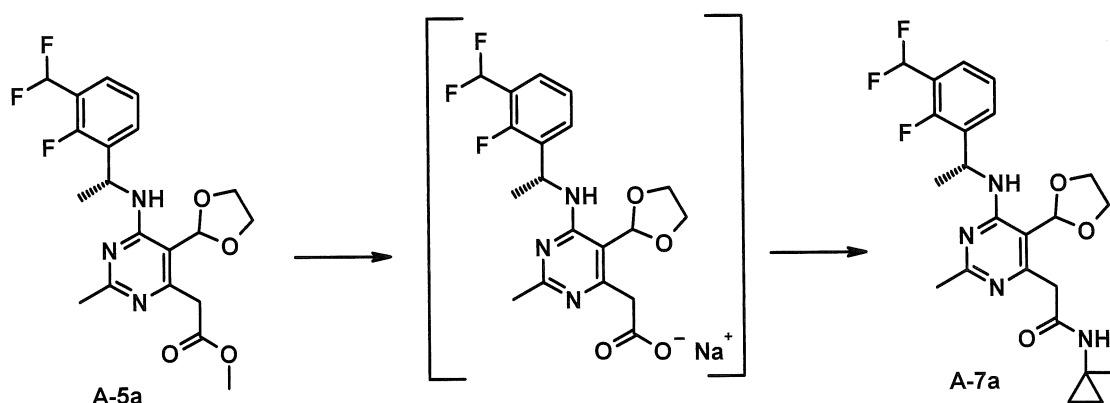
Các hợp chất trung gian A-6 sau (bảng 5) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-5. Sản phẩm thô A-6 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 5:

STT	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
A-6a		1,109	530,2	VAB
A-6b		1,087	572,2	VAB

Tổng hợp các hợp chất trung gian A-7

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-7a

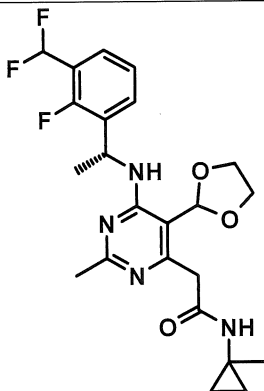
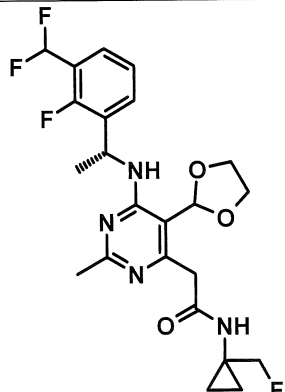


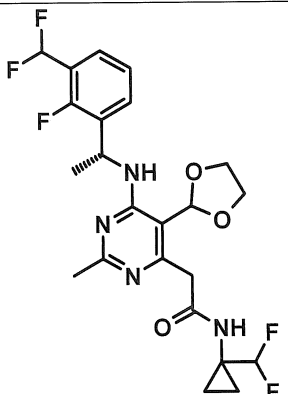
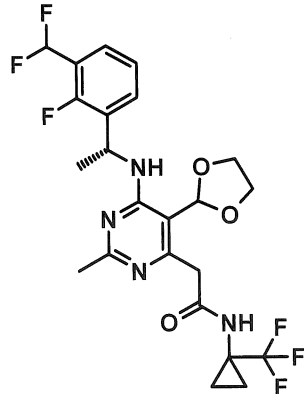
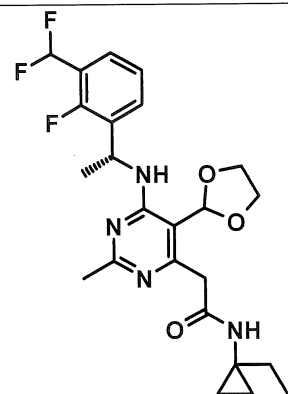
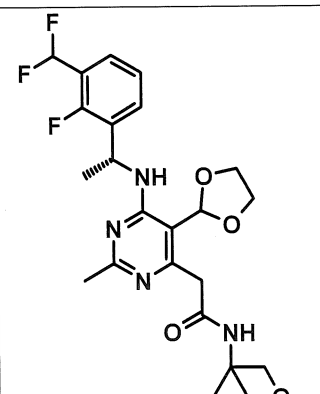
A-5a (200,0 mg, 0,470 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (2 mL) và ACN (1 mL). Dung dịch nước natri hydroxit (20 %, 313 μL , 1,881 mmol, 4 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút cho tới khi quan

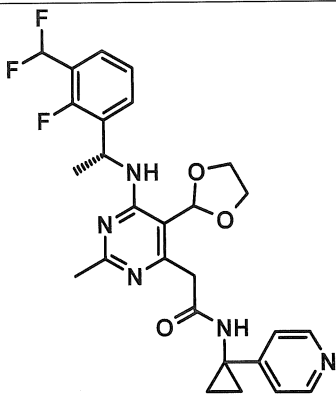
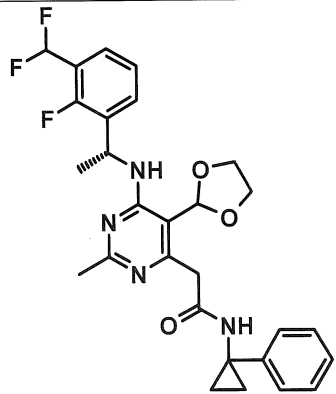
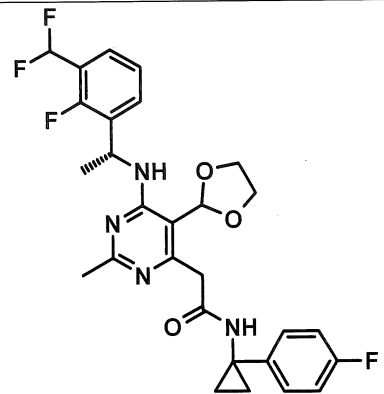
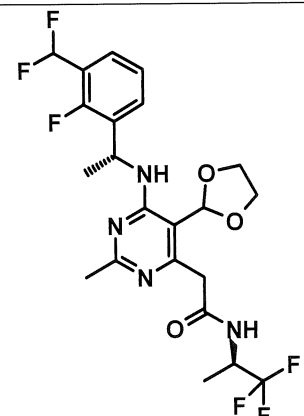
sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Triethylamin (130 μ L, 0,933 mmol, 2,0 đương lượng), 1-metyl-xyclopropylamin hydroclorua (62,8 mg, 0,583 mmol, 1,3 đương lượng) và HATU (266,3 mg, 0,700 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong 20 phút cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Nước được bổ sung và pha loãng hỗn hợp bằng DCM. Chiết lớp nước bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng magie sulfat. Sản phẩm thô thu được A-7a có thể được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

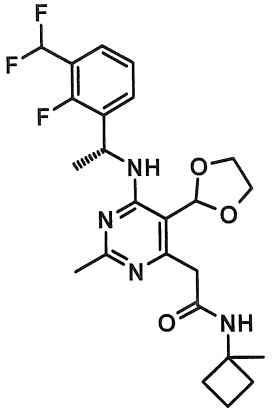
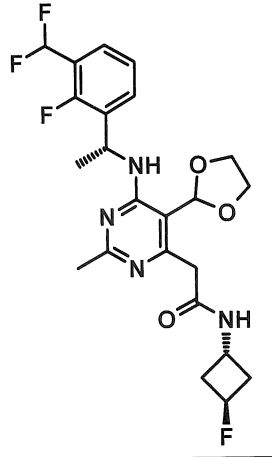
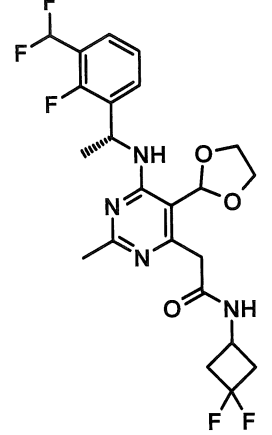
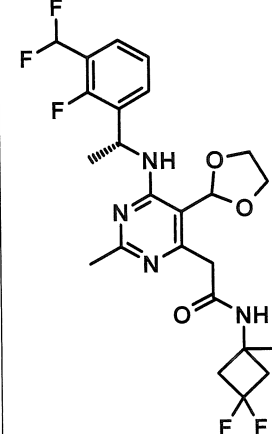
Các hợp chất trung gian A-7 sau (bảng 6) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-5 và kết hợp với các amin khác nhau C-1 hoặc các muối tương ứng của chúng. Sản phẩm thô A-7 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

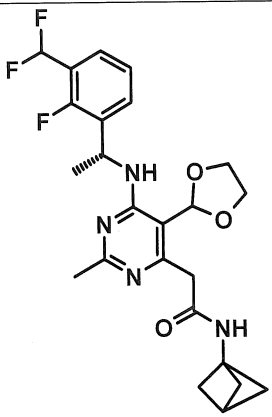
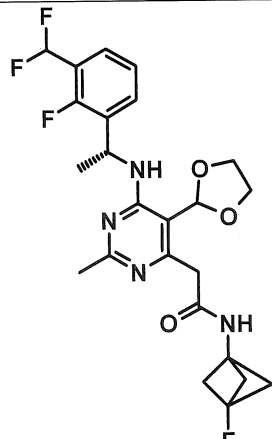
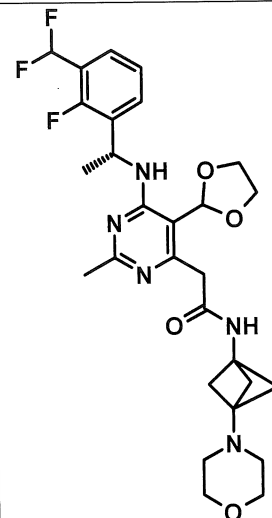
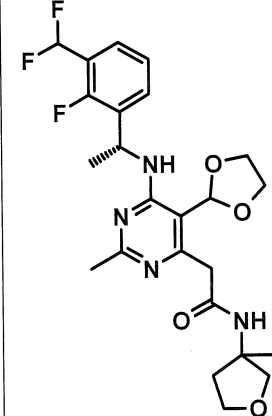
Bảng 6:

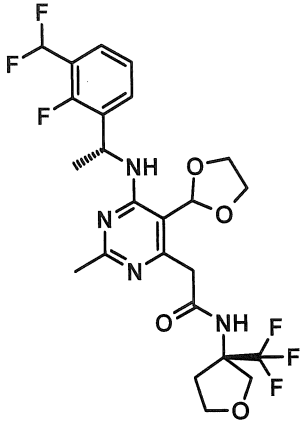
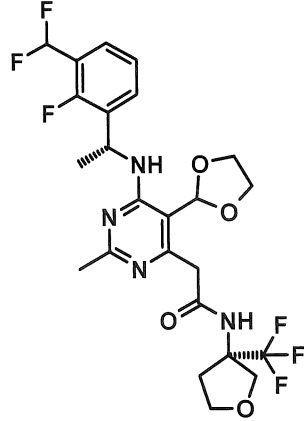
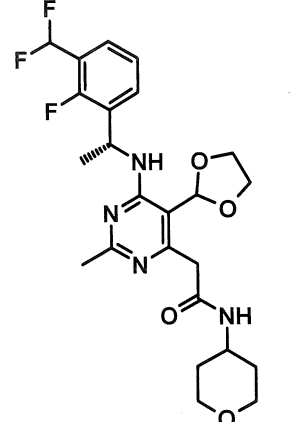
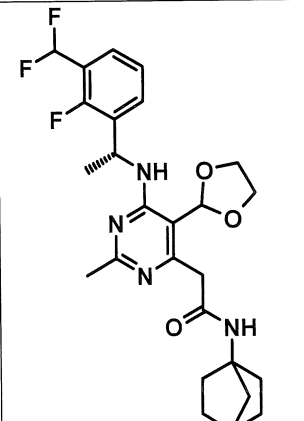
STT	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-7a		0,957	465,2	VAB
A-7b		0,903	483,2	VAB

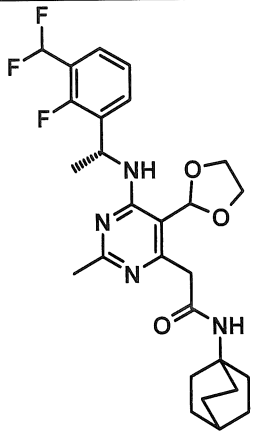
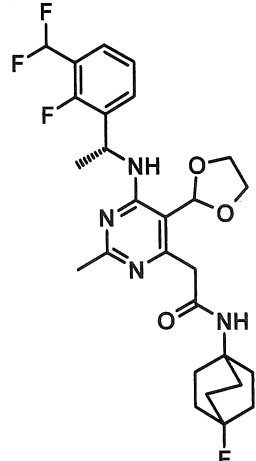
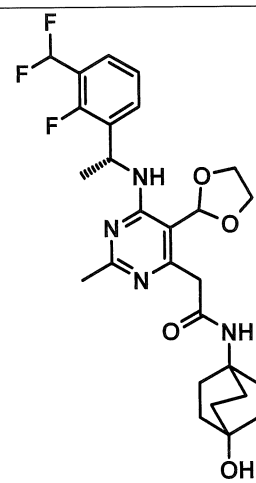
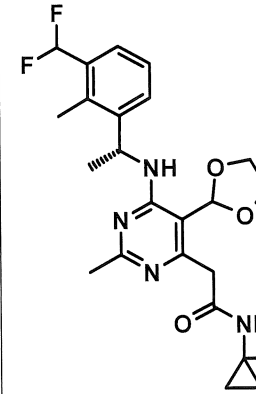
A-7c		0,968	501,2	VAB
A-7d		0,983	519,2	VAB
A-7e		0,992	479,3	VAB
A-7f		0,911	495,2	VAB

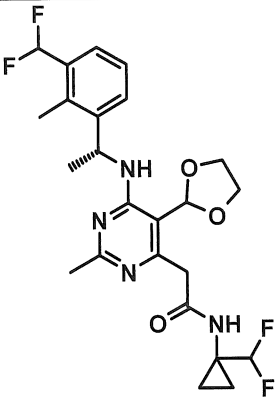
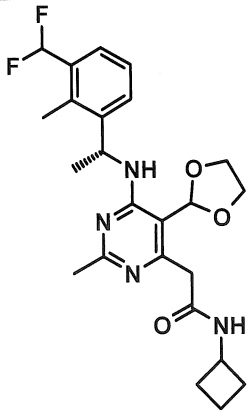
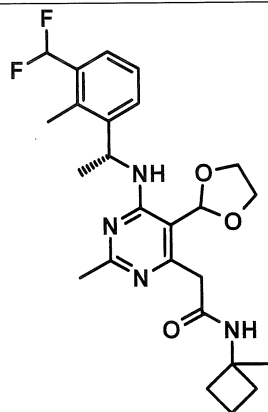
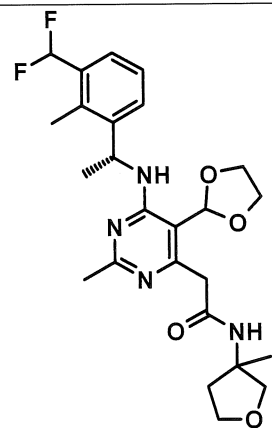
A-7g		0,896	528,2	VAB
A-7h		1,011	527,2	VAB
A-7i		1,022	545,3	VAB
A-7j		1,002	507,2	VAB

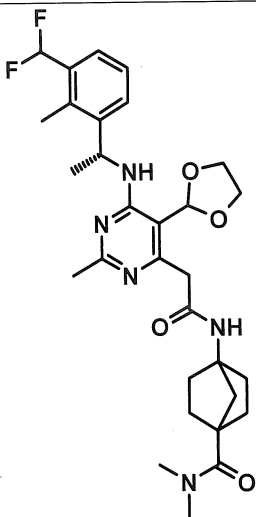
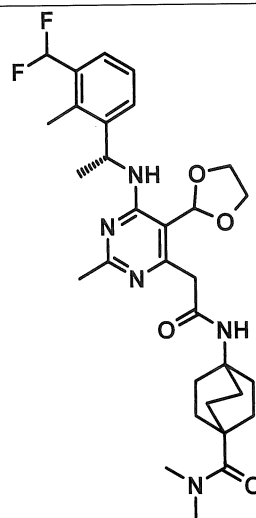
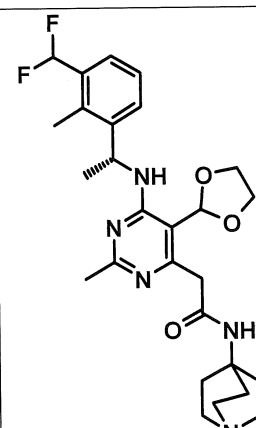
A-7k		1,004	479,1	VAB
A-7l		0,937	483,2	VAB
A-7m		0,962	501,2	VAB
A-7n		0,986	515,2	VAB

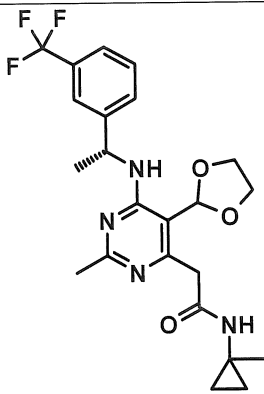
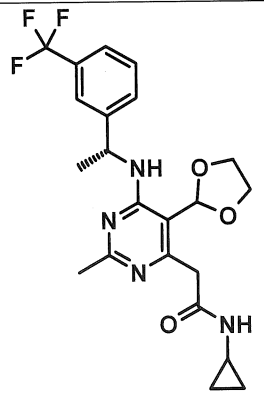
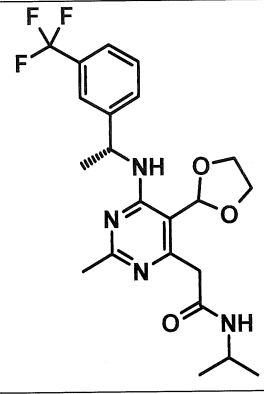
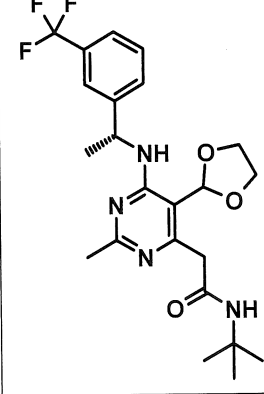
A-7o		0,991	477,2	VAB
A-7p		0,988	495,2	VAB
A-7q		0,907	562,3	VAB
A-7r		0,978	549,2	VAB

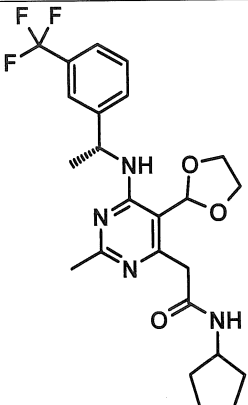
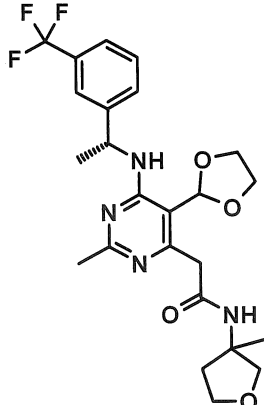
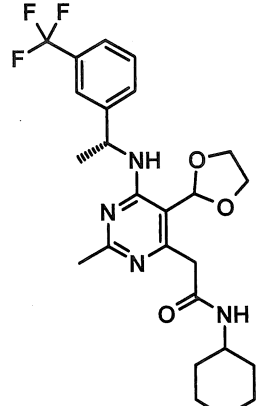
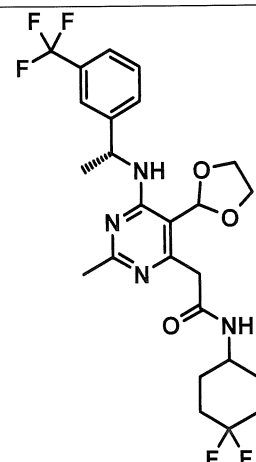
A-7s		0,978	549,2	VAB
A-7t		0,978	549,2	VAB
A-7u		0,942	495,2	VAB
A-7v		1,059	505,3	VAB

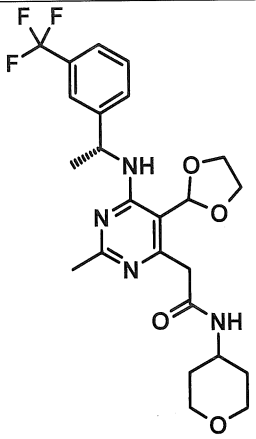
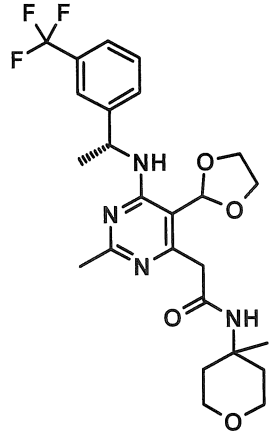
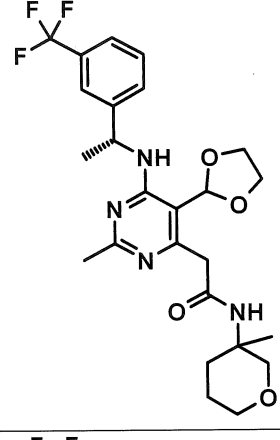
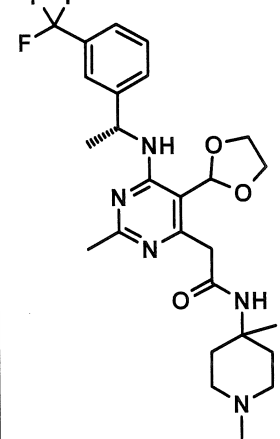
A-7w		1,080	519,2	VAB
A-7x		1,024	537,3	VAB
A-7y		0,911	535,3	VAB
A-7z		0,963	461,3	VAB

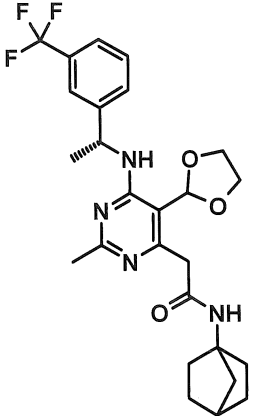
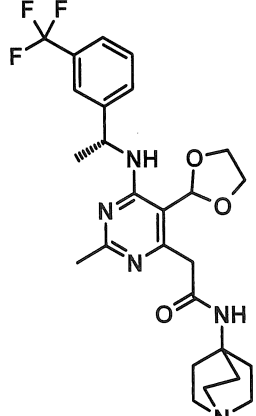
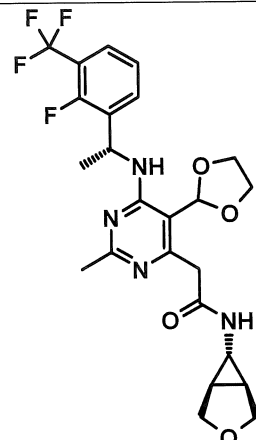
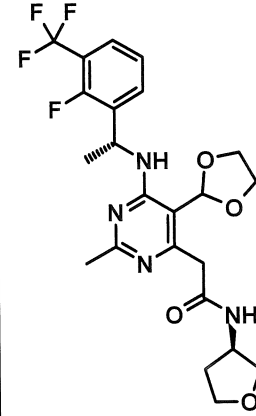
A-7aa		0,975	497,1	VAB
A-7ab		0,983	461,3	VAB
A-7ac		1,013	475,4	VAB
A-7ad		0,936	491,1	VAB

A-7ae		0,950	572,3	VAB
A-7af		0,962	586,3	VAB
A-7ag		0,906	516,2	VAB

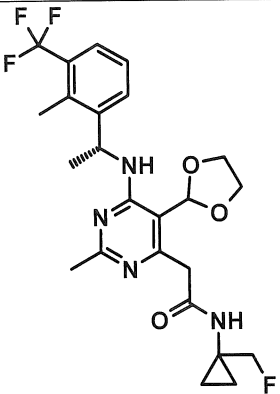
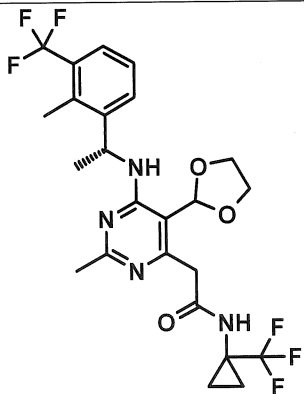
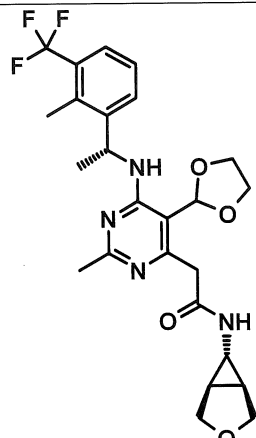
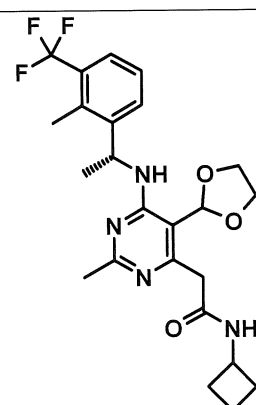
A-7ah		0,988	465,2	VAB
A-7ai		0,864	451,3	VAB
A-7aj		1,171	453,2	VAB
A-7ak		1,059	467,3	VAB

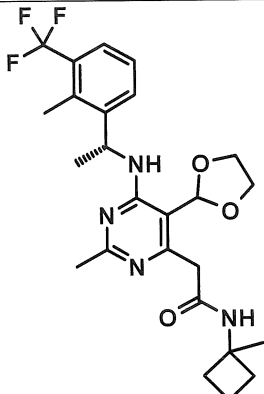
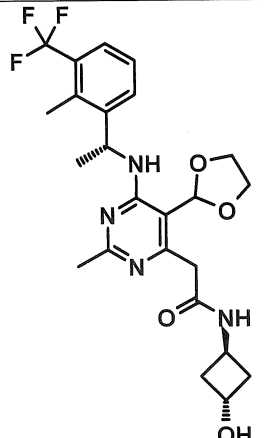
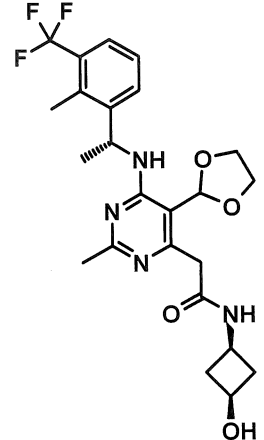
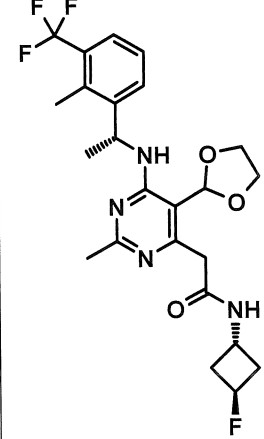
A-7al		1,061	479,1	VAB
A-7am		1,036	495,0	VAB
A-7an		1,098	493,3	VAB
A-7ao		1,051	529,3	VAB

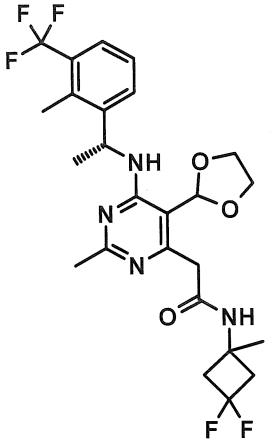
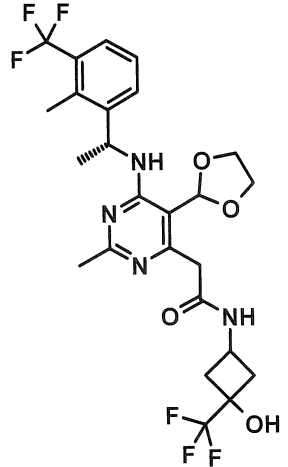
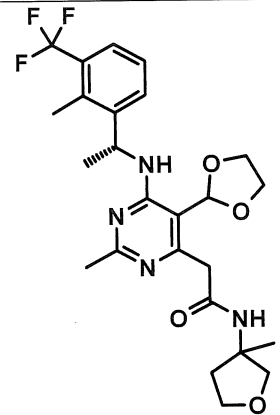
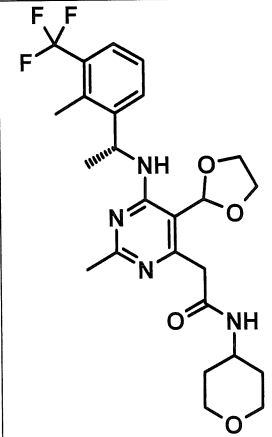
A-7ap		0,996	495,2	VAB
A-7aq		1,334	509,1	VAB
A-7ar		1,309	509,1	VAB
A-7as		0,966	522,2	VAB

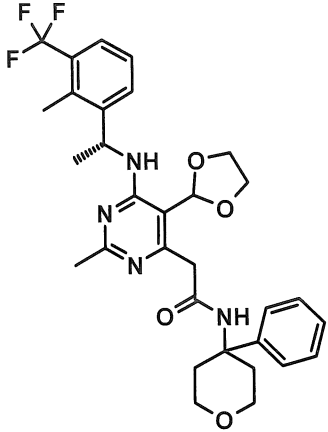
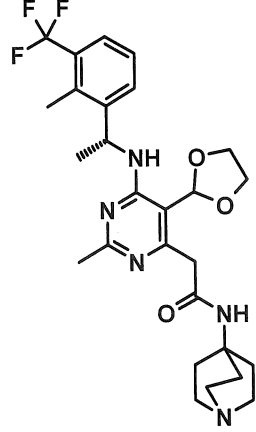
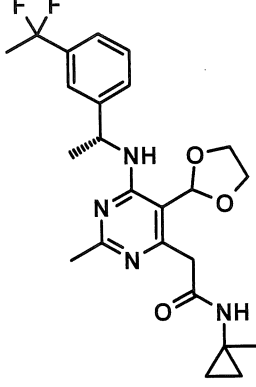
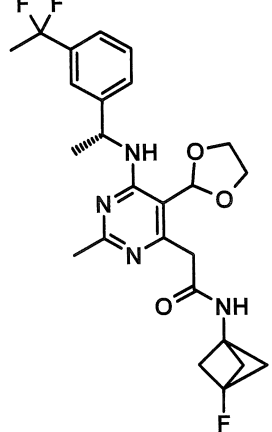
A-7at		1,154	505,1	VAB
A-7au		0,935	520,3	VAB
A-7av		1,003	493,3	VAB
A-7aw		1,023	499,3	VAB

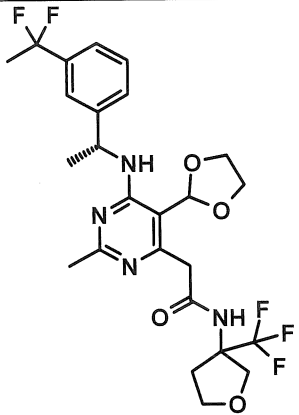
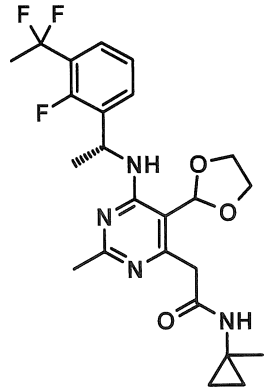
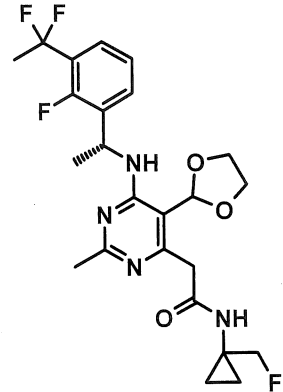
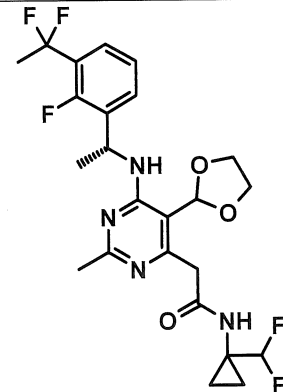
A-7ax		1,090	499,3	VAB
A-7ay		1,062	513,2	VAB
A-7az		1,190	589,3	VAB
A-7ba		1,026	479,1	VAB

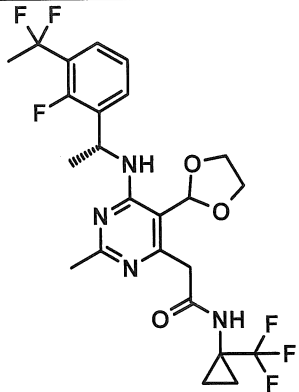
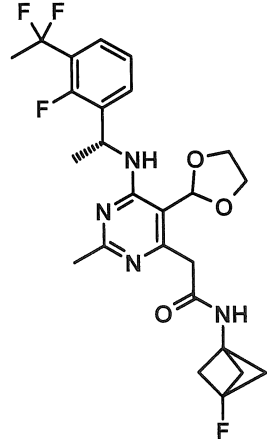
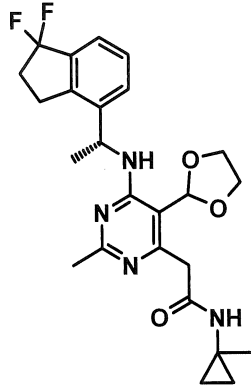
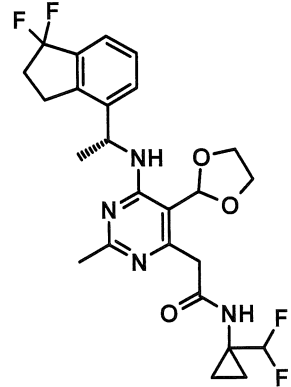
A-7bb		1,010	497,3	VAB
A-7bc		1,053	533,3	VAB
A-7bd		1,157	507,4	VAB
A-7be		1,044	479,3	VAB

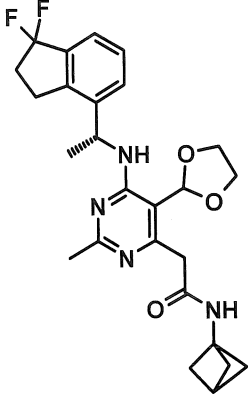
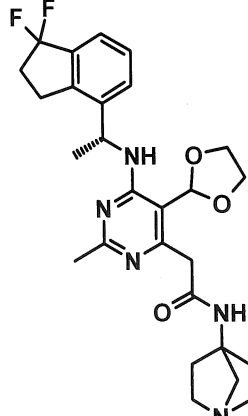
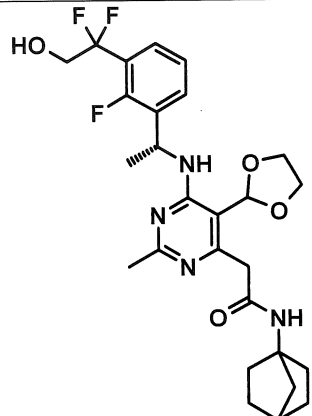
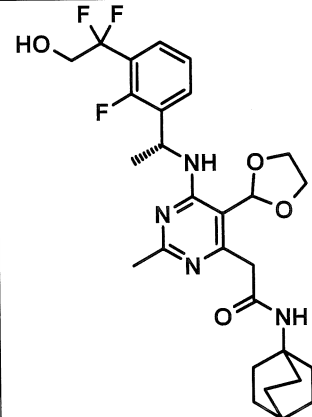
A-7bf		1,069	493,3	VAB
A-7bg		0,919	495,2	VAB
A-7bh		0,932	495,2	VAB
A-7bi		1,010	497,3	VAB

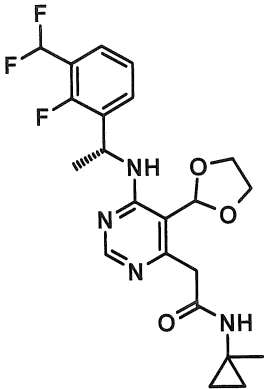
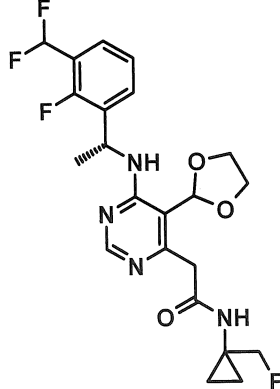
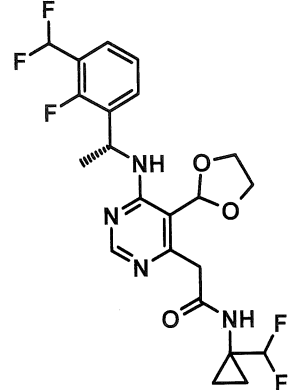
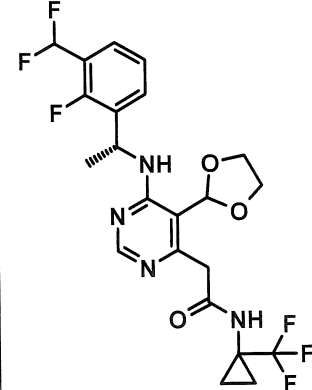
A-7bj		1,061	529,3	VAB
A-7bk		1,007	563,2	VAB
A-7bl		1,001	509,1	VAB
A-7bm		1,198	509,3	VAB

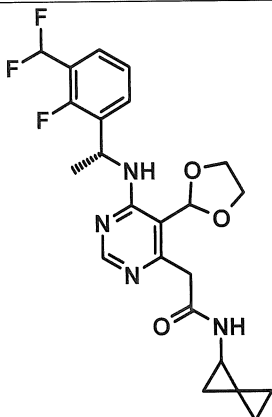
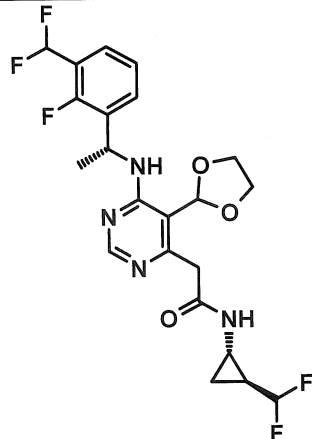
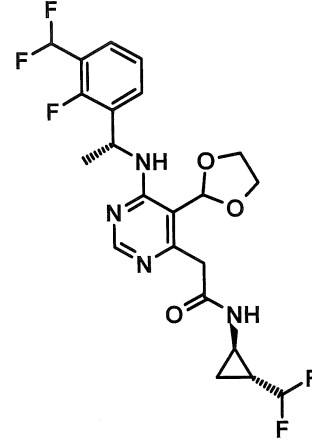
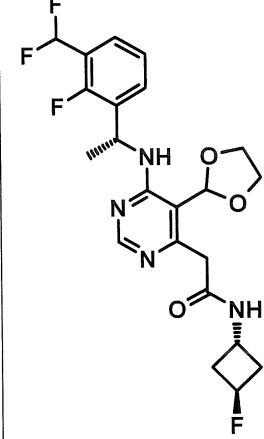
A-7bn		1,127	585,3	VAB
A-7bo		0,978	534,2	VAB
A-7bp		0,954	461,3	VAB
A-7bq		0,995	491,3	VAB

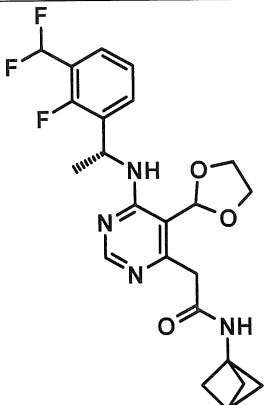
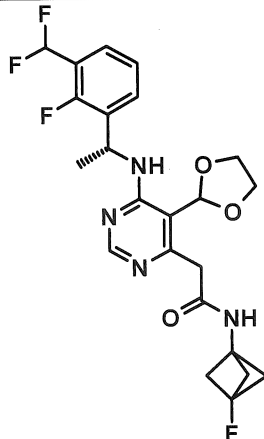
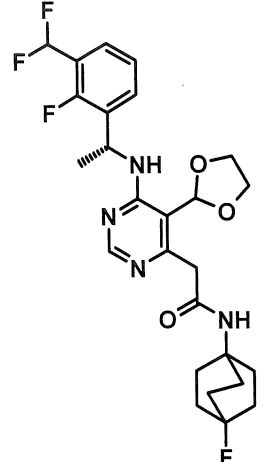
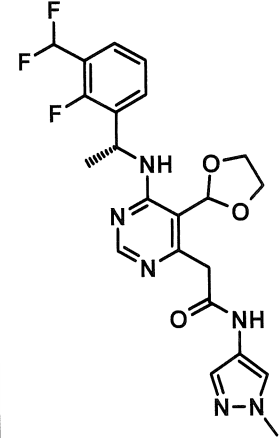
A-7br		0,986	545,3	VAB
A-7bs		0,974	479,1	VAB
A-7bt		0,964	497,3	VAB
A-7bu		0,982	515,2	VAB

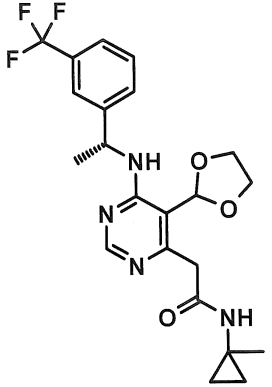
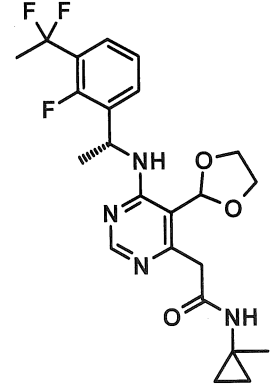
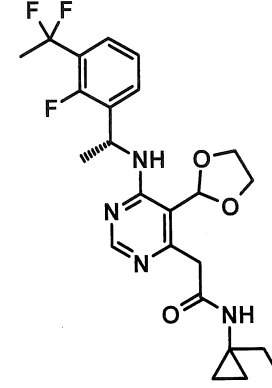
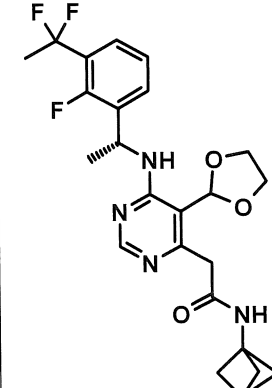
A-7bv		1,014	533,2	VAB
A-7bw		1,003	509,1	VAB
A-7bx		0,964	473,3	VAB
A-7by		0,990	509,3	VAB

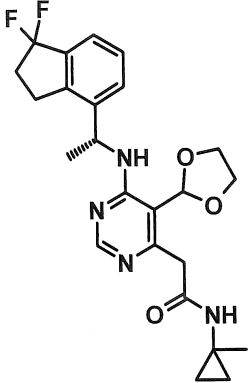
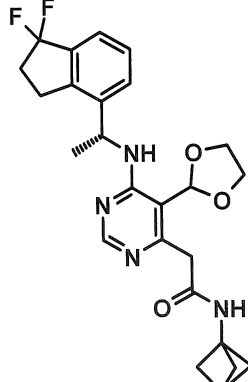
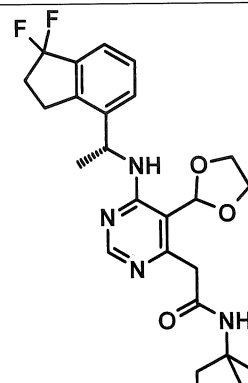
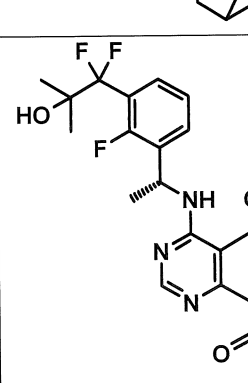
A-7bz		1,007	485,3	VAB
A-7ca		0,904	514,3	VAB
A-7cb		0,973	535,3	VAB
A-7cc		0,991	549,2	VAB

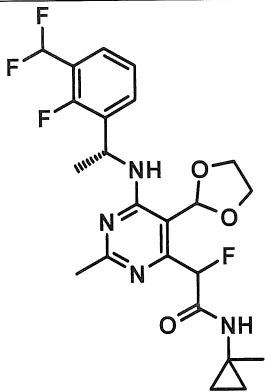
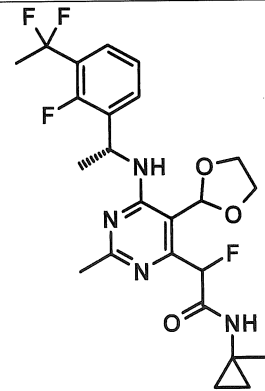
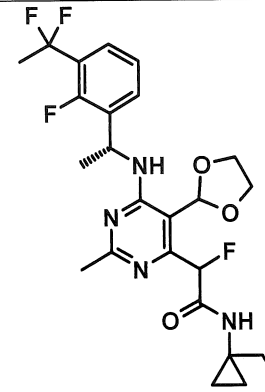
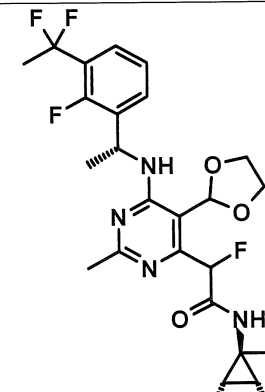
A-7cd		0,906	451,3	VAB
A-7ce		0,896	469,3	VAB
A-7cf		0,909	487,3	VAB
A-7cg		0,952	505,3	VAB

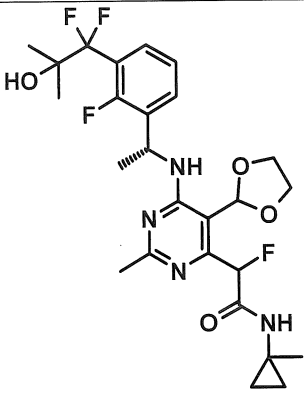
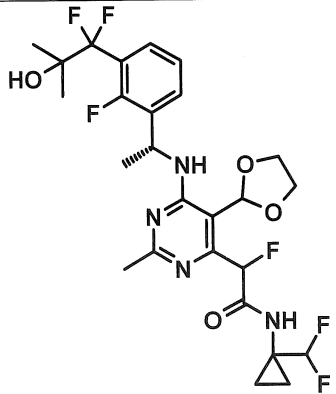
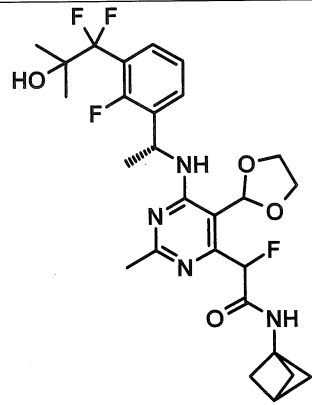
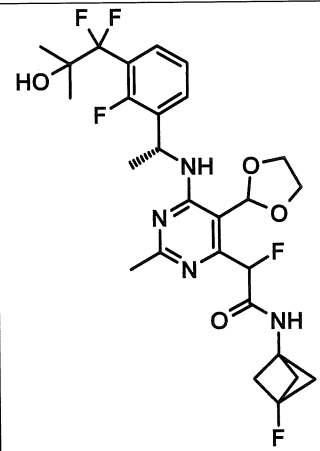
A-7ch		0,936	463,3	VAB
A-7ci		0,906	487	VAB
A-7cj		0,906	487	VAB
A-7ck		0,889	469,3	VAB

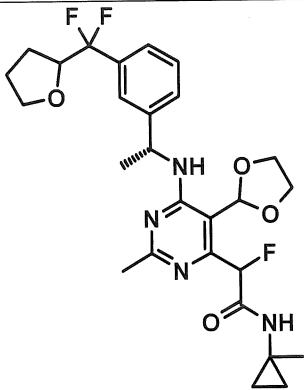
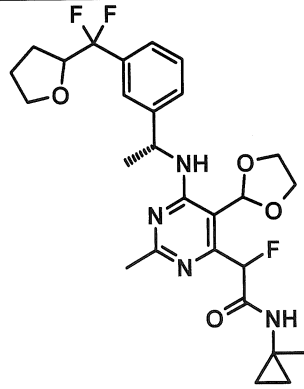
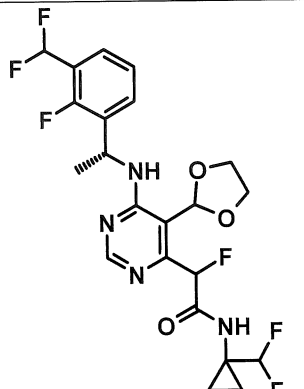
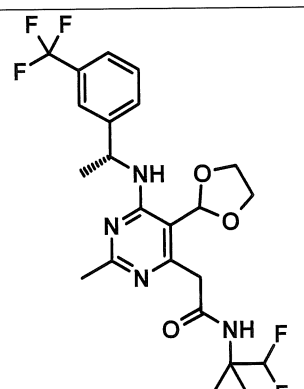
A-7cl		0,956	463,3	VAB
A-7cm		0,940	481,1	VAB
A-7cn		0,990	523,3	VAB
A-7co		0,845	477,2	VAB

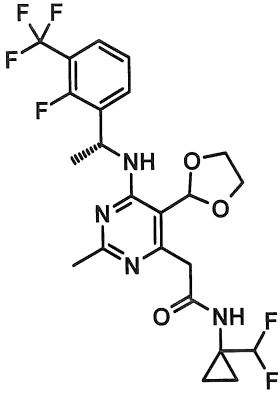
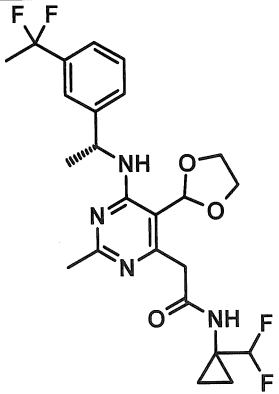
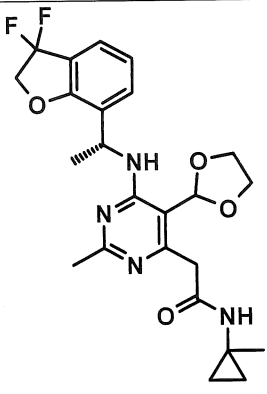
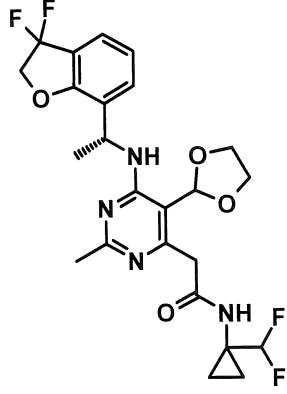
A-7cp		0,937	451	VAB
A-7cq		0,938	465	VAB
A-7cr		0,917	483,2	VAB
A-7cs		0,978	495	VAB

A-7ct		0,925	459,2	VAB
A-7cu		0,967	471,2	VAB
A-7cv		1,022	499,3	VAB
A-7cw		0,915	539,3	VAB

A-7cx		0,976	483,2	VAB
A-7cy		1,011	497,3	VAB
A-7cz		1,008	515,3	VAB
A-7da		0,980	539,3	VAB

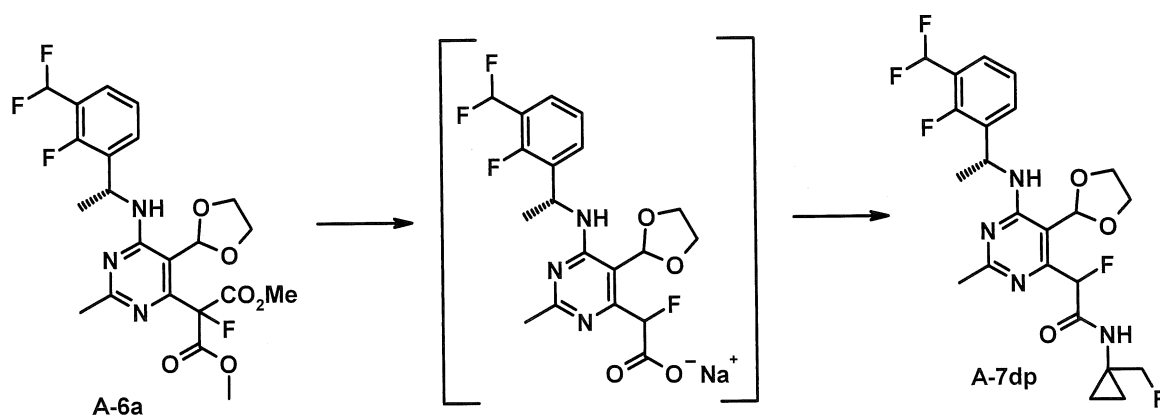
A-7db		0,949	541,3	VAB
A-7dc		0,961	577,3	VAB
A-7dd		0,973	553,3	VAB
A-7de		0,969	571,3	VAB

A-7df		1,016	553,3	VAB
A-7dg		1,033	589,3	VAB
A-7dh		0,953	505,3	VAB
A-7di		1,032	501,2	VAB

A-7dj		1,018	519,2	VAB
A-7dk		0,970	497,3	VAB
A-7dl		0,935	475,3	VAB
A-7dm		0,962	511,1	VAB

A-7dn		0,973	491,1	VAB
A-7do		n,a,	n,a,	-

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp A-7dp

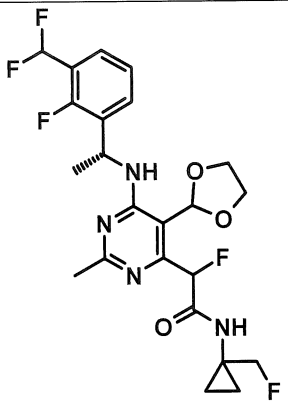
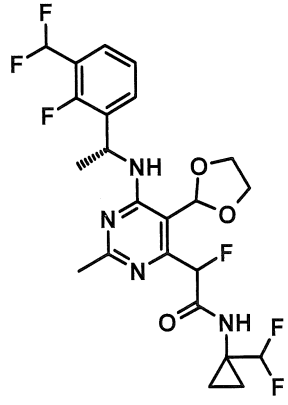


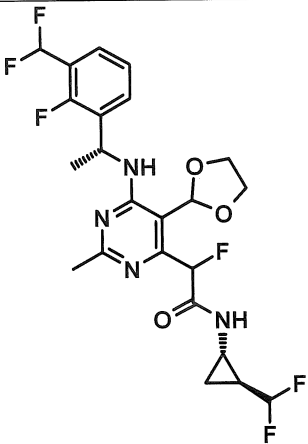
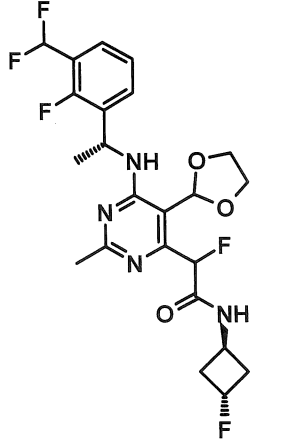
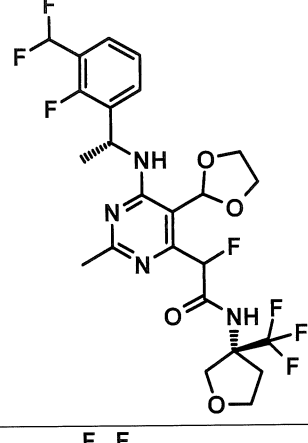
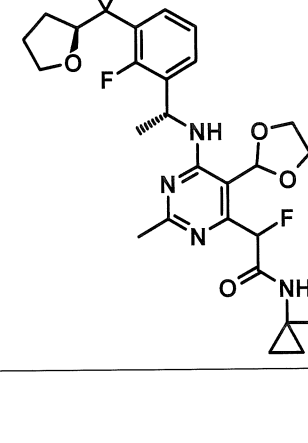
A-6a (16,0 mg, 0,032 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (1,5 mL). Dung dịch nước natri hydroxit (20 %, 16 μL , 0,096 mmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Triethylamin (8,5 μL , 0,061 mmol, 2,0 đương lượng), 1-flometyl-xyclopropylamin hydroclorua (4,8 mg, 0,038 mmol, 1,3 đương lượng) và HATU (17,3 mg, 0,045 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn

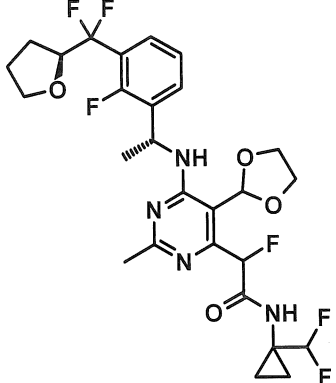
hợp thu được trong 20 phút cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Nước được bổ sung và pha loãng hỗn hợp bằng DCM. Chiết lớp nước bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng magie sulfate. Sản phẩm thô thu được A-7dp có thể được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Các hợp chất trung gian A-7 sau (bảng 7) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-6 và kết hợp với các amin khác nhau C-1 hoặc các muối tương ứng của chúng. Sản phẩm thô A-7 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 7:

STT	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
A-7dp		0,966	501,2	VAB
A-7dq		0,998	519,2	VAB

A-7dr		0,977	519,2	VAB
A-7ds		0,979	501,4	VAB
A-7dt		1,001	567,2	VAB
A-7du		1,014	553,3	VAB

A-7dv		1,028	589,3	VAB
-------	---	-------	-------	-----

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-1

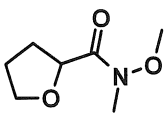
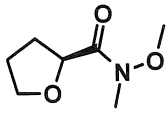
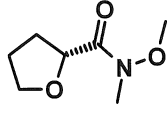
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-2a



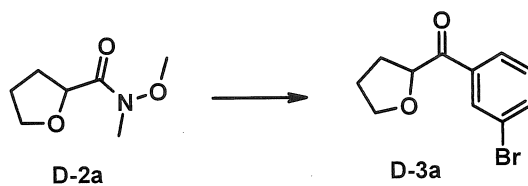
Dung dịch được khuấy của D-1a (20,00 g, 172,24 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (200 mL) được bổ sung EDCI (49,35 g, 258,37 mmol, 1,5 đương lượng), triethylamin (26,14 g, 258,37 mmol, 1,5 đương lượng), DMAP (0,21 g, 1,72 mmol, 0,01 đương lượng) và N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (25,20 g, 258,37 mmol, 1,5 đương lượng) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, 1N HCl được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chiết lớp nước bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (5 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn D-2a.

Các hợp chất trung gian D-2 sau (bảng 8) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axit khác nhau D-1. Sản phẩm thô D-2 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 8:

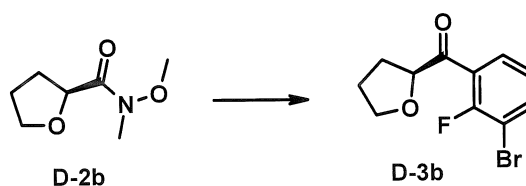
STT	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
D-2a		1,034	160	GVK_LCMS_18
D-2b		1,045	160	GVK_LCMS_18
D-2c		1,059	160	GVK_LCMS_18

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-3a



Dung dịch được khuấy của D-2a (150 mg, 0,942 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL) được bổ sung từ từ 3-bromophenylmagie bromua (0,5 N, 2,26 mL, 1,130 mmol, 1,2 đương lượng) ở -15°C . Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước được bổ sung. Chiết lớp nước bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (dung môi rửa giải: 10 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn D-3a.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-3b

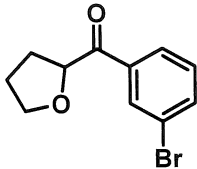
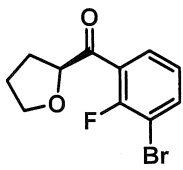
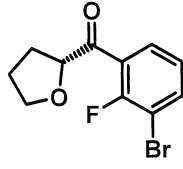


Dung dịch được khuấy của 1,3-dibromo-2-fluorobenzen (15,95 g, 62,82 mmol,

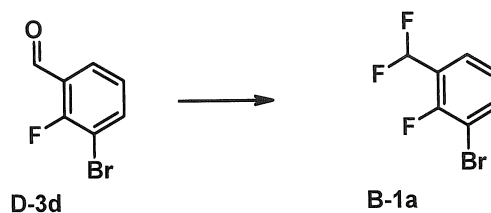
1,0 đương lượng) trong THF khan (100 mL) được làm lạnh xuống -78°C . n-Butyllithi (1,6 N, 47,1 mL, 75,36 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút ở -78°C . D-2b (10,00 g, 62,82 mmol, 1,0 đương lượng) hòa tan trong THF (40 mL) được bổ sung từ từ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung. Chiết lớp nước bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải gradient: 10 % đến 20 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn D-3b.

Các hợp chất trung gian D-3 sau (bảng 9) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các amit khác nhau D-2. Sản phẩm thô D-3 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 9:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
D-3a		không tiến hành	không tiến hành	-
D-3b		1,762	273	GVK_LCMS_34
D-3c		1,756	273	GVK_LCMS_34

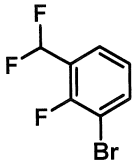
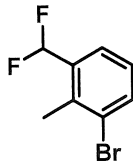
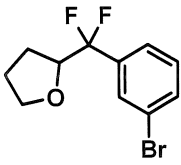
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-1a

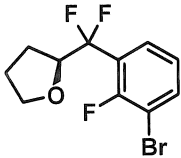
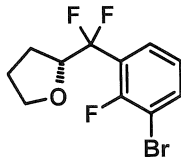


Bổ sung từ từ diethylaminosulfur triflorua (178,64 g, 1108,33 mmol, 1,5 đương lượng) ở 0°C vào dung dịch được khuấy của D-3d (150 g, 738,89 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (1,5 L). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá được bổ sung. Chiết lớp nước bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô B-1a được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

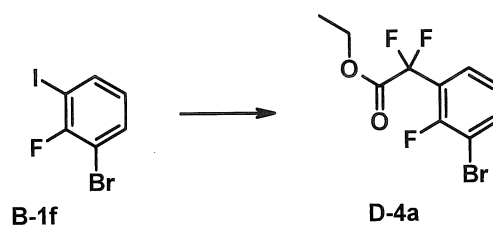
Các hợp chất trung gian B-1 sau (bảng 10) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các bromobenzen khác nhau D-3. Sản phẩm thô B-1 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 10:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
B-1a		không tiến hành	không tiến hành	-
B-1b		1,66	không tiến hành	GVK_LCMS_34
B-1c		1,974	278	GVK_LCMS_31

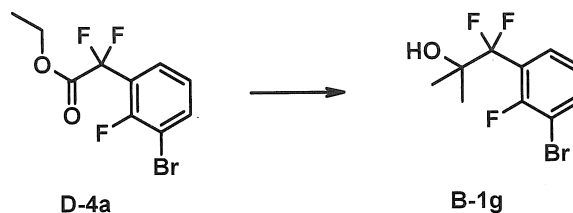
Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-1d		không tiến hành	không tiến hành	-
B-1e		không tiến hành	không tiến hành	-

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-5a



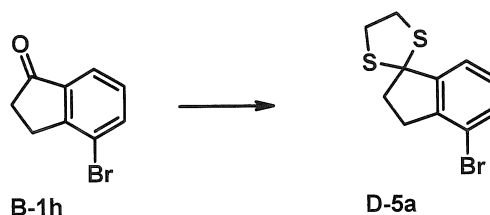
Bổ sung bột đồng (39,26 g, 623 mmol, 2,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của ethyl bromodifloaxetat (126,50 g, 623 mmol, 2,5 đương lượng) trong DMSO (225 mL). Sau 1 giờ, B-1f (75,00 g, 249,26 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung và gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 70°C và khuấy trong 3 giờ nữa. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung. Loại bỏ các chất không hòa tan bằng cách lọc và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (rửa giải gradient: 0 % đến 10 % ethyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn D-4a.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-1g



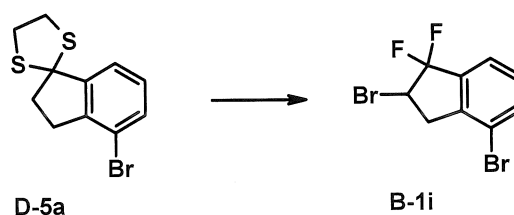
Bổ sung từ từ metylmagie bromua (1 N, 1,34 L, 1340 mmol, 4,0 đương lượng) ở 0°C vào dung dịch được khuấy của D-4a (100,00 g, 336,62 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen khan (1 L). Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (25 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn B-1g.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-5a



B-1h (480,00 g, 2274 mmol, 1,0 đương lượng) và etan-1,2-dithiol (213,78 g, 2274 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong toluen (5 L), TsOH (78,24 g, 454,9 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp thu được tới nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, dung dịch nước NaOH 10% được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải gradient: 0 % đến 10 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn D-5a.

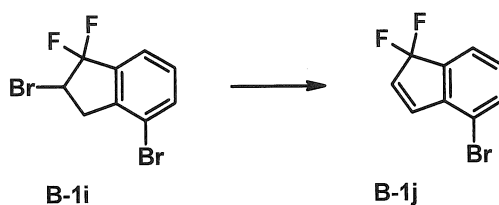
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-1i



Bổ sung HF-pyridin (70 %, 800 mL, 30800 mmol, 44 đương lượng) ở -70°C vào

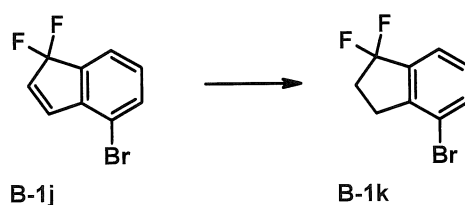
dung dịch được khuấy của 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (793,8 g, 2785 mmol, 4,0 đương lượng) trong DCM (1,5 L). Bổ sung D-5a (200,00 g, 696,28 mmol, 1,0 đương lượng) hòa tan trong DCM (0,5 L) từng giọt vào hỗn hợp này. Nhiệt độ được duy trì ở dưới -60°C trong 4 giờ và sau đó, khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, dung dịch nước NaOH 2N và dung dịch nước NaHSO₃ 30% được bổ sung. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rửa giải gradient: 0% đến 3% ethyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn B-1i.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-1j



B-1i (140,00 g, 448,79 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (1,5 L) và DBU (102,32 g, 673,19 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, pha loãng hỗn hợp bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước HCl 0,5N, nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải gradient: 0% đến 10% ethyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn B-1j.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-1k

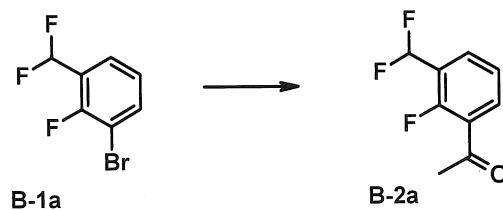


Bổ sung từ từ K₃PO₄ (23,86 g, 112,54 mmol, 0,2 đương lượng) và hydrazin hydrat (56,27 g, 1125,36 mmol, 2,0 đương lượng) ở 0°C vào dung dịch được khuấy của B-1j (130,00 g, 562,68 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-nitrobenzensulfonyl clorua (124,35 g, 562,68 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (1,3 L). Khuấy hỗn hợp thu được trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu

khởi đầu, nước được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rửa giải gradient: 0% đến 5 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn B-1k.

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-2

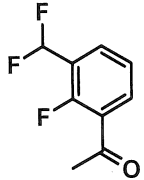
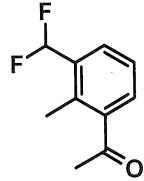
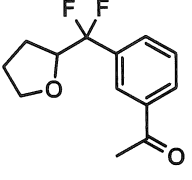
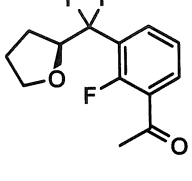
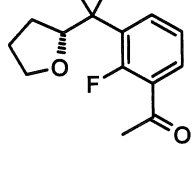
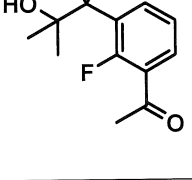
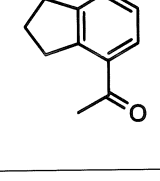
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-2a

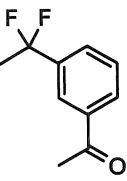


B-1a (125,0 g, 555,54 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,4-dioxan khan (1,2 L). Triethylamin (140,27 mL, 1388,85 mmol, 2,5 đương lượng) và tributyl(1-etoxyvinyl)tin (240,66 g, 666,65 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và dung dịch tạo ra được làm sạch bằng argon trong 15 phút. Bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (3,90 g, 5,6 mmol, 0,01 đương lượng) được bổ sung và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tới 100°C trong nồi hấp trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng HCl 1N và khuấy trong 16 giờ nữa. Chiết lớp nước bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô B-2a được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

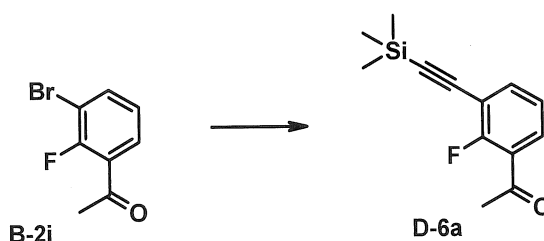
Các hợp chất trung gian B-2 sau (bảng 11) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các bromobenzen khác nhau B-1. Sản phẩm thô B-2 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 11:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-2a		không tiến hành	không tiến hành	-
B-2b		1,665	185	GVK_LCMS_18
B-2c		2,023	241	GVK_LCMS_31
B-2d		không tiến hành	không tiến hành	-
B-2e		không tiến hành	không tiến hành	-
B-2f		1,95	247	GVK_LCMS_35
B-2g		2,04	197	GVK_LCMS_31

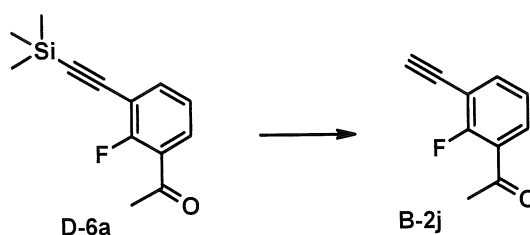
Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-2h		1,699	185	GVK_LCMS_18

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-6a



Bổ sung TMS-axetylen (54,31 g, 552,94 mmol, 1,5 đương lượng), trietylamin (111,69 g, 1105,84 mmol, 3,0 đương lượng), CuI (4,034 g, 36,86 mmol, 0,1 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25,88 g, 36,87 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của B-2i (80,00 g, 368,60 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (800 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được tới nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (rửa giải gradient: 0 % đến 10 % etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn D-6a.

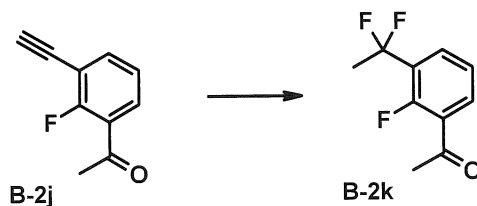
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-2j



Bổ sung kali cacbonat (353,87 g, 2560,38 mmol, 10,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của D-6a (60,00 g, 256,04 mmol, 1,0 đương lượng).

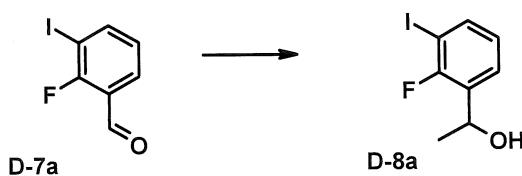
lượng) trong DCM (1,2 L) và metanol (1,2 L). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá được bổ sung và chiết lớp nước bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (rửa giải gradient: 20 % ethyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn B-2j.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-2k



B-2j (98,00 g, 604,34 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,1,1,3,3,3-hexafluoro propanol (500 mL) trong bình thót cổ teflon. HF-pyridin (70 %, 250 mL, 9625 mmol, 16 đương lượng) được bổ sung và bình thót cổ được đậy kín. Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (rửa giải gradient: 0 % đến 20 % ethyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn B-2k.

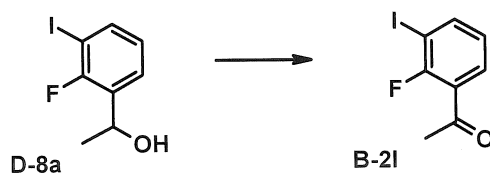
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-8a



Bổ sung metylmagie bromua (1 N, 720 mL, 720,00 mmol, 1,5 đương lượng) từng giọt ở -78°C vào dung dịch được khuấy của D-7a (120,00 g, 479,98 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (1,2 L). Khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải gradient: 0 % đến 10 % ethyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn D-8a.

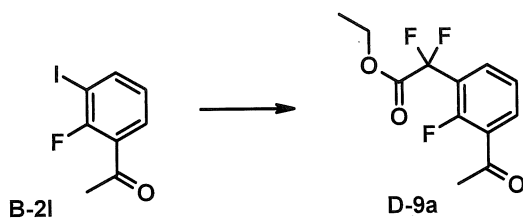
phẩm mong muốn D-8a.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-2l



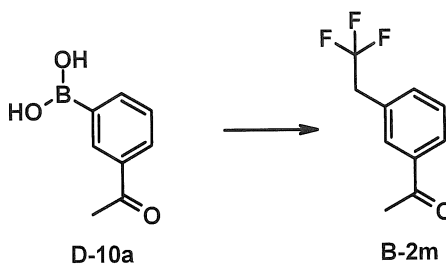
Bổ sung tetrapropylamoni peruthenat (3,166 g, 9,01 mmol, 0,1 đương lượng) và 4-metylmorpholin N-oxit (15,83 g, 135,30 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của D-8a (24,00 g, 90,21 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (240 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong 4 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, loại bỏ các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô đặc phần dịch lọc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải gradient: 0 % đến 5 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn B-2l.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-9a



Bổ sung etyl bromodifloaxetat (50,74 g, 249,95 mmol, 3,0 đương lượng) và bột đồng (15,75 g, 250,00 mmol, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của B-2l (22,00 g, 83,32 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMSO (220 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 80°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và dietyl ete được bổ sung. Loại bỏ các chất không hòa tan bằng cách lọc và chiết lớp nước bằng dietyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải gradient: 0 % đến 3 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn D-9a.

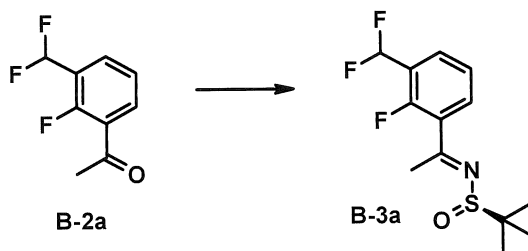
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-2m



D-10a (20,00 g, 121,98 mmol, 1,0 đương lượng) và 2,2,2-trifloetyl iodua (51,23 g, 243,95 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi (7,819 g, 8,54 mmol, 0,1 đương lượng), xantphos (7,05 g, 12,20 mmol, 0,1 đương lượng) và xesi cacbonat (118,93 g, 365,94 mmol, 3,0 đương lượng) trong THF (200 mL) trong môi trường argon. Khuấy hỗn hợp thu được trong 1 phút và sau đó gia nhiệt tới 80°C trong 12 giờ trong một ống đậy kín. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh tạo ra sản phẩm mong muốn B-2m.

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-3

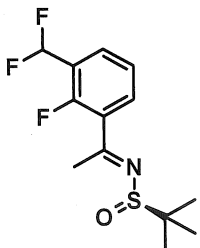
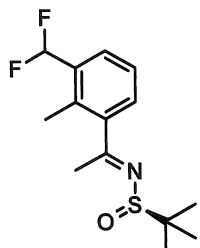
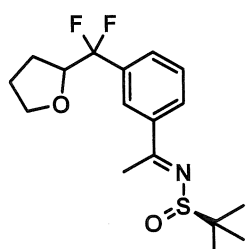
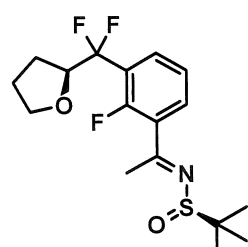
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-3a

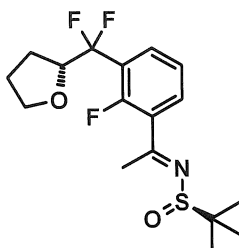
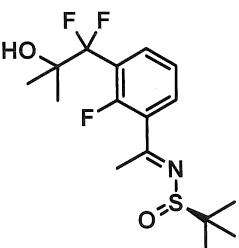
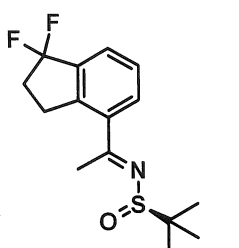
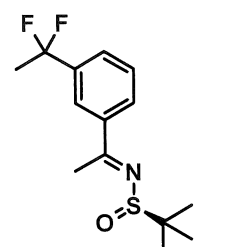
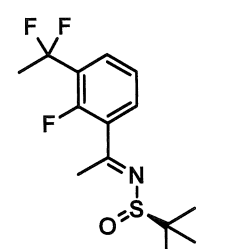
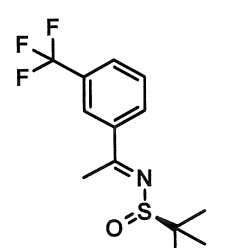


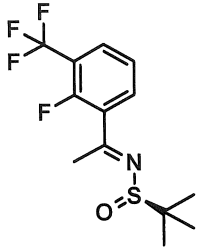
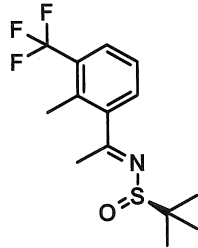
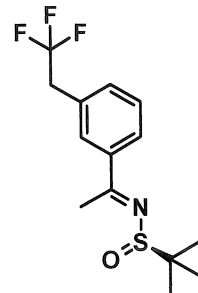
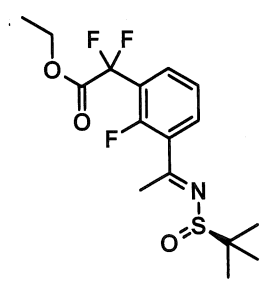
B-2a (170,00 g, 903,53 mmol; 1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (1,7 L). (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (164,13 g; 1355,33 mmol; 1,5 đương lượng) và titan tetraetoxit (618,03 g, 2710,66 mmol; 3,0 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng thu được tới 80°C trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô B-3a được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Các hợp chất trung gian B-3 và D-10 sau (bảng 12) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axetophenon khác nhau B-2 và D-9. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 12:

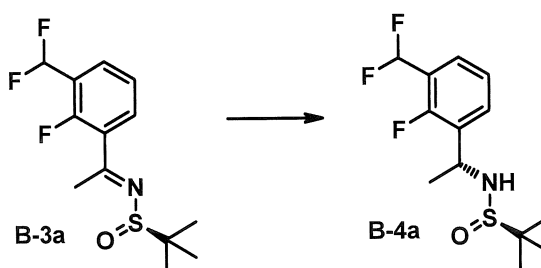
Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-3a		không tiến hành	không tiến hành	-
B-3b		1,896	288	GVK_LCMS_22
B-3c		1,898	344	GVK_LCMS_18
B-3d		1,897	362	GVK_LCMS_34

B-3e		1,916	362	GVK_LCMS_34	
B-3f		1,750	350	GVK_LCMS_18	
B-3g		1,877	300	GVK_LCMS_18	
B-3h		không hành	tiền	không tiền hành	-
B-3i		không hành	tiền	không tiền hành	-
B-3j		2,036	292	GVK_LCMS_22	

B-3k		2,32	310	GVK_LCMS_34
B-3l		1,502	306	GVK_LCMS_21
B-3m		không hành	tiền không tiền hành	-
D-11a		1,926	364	GVK_LCMS_18

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-4

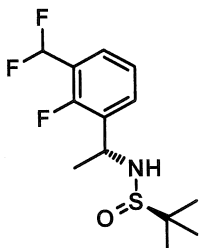
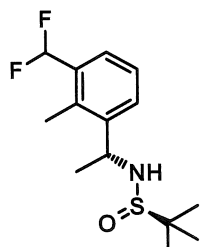
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-4a

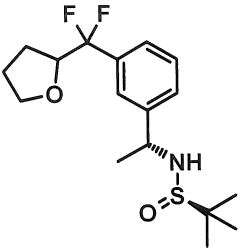
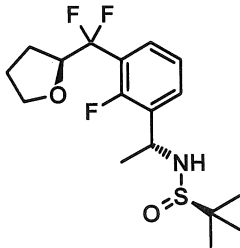
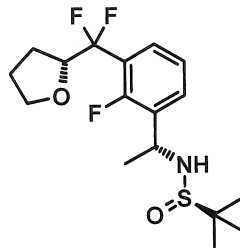
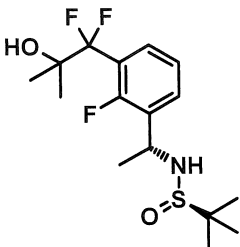
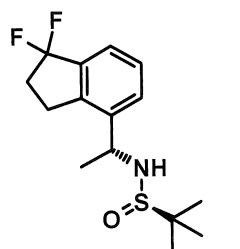
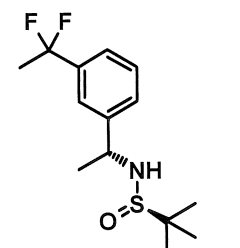


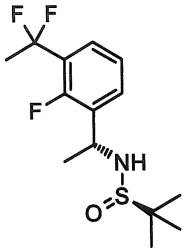
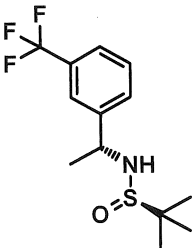
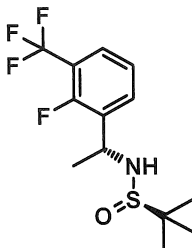
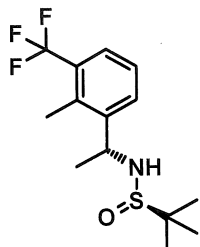
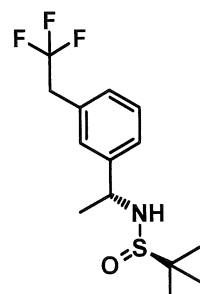
Dung dịch của B-3a (170,00 g, 583,53 mmol; 1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (1,7 L) và làm lạnh xuống 0°C. Natri bohýdrua (21,59 g; 583,51 mmol; 1,0 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải gradient: 33% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn B-4a.

Các hợp chất trung gian B-4 sau (bảng 13) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các sulfinamit khác nhau B-3. Sản phẩm thô B-4 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

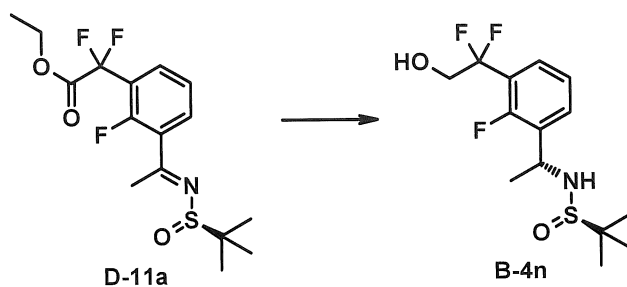
Bảng 13:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
B-4a		1,763	294	GVK_LCMS_18
B-4b		không tiến hành	không tiến hành	-

B-4c		1,841	346	GVK_LCMS_18
B-4d		1,854	364	GVK_LCMS_18
B-4e		1,86	364	GVK_LCMS_34
B-4f		2,1	352	GVK_LCMS_35
B-4g		1,842	302	GVK_LCMS_18
B-4h		n.a.	n.a.	-

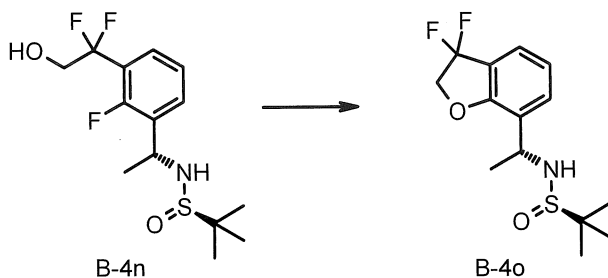
B-4i		1,85	364	GVK_LCMS_34
B-4j		1,77	294	GVK_LCMS_34
B-4k		2,27	312	GVK_LCMS_35
B-4l		1,48	308	GVK_LCMS_21
B-4m		1,99	3,08	GVK_LCMS_41

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-4n



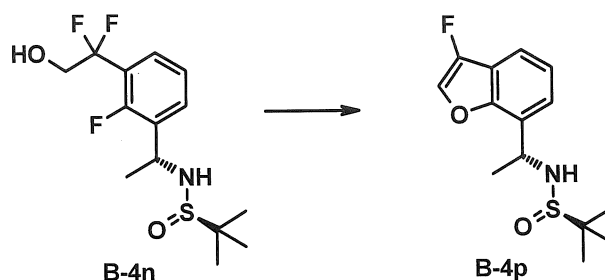
Dung dịch của D-11a (26,00 g, 71,55 mmol; 1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (260 mL) và nước (5 mL) được làm lạnh xuống -78°C . Natri bohydrua (8,156 g; 214,63 mmol; 3,0 đương lượng) được bổ sung và làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước đá và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký pha đảo tạo ra sản phẩm mong muốn B-4n.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-4o



Bổ sung xesi cacbonat (15,12 g, 46,38 mmol, 3,0 đương lượng) và 18-crown-6 (2,04 g, 7,73 mmol, 0,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của B-4n (5,00 g, 15,46 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (50 mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được tới 80°C trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (80 % EtOAc trong hexan) và phương pháp sắc ký pha đảo để tạo ra sản phẩm mong muốn B-4o.

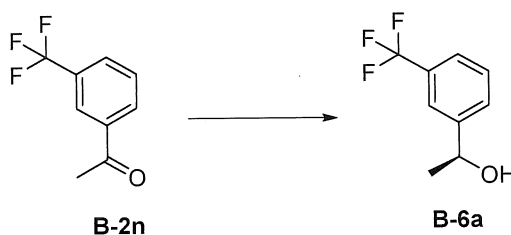
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-4p



Bổ sung kali tert-butoxit (0,52 g, 4,64 mmol, 1,5 đương lượng) và 18-crown-6 (2,04 g, 7,73 mmol, 0,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy của B-4n (1,00 g, 3,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (10 mL). Làm ấm hỗn hợp thu được lên 80°C trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước và EtOAc được bổ sung và chiết lớp nước bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC để tạo ra sản phẩm mong muốn B-4p.

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-6

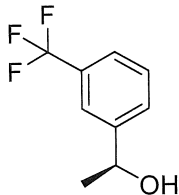
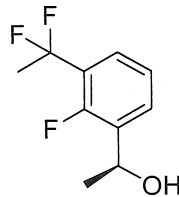
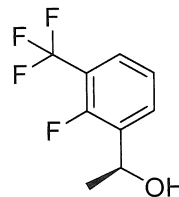
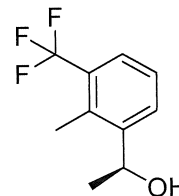
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-6a



Axetophenon B-2n (5,00 g, 24,3 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong toluen (15 mL) và 2-metyltetrahydrofuran (5,0 mL). Natri tert-amylat (281 μ L, 50 % trong toluen, 1,21 mmol, 5 mol%) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng Ar khí quyển. (R)-RUCY-Xyl-BINAP (58,0 mg, 49,0 μ mol, 0,2 mol%) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được nạp bằng môi trường khí quyển chứa hydro (3 bar) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn B-2n. Pha loãng phản ứng bằng EtOAc (50 mL) và rửa bằng nước (1 $\times$ 50 mL), dung dịch nước HCl (1 $\times$ 10 mL, 1,0 M) và nước (1 $\times$ 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn.

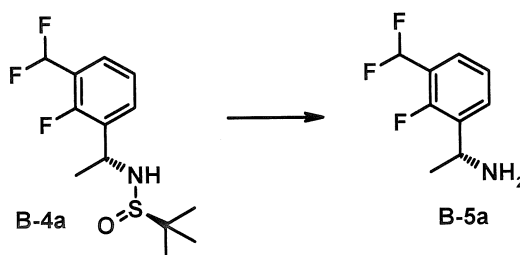
Các hợp chất trung gian B-6 sau (bảng 14) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axetophenon khác nhau B-2. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 14:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	m/z	Phương pháp HPLC
B-6a		1,283	[M+H] ⁺ : 191,1	D_LC_SSTD
B-6b		1,254	[M] ⁺ : 204,2	D_LC_SSTD
B-6c		1,281	[M] ⁺ : 208,2	D_LC_SSTD
B-6d		1,095	[M-H] ⁻ : 203,1	D_LC_SSTD

Tổng hợp các hợp chất trung gian B-5

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-5a

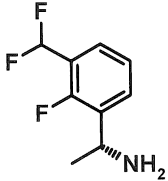
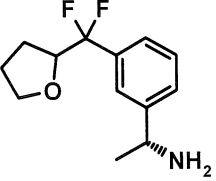
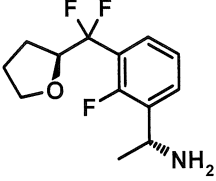


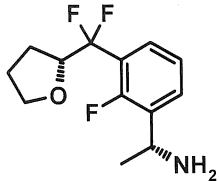
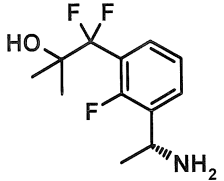
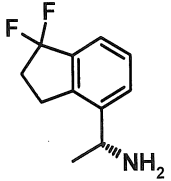
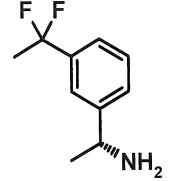
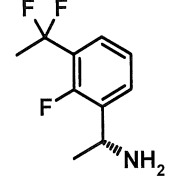
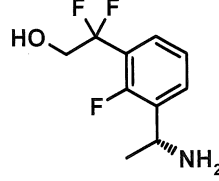
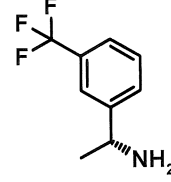
Dung dịch của B-4a (13,20 g, 45,00 mmol; 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (100 mL) được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng HCl 4N trong 1,4-dioxan

(50,00 mL, 200,00 mmol, 4.4 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, lọc chất kết tủa và rửa bằng diethyl ete để thu được sản phẩm mong muốn B-5a dưới dạng muối HCl.

Các benzyl amin B-5 sau (bảng 15) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các sulfonamid khác nhau B-4. Sản phẩm thô B-5 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết và được tách dưới dạng muối HCl.

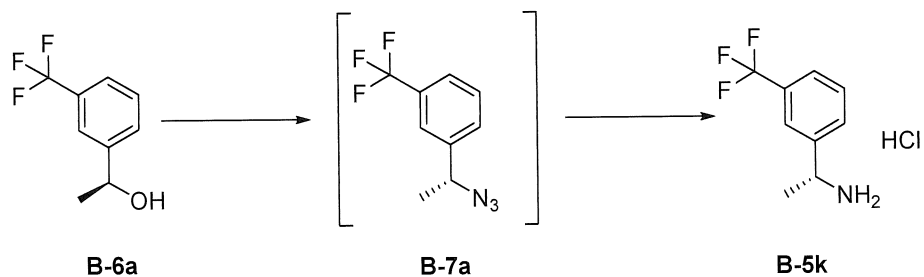
Bảng 15:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
B-5a		1,18	190	GVK_LCMS_34
B-5b		1,33	186	GVK_LCMS_22
B-5c		1,12	242	GVK_LCMS_31
B-5d		1,396	260	GVK_LCMS_31

B-5e		1,381	260	GVK_LCMS_31
B-5f		1,63	248	GVK_LCMS_02
B-5g		1,31	198	GVK_LCMS_31
B-5h		1,22	186	GVK_LCMS_31
B-5i		1,355	204	GVK_LCMS_31
B-5j		1,11	220	GVK_LCMS_31
B-5k		1,370	190	GVK_LCMS_31

B-5l		1,48	208	GVK_LCMS_35
B-5m		0,963	204	GVK_LCMS_21
B-5n		1,49	204	GVK_LCMS_41
B-5o		1,592	200	GVK_LCMS_19
B-5p		1,609	180	GVK_LCMS_19

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp B-5k (cách khác)



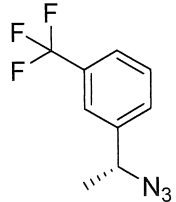
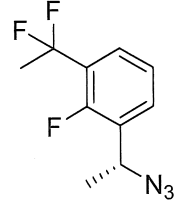
Rượu B-6a (2,00 g, 9,61 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong toluen khan (20 mL). Diazabixycloundexen (1,73 mL, 11,5 mmol, 1,2 đương lượng) và

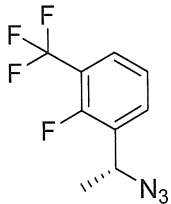
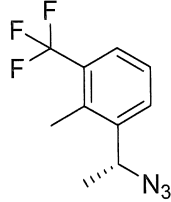
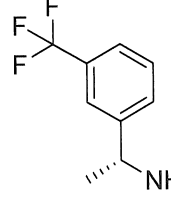
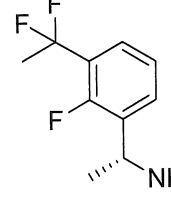
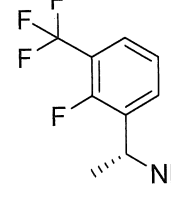
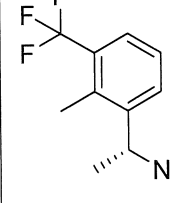
diphenylphosphonic azit (2,28 mL, 10,6 mmol, 1,1 đương lượng) sau đó được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 18 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn B-6a. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước Na₂CO₃ (2 × 10 mL). Azit B-7a thu được như vậy không được tách mà được chuyển đổi trực tiếp trong bước tiếp theo.

Pd/C (200 mg, 10% khối lượng/khối lượng, 10% Pd) được bổ sung vào lớp hữu cơ. Hỗn hợp phản ứng được nạp bằng môi trường khí quyển chứa H₂ (10 bar) và khuấy trong 24 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn B-7a. Phản ứng được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Hòa tan phần còn lại trong metyl tert-butyl ete (30 mL) và xử lý bằng HCl trong dioxan (4,8 mL, 4 M). Lọc chất kết tủa màu trắng, rửa bằng metyl tert-butyl ete (20 mL) và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn B-5k. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Các hợp chất trung gian B-5 sau (bảng 16) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các rượu khác nhau B-6 thông qua các azit B-7.

Bảng 16:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
B-7a		không tiến hành	không tiến hành	không tiến hành
B-7b		không tiến hành	không tiến hành	không tiến hành

B-7c		không tiến hành	không tiến hành	không tiến hành
B-7d		không tiến hành	không tiến hành	không tiến hành
B-5k		1,290	190,0	D_LC_BSTD
B-5i		1,294	204,0	D_LC_BSTD
B-5l		1,311	208,0	D_LC_BSTD
B-5m		0,829	204,2	D_LC_SSTD

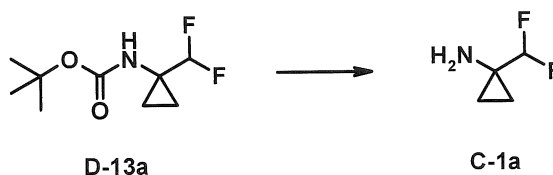
Tổng hợp các hợp chất trung gian C-1

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-13a



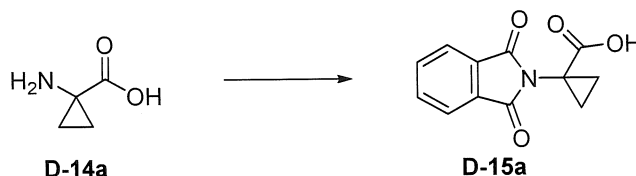
Bổ sung diethylaminosulfur triflorua (8,48 g, 52,67 mmol, 1,5 đương lượng) từng giọt ở 0°C vào dung dịch được khuấy của D-12a (6,50 g, 35,093 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (100 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng từ từ lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung. Chiết lớp nước bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải gradient: 0 % đến 12 % etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn D-13a.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp C-1a



Bổ sung HCl 4N trong 1,4-dioxan (10 mL, 40,00 mmol, 3,5 đương lượng) ở 0°C vào dung dịch được khuấy của D-13a (2,40 g, 11,582 mmol, 1,0 đương lượng) in 1,4-dioxan (5,0 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. N-Pentan được bổ sung vào sản phẩm thô. Lọc phần chất rắn và rửa bằng n-pentan để tạo ra sản phẩm mong muốn C-1a dưới dạng muối HCl.

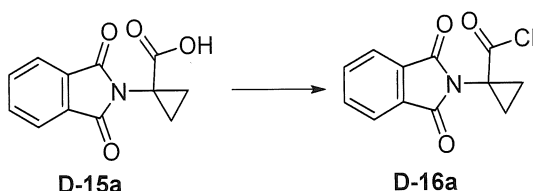
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-15a:



Axit amin D-14a (2,00 g, 19,7 mmol, 1,0 đương lượng) và anhydrit phthalic (2,92 g, 19,7 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong axit axetic (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới nhiệt độ hồi lưu và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C trong khi sản phẩm D-15a

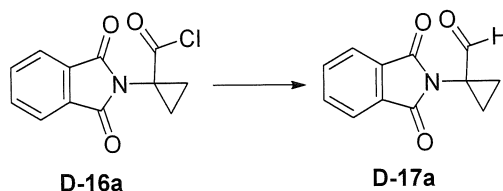
kết tinh. Nước (20 mL) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,03 phút; $[M-H]^+ = 230,0$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-16a:



Axit D-15a (2,00 g, 8,6 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong toluen (10 mL) và N,N-dimetylformamit (0,1 mL). Thionyl clorua (1,08 g, 9,1 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, sau đó, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới nhiệt độ hồi lưu và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ này trong 3 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn D-15a (làm dừng bằng benzylamin). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng trong khi sản phẩm D-16a kết tinh. Heptan (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh thêm xuống 5°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,27 phút; $[M+H]^+ = 246/247/248$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD là benzylamin sau khi làm dừng bằng benzylamin; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,70-1,85 (m, 2 H), 2,10-2,31 (m, 2 H), 7,64-8,11 (m, 4 H).

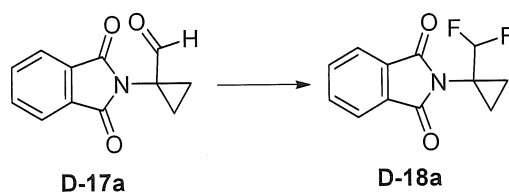
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-17a:



Axyl clorua D-16a (2,00 g, 8,0 mmol, 1,0 đương lượng) và 10% Pd/C (dry, 100 mg, 5% khối lượng/khối lượng) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (12 mL) và 2,6-lutidin (1,03 g, 9,6 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa tại áp suất 3 bar và 30°C. Sau 20 giờ, chất xúc tác bổ sung được bổ sung (25 mg) và quá

trình hydro hóa được tiếp tục trong 24 giờ nữa. Sau thời gian này, lọc hỗn hợp phản ứng và phần dịch lọc được làm bay hơi. Phần còn lại được phân thành toluen và dung dịch nước NaHCO_3 . Pha hữu cơ được tách và lại được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 và sau cùng bằng dung dịch axit xitric. Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,26 phút; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216$; phương pháp HPLC D_LC_BSTD).

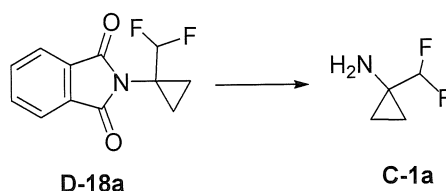
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-18a:



Aldehyt D-17a (2,00 g, 9,3 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong diclometan (12 mL) và dung dịch toluen 50% của bis(2-metoxyletyl)aminosulfur triflorua (9,90 g, 22,3 mmol, 2,4 đương lượng) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ trong phòng. Sau hai ngày khuấy, hỗn hợp phản ứng được xử lý thận trọng bằng dung dịch nước NaHCO_3 và bằng diclometan bổ sung (15 mL). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô D-18a được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký hoặc phương pháp kết tinh nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,24 phút; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

(Các tác nhân flo hóa thay thế tiềm tàng để được sử dụng trong chuyển hóa D-17a là, ví dụ (diethylamino)diflosulfoni tetraflororat và lưu huỳnh tetraflorua)

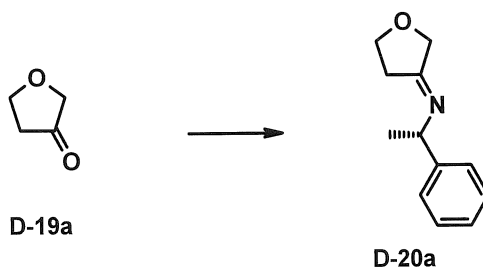
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp C-1a:



Imit D-18a (15,0 g, 63,2 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong N-(2-hydroxyetyl)etylendiamin (45 mL) và gia nhiệt hỗn hợp tới 80°C . Sau 2 giờ ở nhiệt độ này, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 40°C và metanol (30 mL) được bổ sung. Hỗn hợp lại được gia nhiệt lên 80°C và sản phẩm C-1a được chưng cất ở $60-70^\circ\text{C}$ và tại áp suất khí quyển dưới dạng dung dịch metanol. Bước bổ sung metanol và bước chưng cất

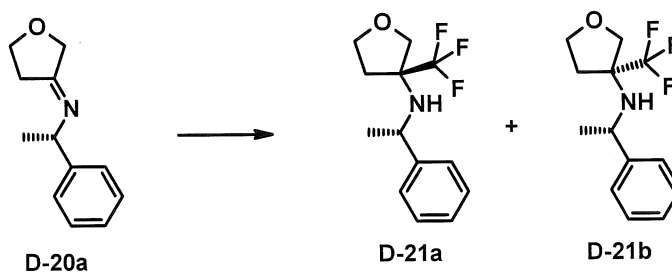
được lặp lại hai lần. Sản phẩm C-1a có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo dưới dạng dung dịch metanol (^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 0,44-0,81 (m, 4 H), 5,64 (t, J = 57,1 Hz, 1 H). Các proton metanol tại δ (ppm) = 3,18 (d, 3H), 4,08 (q, 1H) không được thông báo).

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-20a



Bổ sung (S)-(-)-1-phenyletylamin (6,21 g, 58,08 mmol, 1,0 đương lượng) và magie sulfat (13,94 g, 116,16 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của D-19a (5,00 g, 58,08 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (50 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, loại bỏ các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô đặc phần dịch lọc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô D-20a được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

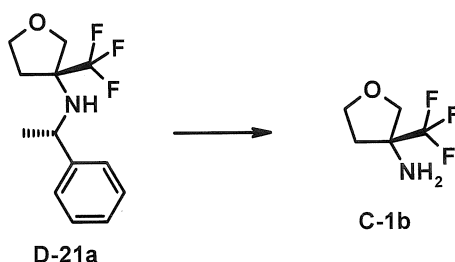
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-21a và D-21b



Bổ sung kali hydro florua (2,64 g, 33,85 mmol, 0,8 đương lượng) và axit trifloaxetic (5,30 g, 46,49 mmol, 1,1 đương lượng) ở 0°C vào dung dịch được khuấy của D-20a (8,00 g, 42,27 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (80 mL) và DMF (8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút, sau đó trimetyl-triflometyl-silan (9,02 g, 63,43 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và làm ấm hỗn hợp thu được lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ nữa. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước và etyl axetat được bổ sung, chiết lớp nước bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh

chế sản phẩm thô bằng SFC tạo ra các sản phẩm mong muốn D-21a và D-21b.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp C-1b



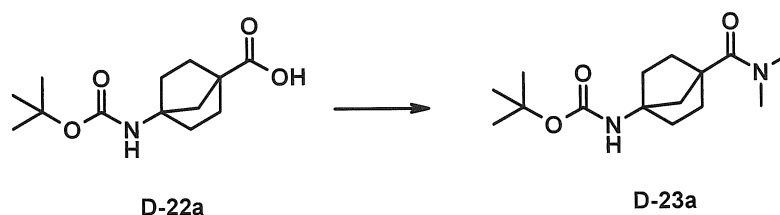
D-21a (2,00 g, 7,714 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong HCl 3N trong metanol (6,00 mL, 18,00 mmol, 2,3 đương lượng) và khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn còn lại được hòa tan trong metanol (20 mL). Paladi trên alumin (10% trọng lượng, 200,00 mg, 0,188 mmol, 0,025 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn, loại bỏ các chất không hòa tan bằng cách lọc và cô đặc phần dịch lọc dưới áp suất giảm. Diethyl ete được bổ sung vào sản phẩm thô. Lọc phần chất rắn và rửa bằng diethyl ete để tạo ra sản phẩm mong muốn C-1b dưới dạng muối HCl.

Các amin C-1 sau (bảng 17) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian khác nhau D-21. Sản phẩm thô C-1 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết và được tách dưới dạng muối HCl.

Bảng 17:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[M+H]^+$	Phương pháp HPLC
C-1b		không tiến hành	không tiến hành	-
C-1c		không tiến hành	không tiến hành	-

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp D-23a



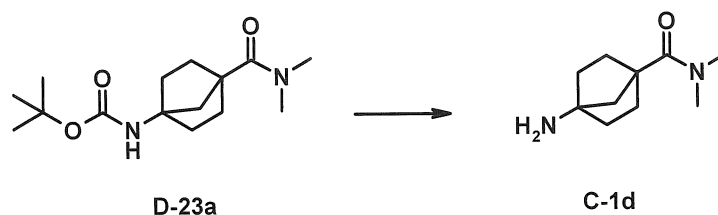
Bổ sung triethylamin (99%, 544 μ L, 3,875 mmol, 3,0 đương lượng) và TBTU (518,8 g, 1,616 mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của D-22a (330 mg, 1,293 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó dimethylamin hydroclorua (110,7 mg, 1,358 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ nữa. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, nước và DCM được bổ sung và chiết lớp nước bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO_4 và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô D-23a được sử dụng không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Các amit D-23 sau (bảng 18) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axit khác nhau D-22. Sản phẩm thô D-23 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 18:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC
D-23a		0,816	283	VAB
D-23b		0,853	297	VAB

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp C-1d



D-23a (360 mg, 1,275 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM (5,0 mL) và được xử lý bằng HCl 4N trong 1,4-dioxan (2.55 mL, 10,200 mmol, 8,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Sau khi chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu, dung môi được loại bỏ một phần dưới áp suất giảm. Lọc phần chất rắn và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn C-1d dưới dạng muối HCl.

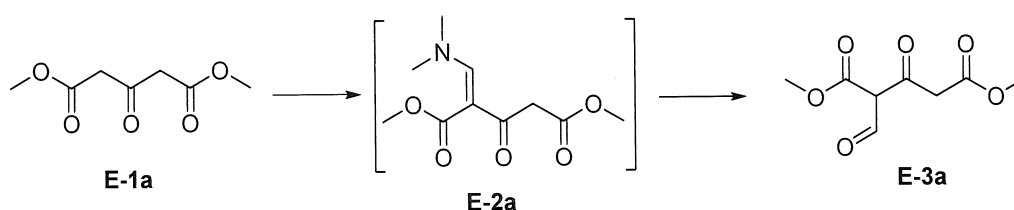
Các amit C-1 sau (bảng 19) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất trung gian khác nhau D-23. Sản phẩm thô C-1 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết và được tách dưới dạng muối HCl.

Bảng 19:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút]	[M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
C-1d		không tiến hành	không tiến hành	-
C-1e		không tiến hành	không tiến hành	-

Tổng hợp các hợp chất trung gian E-3

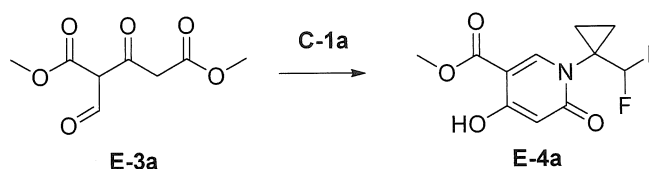
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp E-3a:



Ở 0°C, dimetyl 3-oxopentandioat E-1a (10,0 g, 57,4 mmol, 1,0 đương lượng) được kết hợp với N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (7,60 mL, 57,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong 2-metyltetrahydrofuran (75 mL). Sau khi khuấy 3 giờ ở 0-4°C, làm ấm hỗn hợp phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và dung dịch nước axit clohydric (4 N, 26 mL) được bổ sung từ từ (hợp chất trung gian E-2 không được tách). Sau khi khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước và sau đó bằng nước muối và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô E-3a được tinh chế thêm bằng phương pháp chưng cất hoặc phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 0,99/1,04 phút; $[M+H]^+ = 203$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

Tổng hợp các hợp chất trung gian E-4

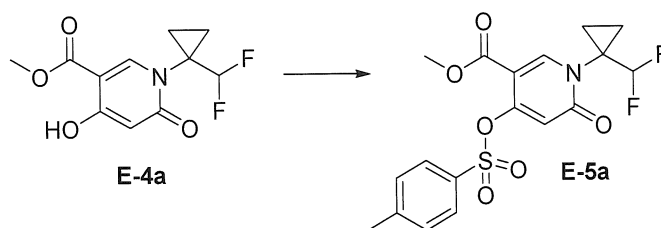
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp E-4a:



Dimetyl 2-formyl-3-oxopentandioat E-3a (4,34 g, 21,5 mmol, 1,15 đương lượng) và dung dịch metanol của amin C-1a (2,00 g 18,7 mmol, 1,0 đương lượng trong 14,5 mL metanol) được kết hợp trong metanol (5,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ này, NaOMe (3,8 mL, 21,5 mmol, 1,15 đương lượng 30% khối lượng/khối lượng trong metanol) được bổ sung, rửa thêm bằng metanol (2 mL). Sau khi khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, nước (24 mL) được bổ sung từ từ, tiếp theo bằng việc bổ sung axit clohydric đặc (4,7 mL). Lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,06 phút; $[M-H]^+ = 258$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

Tổng hợp các hợp chất trung gian E-5

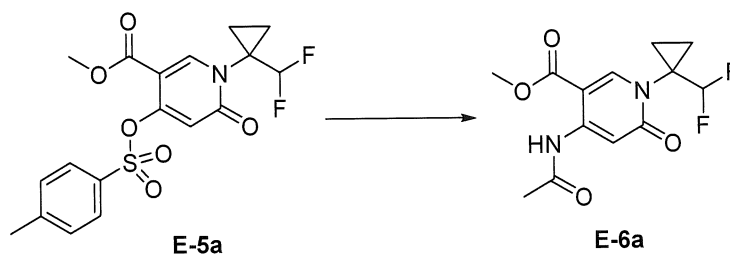
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp E-5a:



4-Hydroxypyridinon E-4a (2,00 g, 7,7 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong axetonitril (16 mL). Triethylamin (1,61 mL, 11,6 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo bằng p-toluensulfonyl clorua (1,47 g, 7,7 mmol, 1,0 đương lượng) theo các phần, rửa bằng axetonitril (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn, sau đó được cô đặc trên thiết bị bay hơi kiểu quay và được xử lý bằng nước (20 mL). Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,34 phút; $[M-H]^+ = 414$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

Tổng hợp các hợp chất trung gian E-6

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp E-6a:

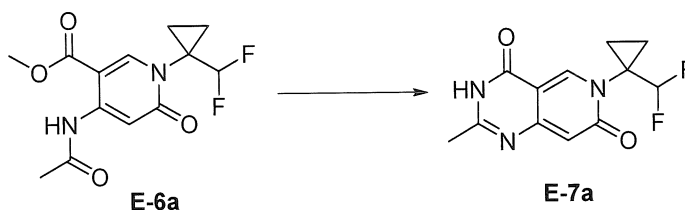


Tosylat E-5a (4,00 g, 9,78 mmol, 1,0 đương lượng), axetamit (686 mg, 11,6 mmol, 1,0 đương lượng), K_3PO_4 (2,26 g, 10,6 mmol, 1,1 đương lượng), paladi(π -cinnamyl) clorua dimer (75,2 mg, 145 μ mol, 1,5 mol%) và Xantphos (168 mg, 290 μ mol, 3,0 mol%) được tạo huyền phù trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng khí quyển Ar và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Ở nhiệt độ 50°C, HCl đặc (36%, 83 μ L, 968 mmol, 0,1 đương lượng) và nước (40 mL) được bổ sung. Phản ứng được làm lạnh thêm và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô E-6a được tinh chế bằng phương

pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 1,123 phút; $[M+H]^+ = 301,0$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

Tổng hợp các hợp chất trung gian E-7

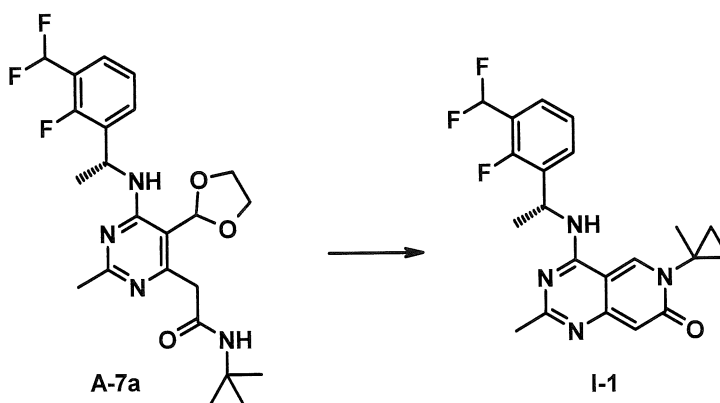
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp E-7a:



Axetamit E-6a (2,50 g, 8,33 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong metanol NH_3 (7 M, 20 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày cho tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn E-6a. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn còn lại được hòa tan trong metanol (10 mL). Dung dịch nước NaOH (1 M, 10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được khuấy ở 50°C trong 20 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng, chất rắn còn lại được rửa bằng metanol (5 mL) và phần dịch lọc được trung hòa sử dụng dung dịch nước HCl (1M, khoảng 10 mL). Lọc chất kết tủa, rửa bằng nước và axetonitril và làm khô thêm trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm thô E-7a được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết (thời gian duy trì = 0,885 phút; $[M+H]^+ = 268,0$; phương pháp HPLC D_LC_SSTD).

Quá trình tổng hợp hợp chất (I) theo sáng chế

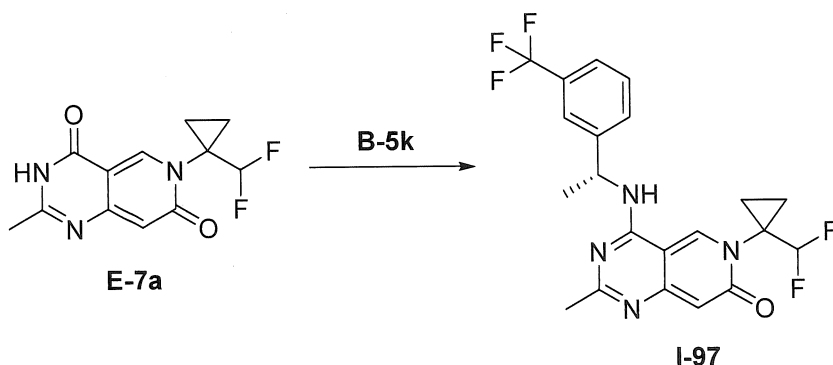
Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-1



A-7a (272,0 mg, 0,586 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2-propanol (0,5 mL). Dung dịch nước HCl 5N (586 μL , 2,928 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung

và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 50°C cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch nước amoniac, lọc và tinh chế phần dịch lọc bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiềm (rửa giải gradient: 20 % đến 60 % axetonitril trong nước) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-97

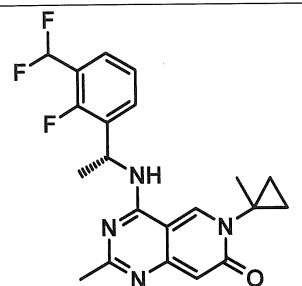
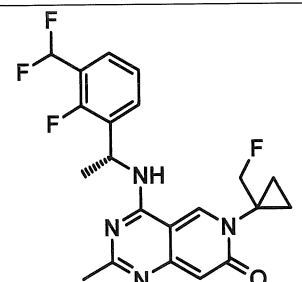
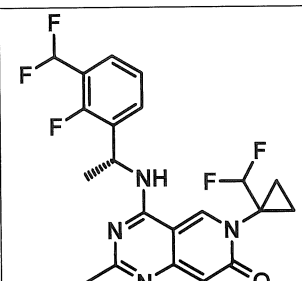
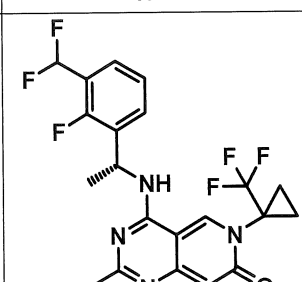
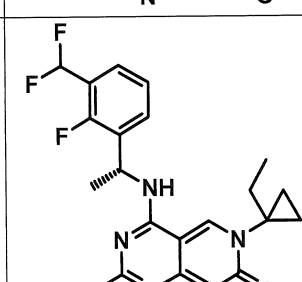
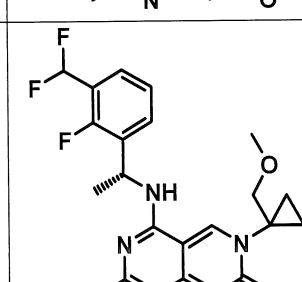


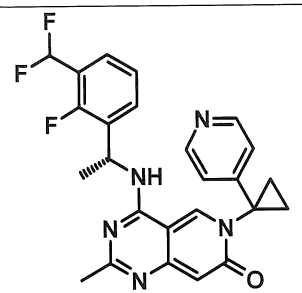
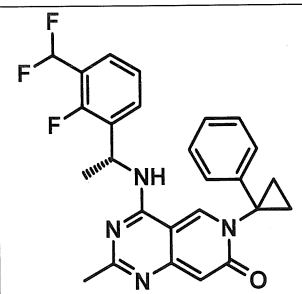
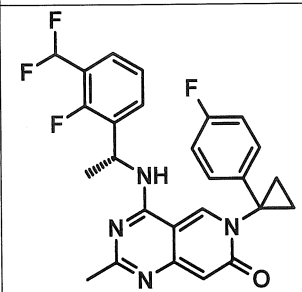
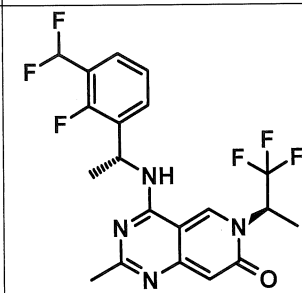
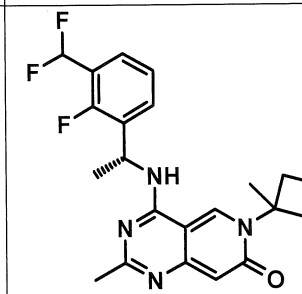
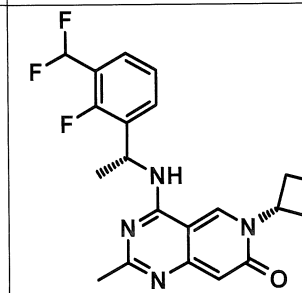
E-7a (1,00 g, 3,74 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong MeCN (20 mL). K_3PO_4 (2,00 g, 9,42 mmol, 2,5 đương lượng) và hexacloxyclotriphosphazen (1,30 g, 3,74 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phenetylamin hydroclorua B-5k (930 mg, 4,12 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ nữa. Dung dịch nước NH_3 (25 %, 2,0 mL) và sau 1 giờ, dung dịch K_2CO_3 bão hòa (20 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng hai pha được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô I-97 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

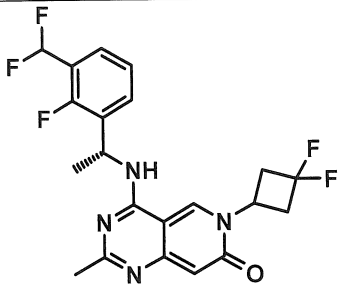
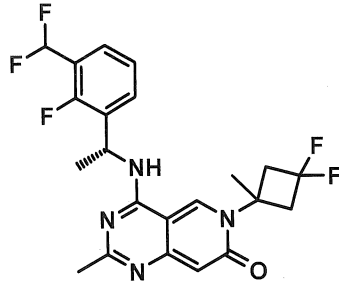
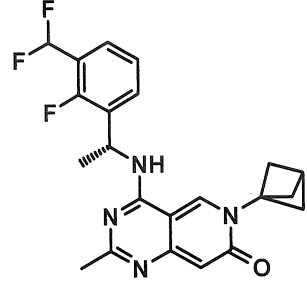
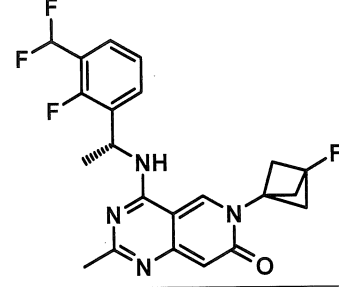
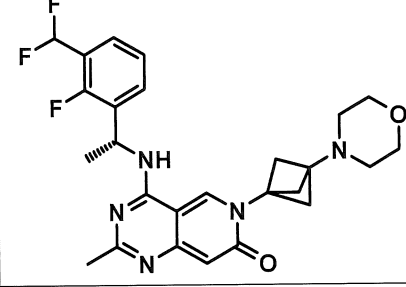
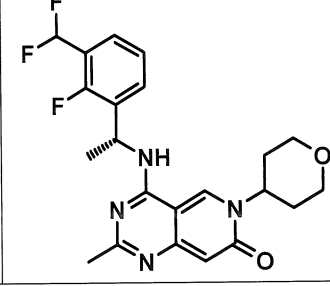
Các hợp chất I sau (bảng 20) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các axetal khác nhau A-7 hoặc khởi đầu từ các khối tổ hợp khác nhau E-7 và B-5. Các sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

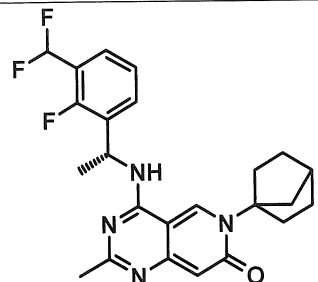
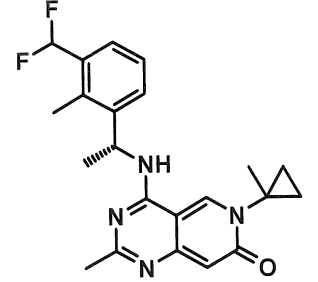
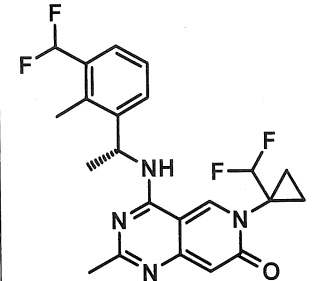
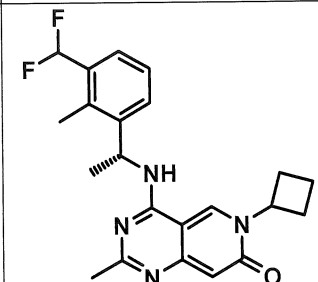
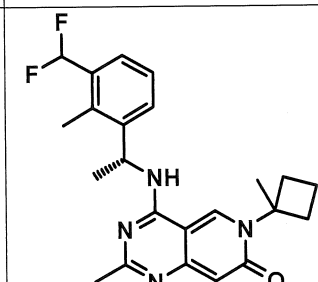
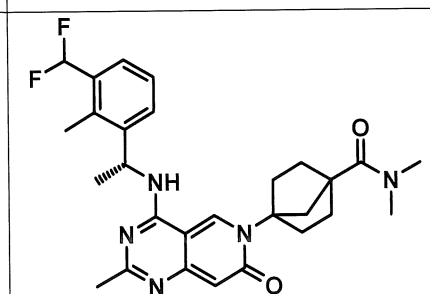
Bảng 20:

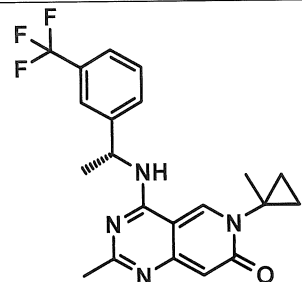
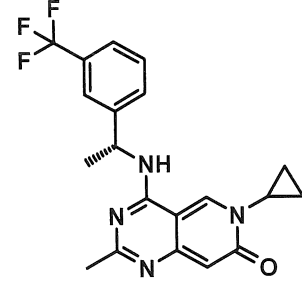
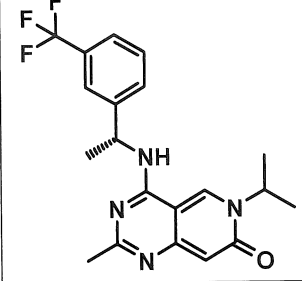
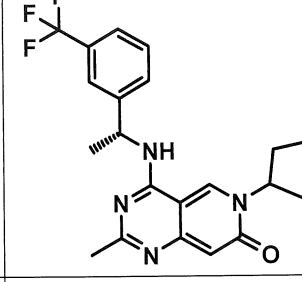
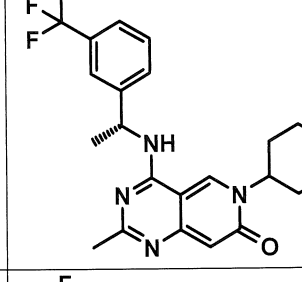
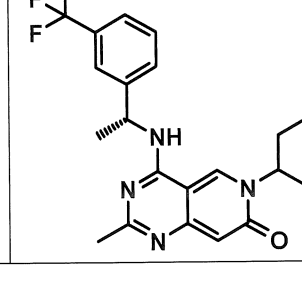
STT	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút], $[\text{M}+\text{H}]^+$	Phương pháp HPLC	IC_{50} [nM]
-----	--------------------	---	------------------	-----------------------

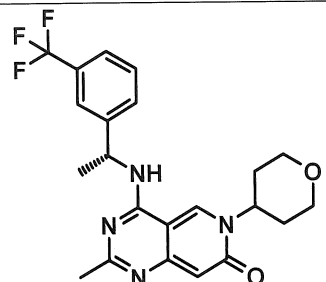
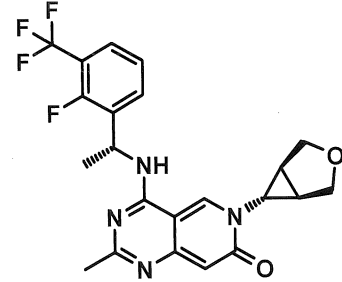
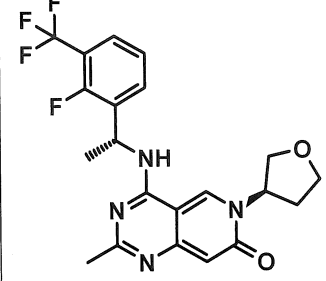
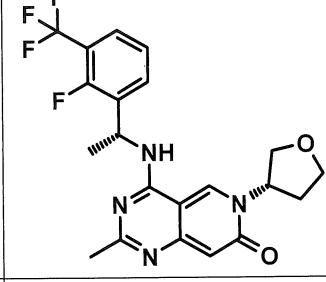
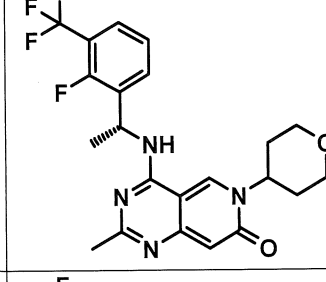
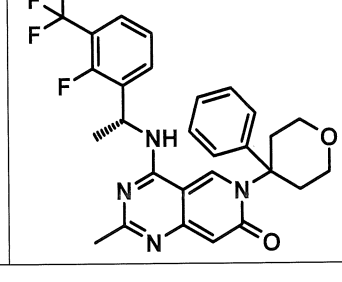
I-1		1,16 403	LCMSBAS1	5
I-2		1,16 421	LCMSBAS1	4
I-3		1,20 439	LCMSBAS1	5
I-4		1,22 457	LCMSBAS1	8
I-5		1,20 417	LCMSBAS1	12
I-6		1,15 433	LCMSBAS1	6

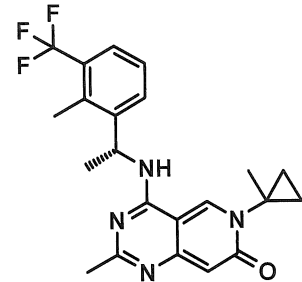
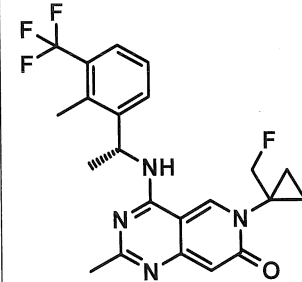
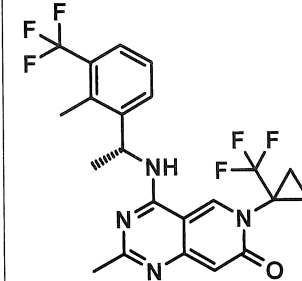
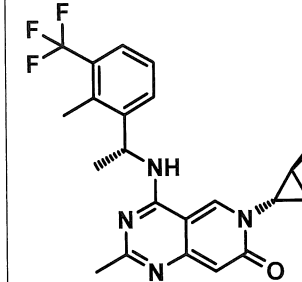
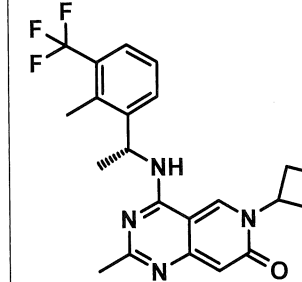
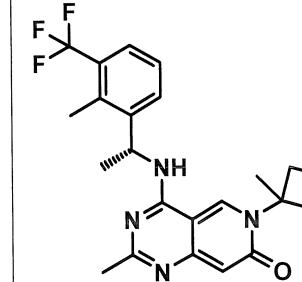
I-7		1,13 466	LCMSBAS1	8
I-8		1,27 465	LCMSBAS1	16
I-9		1,28 483	LCMSBAS1	30
I-10		1,25 445	LCMSBAS1	11
I-11		1,22 417	LCMSBAS1	5
I-12		1,16 421	LCMSBAS1	7

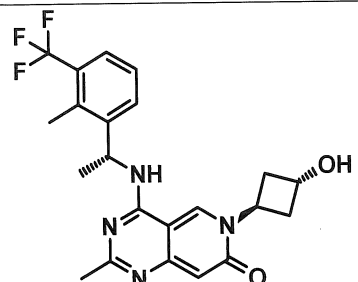
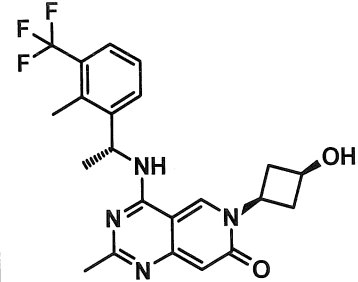
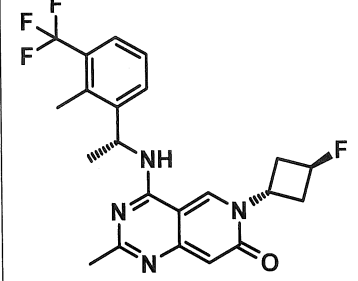
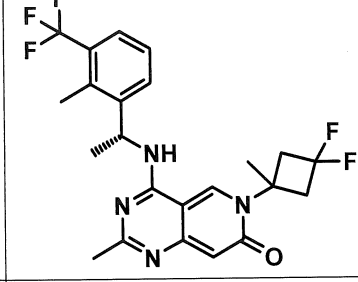
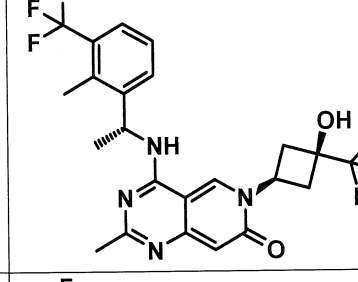
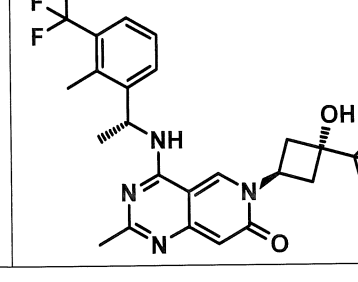
I-13		1,20 439	LCMSBAS1	11
I-14		1,24 453	LCMSBAS1	21
I-15		1,21 415	LCMSBAS1	8
I-16		1,22 433	LCMSBAS1	12
I-17		1,13 500	LCMSBAS1	5
I-18		1,06 433	LCMSBAS1	5

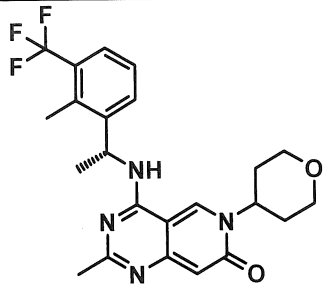
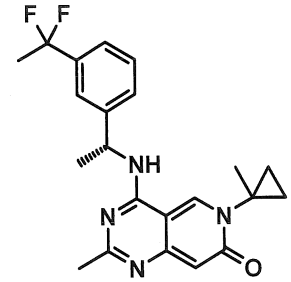
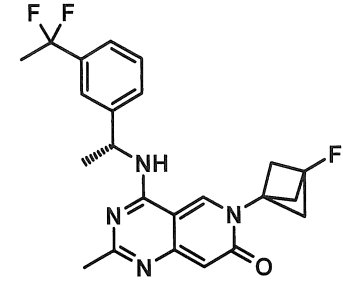
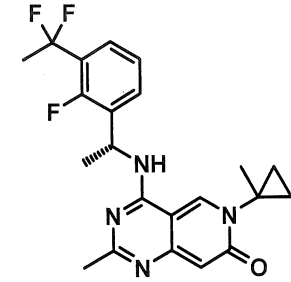
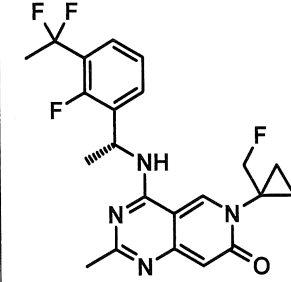
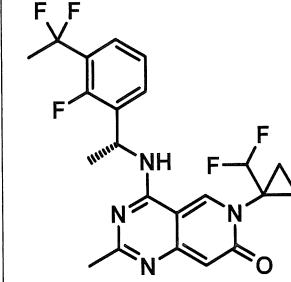
I-19		1,28 443	LCMSBAS1	2
I-20		1,18 399	LCMSBAS1	3
I-21		1,22 435	LCMSBAS1	3
I-22		1,19 399	LCMSBAS1	6
I-23		1,23 413	LCMSBAS1	4
I-24		1,20 510	LCMSBAS1	10

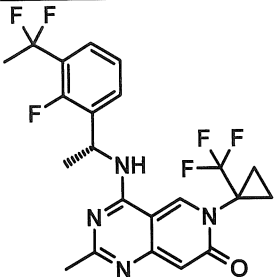
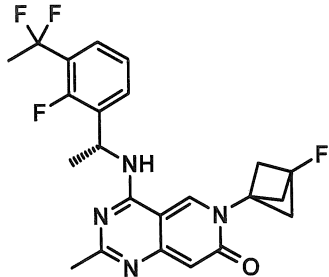
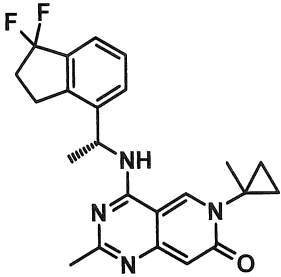
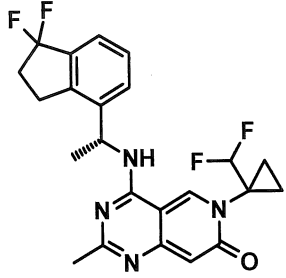
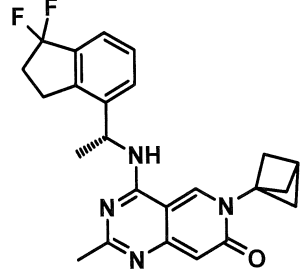
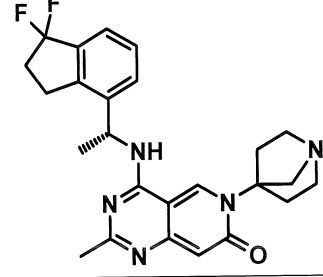
I-25		1,22 403	LCMSBAS1	13
I-26		1,13 389	LCMSBAS1	37
I-27		1,17 391	LCMSBAS1	38
I-28		1,23 417	LCMSBAS1	27
I-29		1,27 431	LCMSBAS1	24
I-30		1,27 467	LCMSBAS1	39

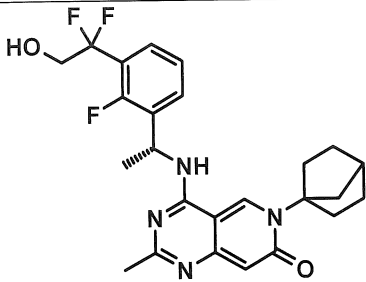
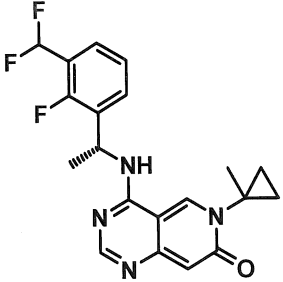
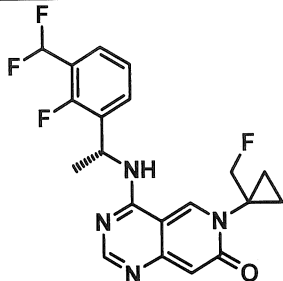
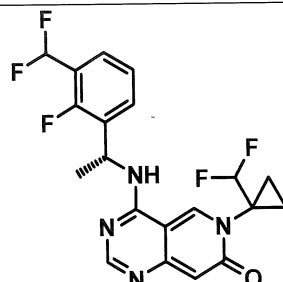
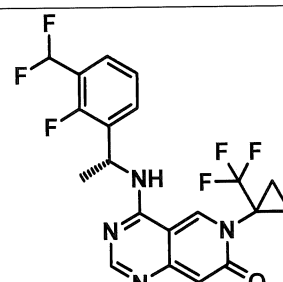
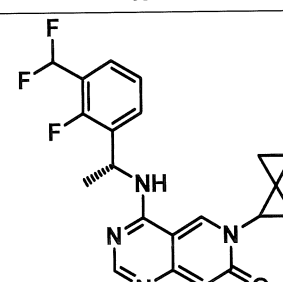
I-31		1,13 433	LCMSBAS1	11
I-32		1,13 449	LCMSBAS1	12
I-33		1,14 437	LCMSBAS1	38
I-34		1,14 437	LCMSBAS1	39
I-35		1,14 451	LCMSBAS1	9
I-36		1,26 527	LCMSBAS1	40

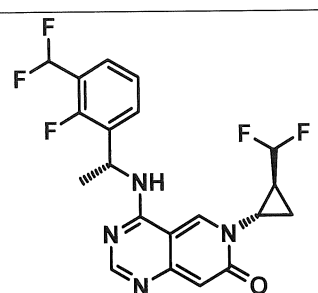
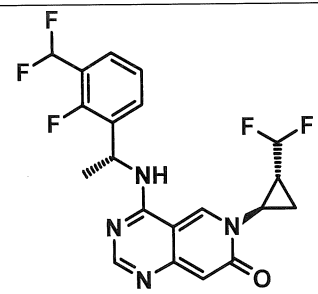
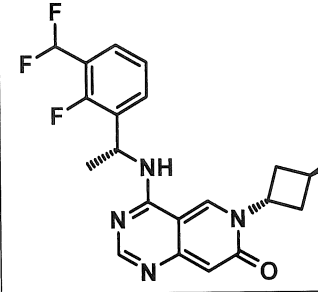
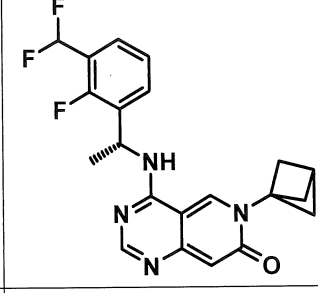
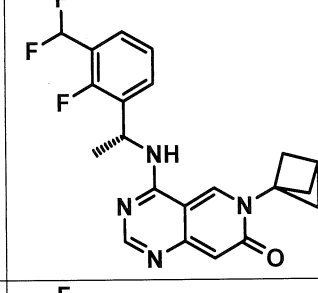
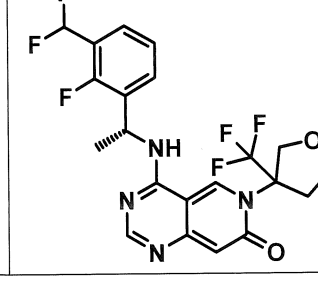
I-37		1,27 417	LCMSBAS1	5
I-38		1,29 435	LCMSBAS1	4
I-39		1,35 471	LCMSBAS1	18
I-40		1,17 445	LCMSBAS1	9
I-41		1,30 417	LCMSBAS1	14
I-42		1,33 431	LCMSBAS1	9

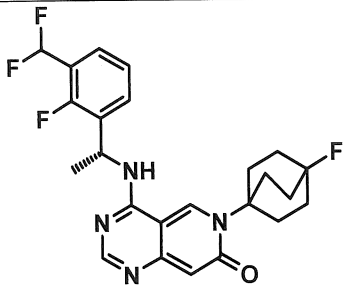
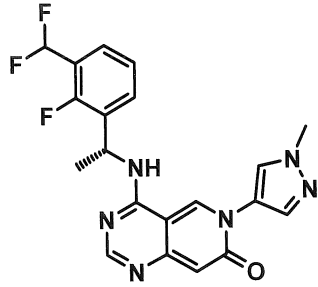
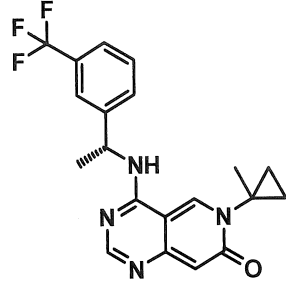
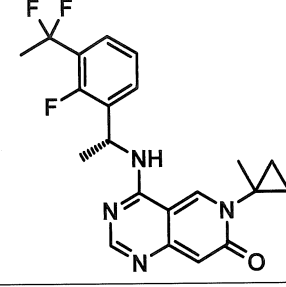
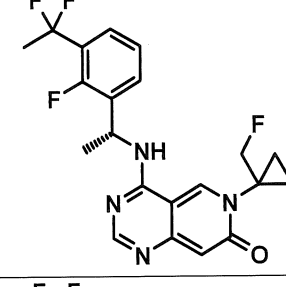
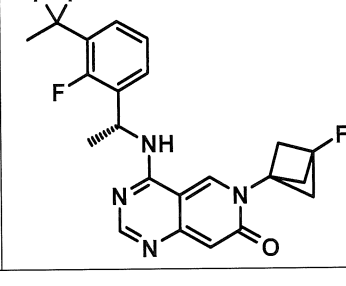
I-43		1,19 433	LCMSBAS1	5
I-44		1,18 433	LCMSBAS1	12
I-45		1,28 435	LCMSBAS1	11
I-46		1,35 467	LCMSBAS1	31
I-47		1,31 501	LCMSBAS1	33
I-48		1,27 501	LCMSBAS1	27

I-49		1,19 447	LCMSBAS1	6
I-50		1,19 399	LCMSBAS1	9
I-51		1,25 429	LCMSBAS1	31
I-52		1,21 417	LCMSBAS1	4
I-53		1,21 435	LCMSBAS1	4
I-54		1,24 453	LCMSBAS1	5

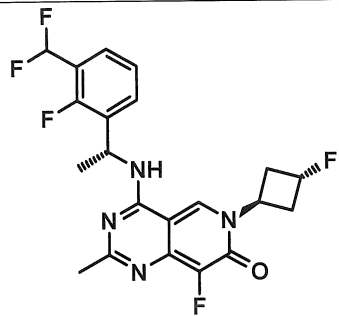
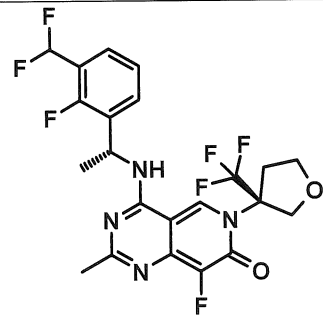
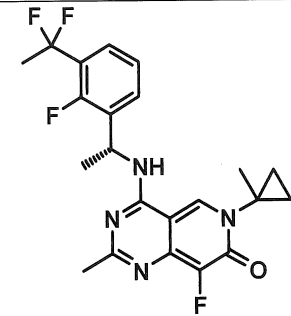
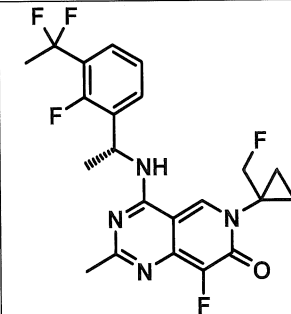
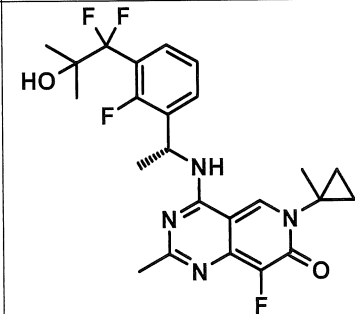
I-55		1,28 471	LCMSBAS1	13
I-56		1,27 447	LCMSBAS1	15
I-57		1,21 411	LCMSBAS1	2
I-58		1,24 447	LCMSBAS1	2
I-59		1,25 423	LCMSBAS1	3
I-60		1,14 452	LCMSBAS1	2

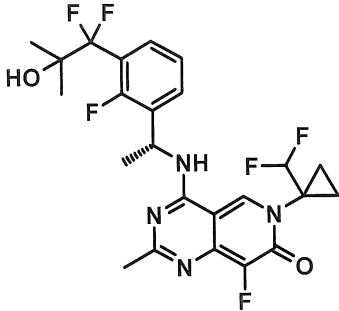
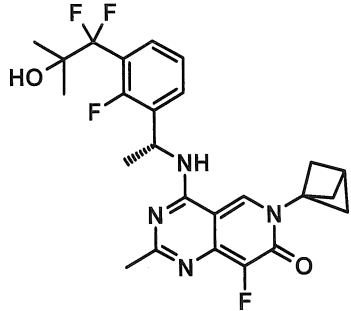
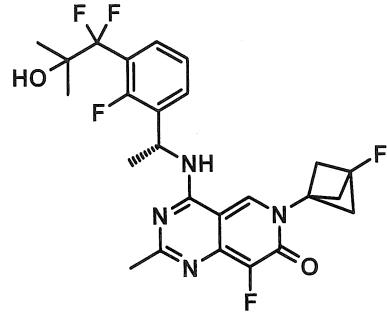
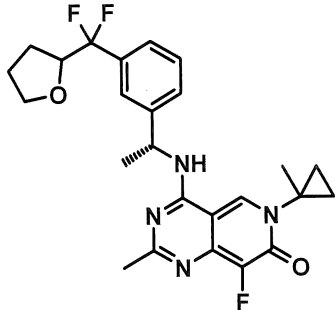
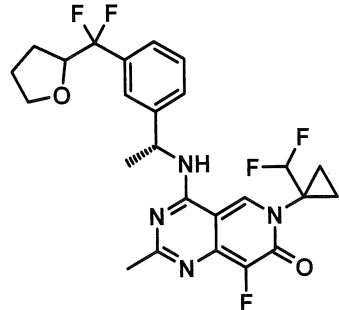
I-61		1,15 473	LCMSBAS1	1
I-62		1,10 389	LCMSBAS1	7
I-63		1,10 407	LCMSBAS1	7
I-64		1,14 425	LCMSBAS1	8
I-65		1,16 443	LCMSBAS1	10
I-66		1,14 401	LCMSBAS1	15

I-67		1,12 425	LCMSBAS1	
I-68		1,12 425	LCMSBAS1	
I-69		1,10 407	LCMSBAS1	6
I-70		1,15 401	LCMSBAS1	7
I-71		1,16 419	LCMSBAS1	7
I-72		1,16 473	LCMSBAS1	11

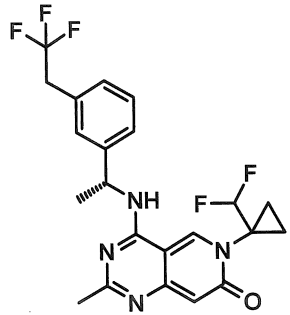
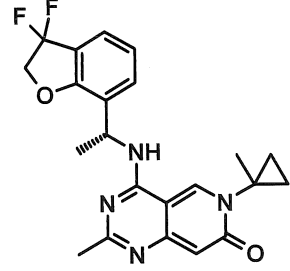
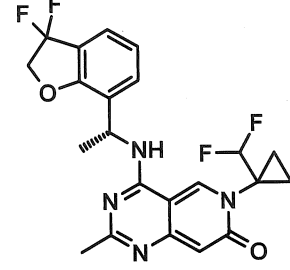
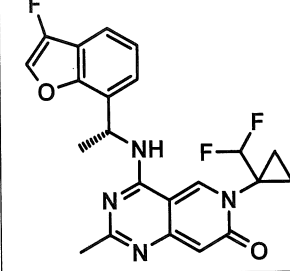
I-73		1,22 461	LCMSBAS1	3
I-74		1,04 415	LCMSBAS1	
I-75		1,16 389	LCMSBAS1	15
I-76		1,15 403	LCMSBAS1	7
I-77		1,15 421	LCMSBAS1	6
I-78		1,21 433	LCMSBAS1	9

177

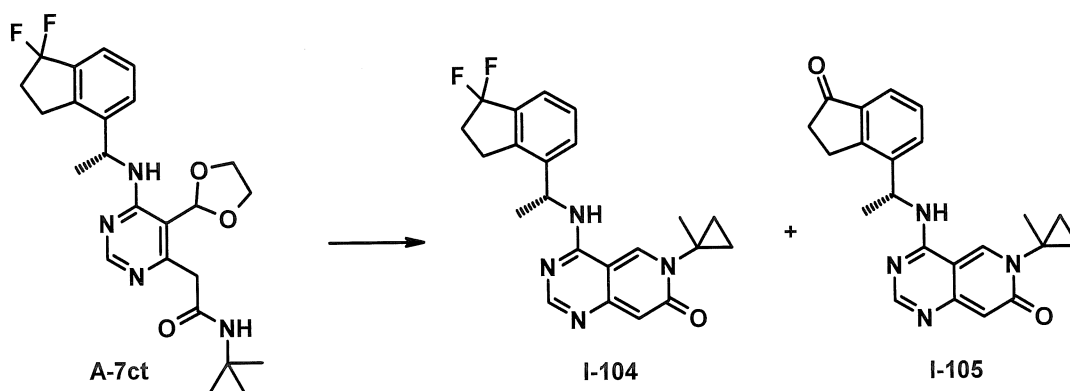
I-84		1,17 439	LCMSBAS1	8
I-85		1,22 505	LCMSBAS1	9
I-86		0,41 435	LCMSBAS1	6
I-87		1,23 453	LCMSBAS1	4
I-88		1,06 479	LCMSBAS1	2

I-89		1,16 515	LCMSBAS1	2
I-90		1,12 491	LCMSBAS1	4
I-91		1,13 509	LCMSBAS1	4
I-92		1,22 473	LCMSBAS1	4
I-93		1,27 509	LCMSBAS1	3

I-94		1,19 491	LCMSBAS1	5
I-95		1,22 527	LCMSBAS1	5
I-96		1,15 443	LCMSBAS1	7
I-97		0,924 439,3	VAB	14
I-98		0,955 457,3	VAB	8
I-99		0,903 435,2	VAB	7

I-100		0,912 453,2	VAB	30
I-101		0,864 413,1	VAB	4
I-102		0,884 449,1	VAB	4
I-103		0,901 429,2	VAB	5

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-104 và I-105

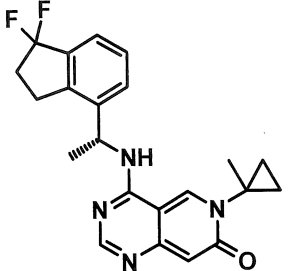
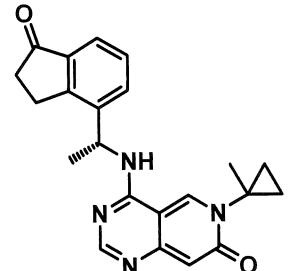
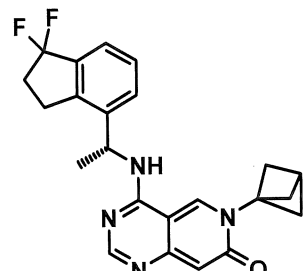


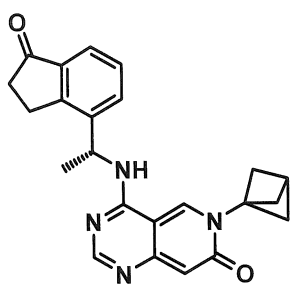
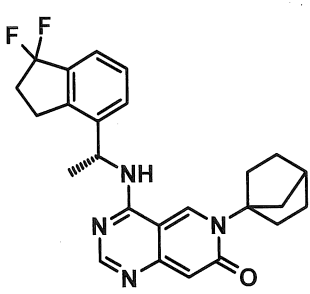
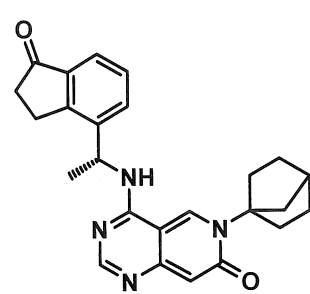
A-7ct (90 mg, 0,196 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2-propanol (0,5 mL). Dung dịch nước HCl 2N (500 μ L, 1,000 mmol, 5,1 đương lượng) được bổ sung

và khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ ở 50°C cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch nước amoniac, lọc và tinh chế phần dịch lọc bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiềm (rửa giải gradient: 15 % đến 85 % axetonitril trong nước) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

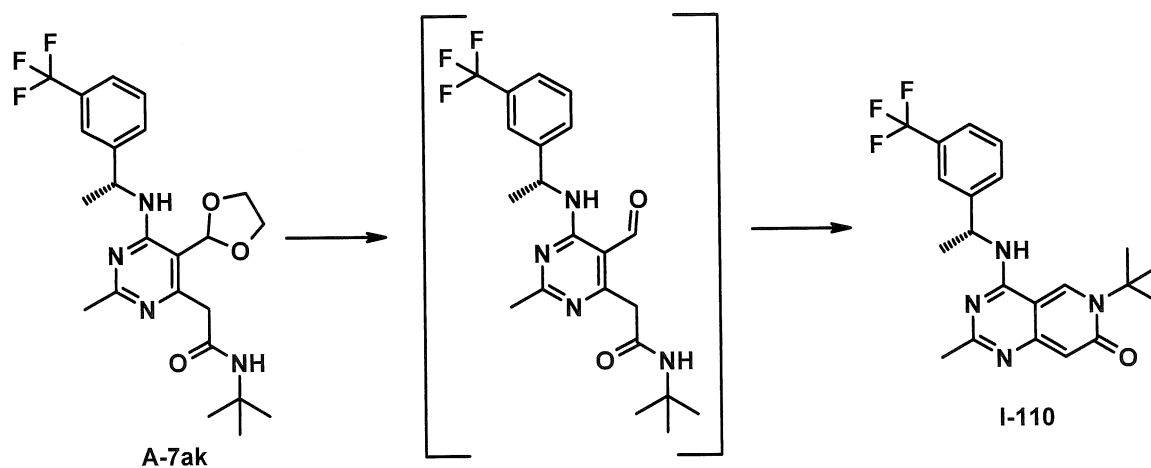
Các hợp chất I sau (bảng 21) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-7. Các sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 21:

Số	Cấu trúc	Thời gian duy trì [phút] [M+H] ⁺	Phương pháp HPLC	IC ₅₀ [nM]
I- 104		1,15 397	LCMSBAS1	4
I- 105		0,94 375	LCMSBAS1	25
I- 106		1,20 409	LCMSBAS1	4

I-107		1,00 387	LCMSBAS1	17
I-108		1,27 435	LCMSBAS1	4
I-109		1,09 415	LCMSBAS1	6

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-110

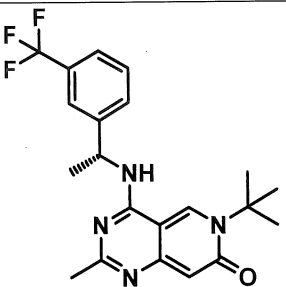
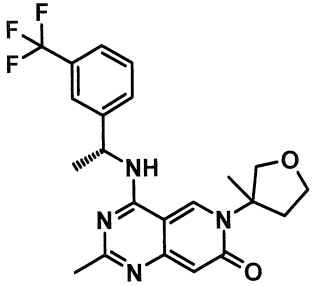
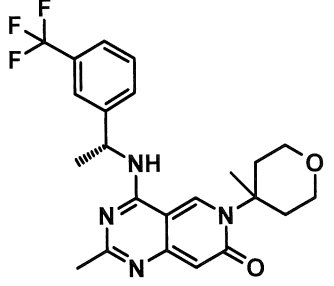


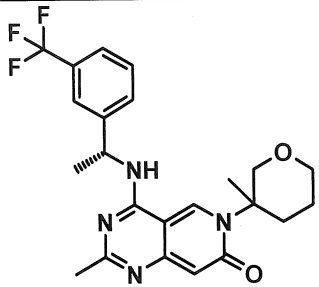
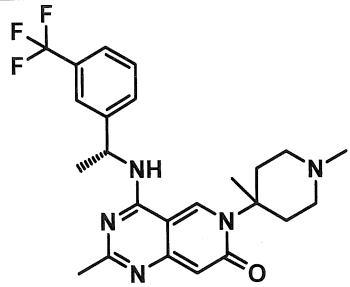
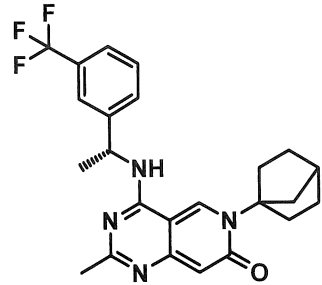
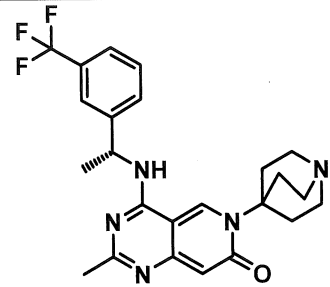
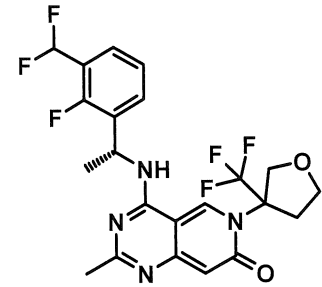
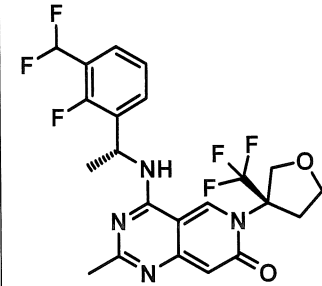
A-7ak (56,0 mg, 0,120 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2-propanol (0,5 mL). Dung dịch nước HCl 2 N (500 μ L, 1,000 mmol, 8,3 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 50°C cho tới khi quan sát thấy sự chuyển

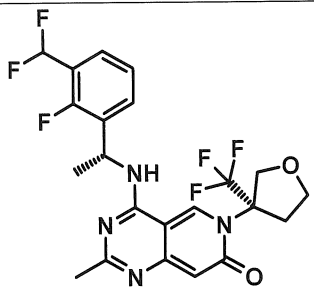
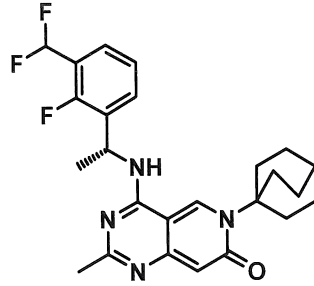
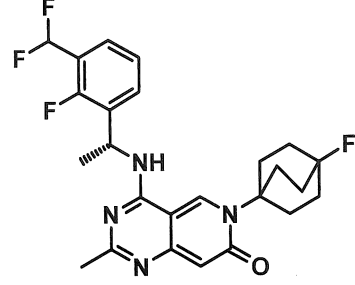
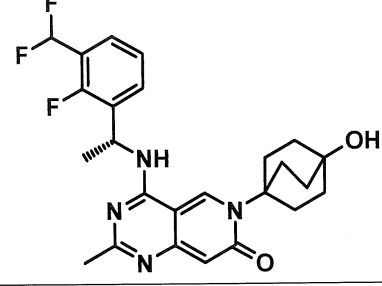
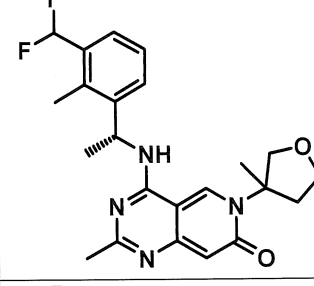
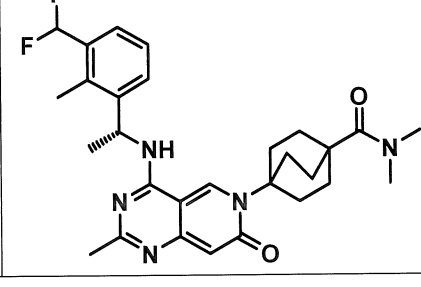
hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Dung dịch nước NaOH 2M (500 μ L, 1,000 mmol, 8.3 đương lượng) được bổ sung và khuấy hỗn hợp thu được trong một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn hợp chất trung gian. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần dịch lọc bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiểm (rửa giải gradient: 30 % đến 70 % axetonitril trong nước) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

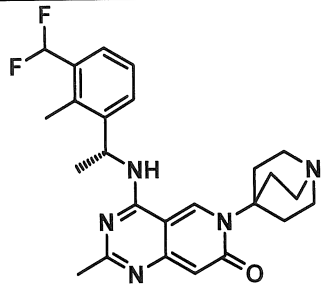
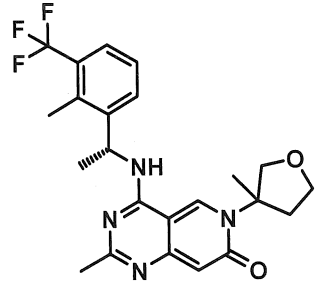
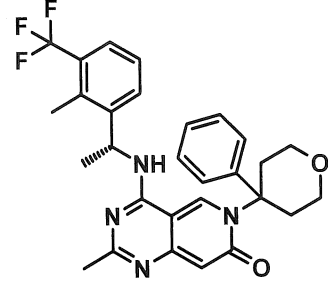
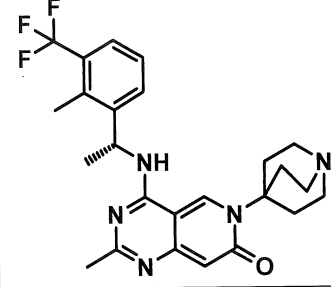
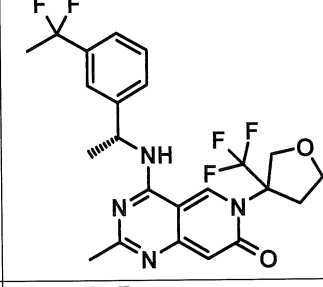
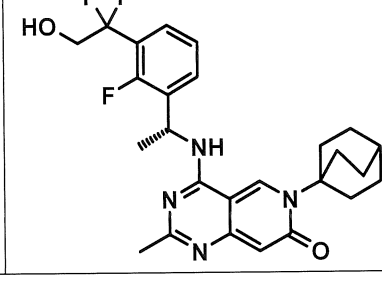
Các hợp chất I sau (bảng 22) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các pyrimidin khác nhau A-7. Để điều chế một số hợp chất, các bazơ khác như dung dịch nước amoniac cũng đã được sử dụng thay cho dung dịch nước NaOH. Các sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 22:

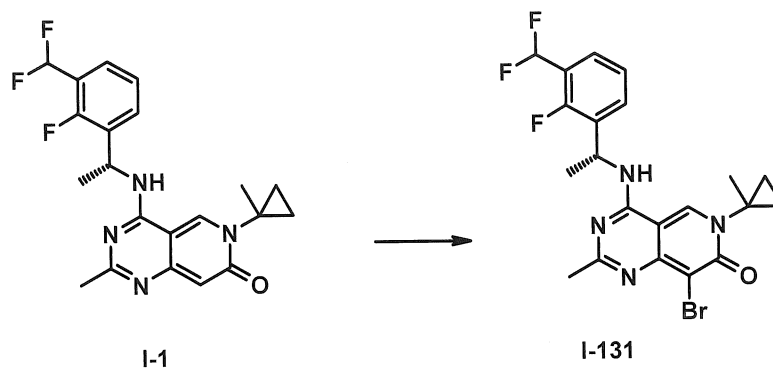
STT	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút] [M+H] ⁺	Phương pháp HPLC	IC ₅₀ [nM]
I-110		1,22 405	LCMSBAS1	25
I-111		1,14 433	LCMSBAS1	9
I-112		1,17 447	LCMSBAS1	13

I-113		1,21 447	LCMSBAS1	39
I-114		1,21 460	LCMSBAS1	26
I-115		1,30 443	LCMSBAS1	10
I-116		1,18 458	LCMSBAS1	4
I-117		1,22 487	LCMSBAS1	9
I-118		1,22 487	LCMSBAS1	20

I-119		1,22 487	LCMSBAS1	5
I-120		1,33 457	LCMSBAS1	6
I-121		1,28 475	LCMSBAS1	5
I-122		1,14 473	LCMSBAS1	3
I-123		1,16 429	LCMSBAS1	3
I-124		1,21 524	LCMSBAS1	2

I-125		1,37 486	LCMSBAS1	2
I-126		1,25 447	LCMSBAS1	5
I-127		1,31 523	LCMSBAS1	23
I-128		1,24 472	LCMSBAS1	2
I-129		1,24 483	LCMSBAS1	18
I-130		1,20 487	LCMSBAS1	1

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-131

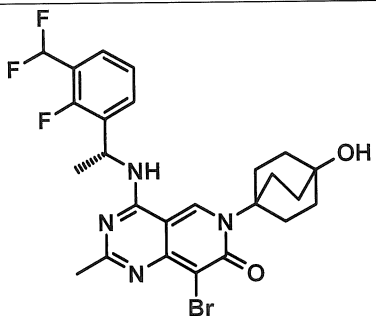
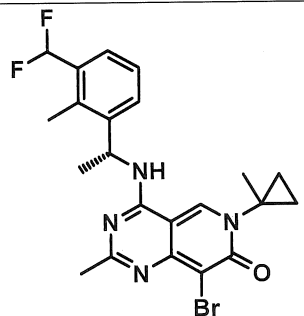
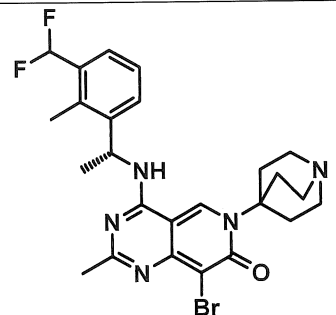
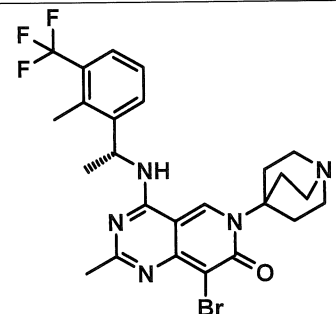
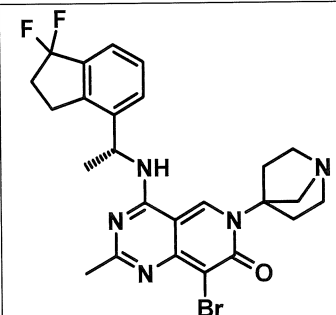


I-1 (179,0 mg, 0,445 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong axetonitril (1,5 mL). Dung dịch của NBS (80,8 mg, 0,454 mmol, 1,0 đương lượng) trong axetonitril (0,5 mL) được bổ sung từng giọt và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn I-131.

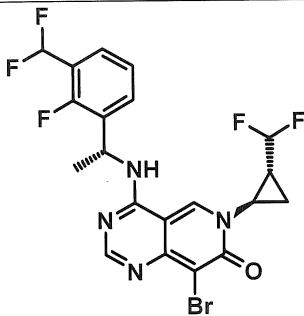
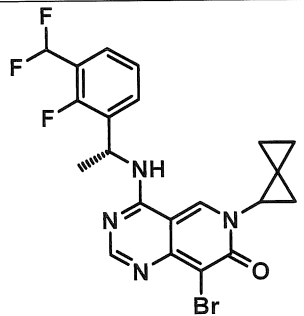
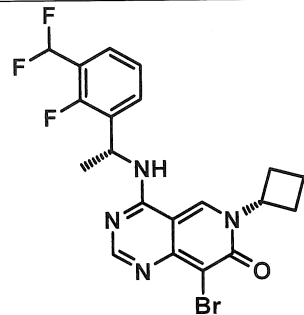
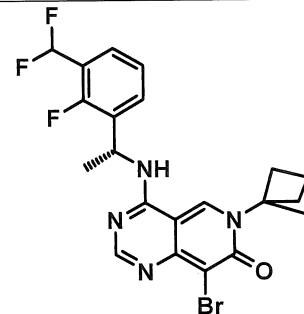
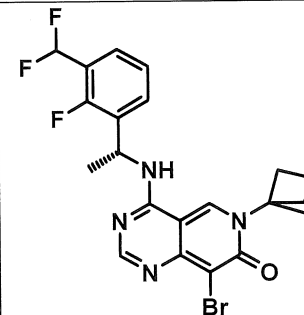
Các hợp chất I sau (bảng 23) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất khác nhau I. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

Bảng 23:

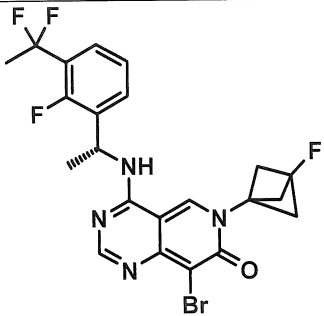
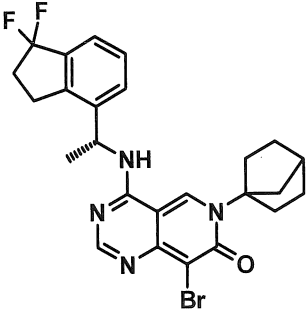
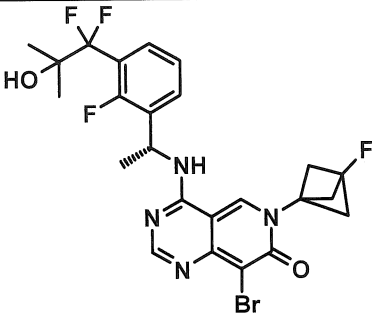
STT	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút] [M+H] ⁺	Phương pháp HPLC
I-131		1,24 481	LCMSBAS1

I-132		0,92 551/553	VAB
I-133		0,94 477/479	VAB
I-134		0,90 532/534	VAB
I-135		0,96 550/552	VAB
I-136		0,89 530/532	VAB

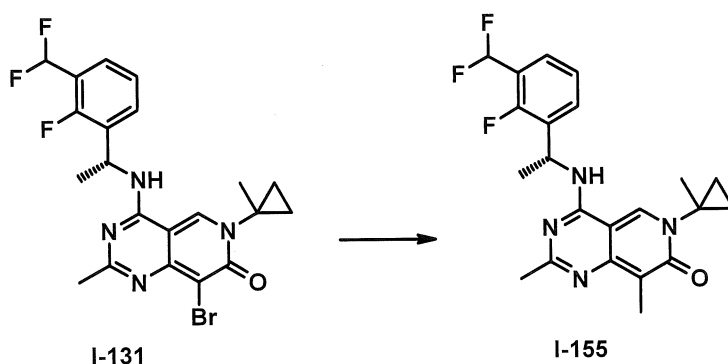
I-137		0,856 467,1/469	VAB
I-138		0,858 485/487	VAB
I-139		0,887 503/505,1	VAB
I-140		0,913 521/523	VAB
I-141		0,872 503/505	VAB

I-142		0,872 503/505	VAB
I-143		0,890 479/481	VAB
I-144		0,805 485/487	VAB
I-145		0,900 479/481	VAB
I-146		0,914 497/499	VAB

I-147		0,950 539/541	VAB
I-148		0,849 493/495	VAB
I-149		1,21 467	LCMSBAS1
I-150		0,897 481/483	VAB
I-151		0,912 499/501	VAB

I-152		0,940 511/513	VAB
I-153		0,976 515/517	VAB
I-154		0,886 555/557	VAB

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-155

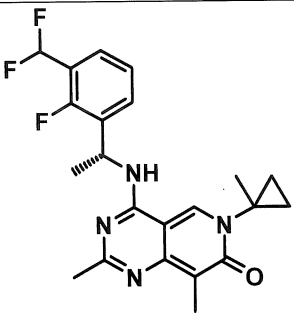
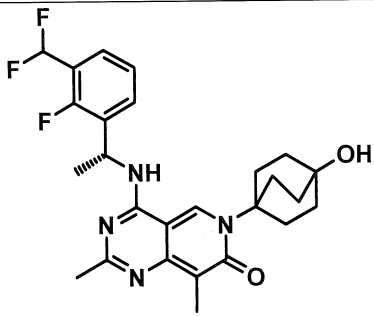
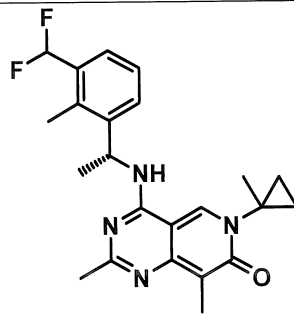


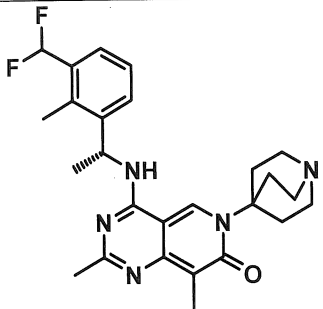
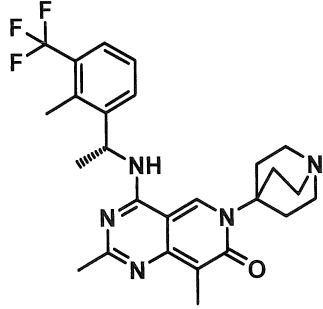
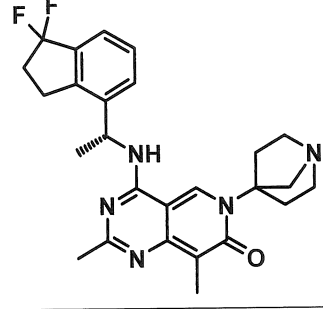
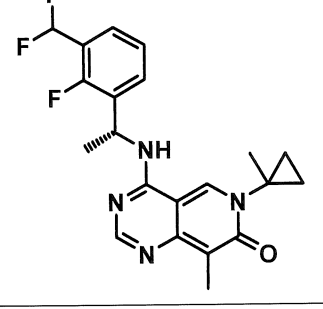
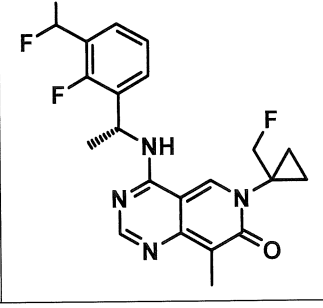
I-131 (23,0 mg, 0,048 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong đioxan (0,75 mL) và nước (0,25 mL). Xesi cacbonat (90 %, 26,0 mg, 0,072 mmol, 1,5 đương lượng), bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (phức với DCM) (3,9 mg, 0,005 mmol, 0,1 đương lượng) và trimetylboroxin (99 %, 7,5 μ L, 0,054 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung. Bình thốt cổ được sôi bằng argon và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 100°C cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi

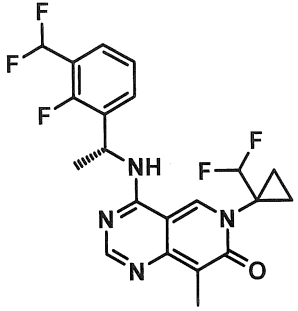
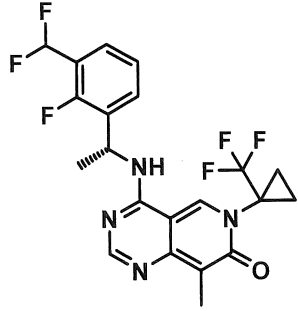
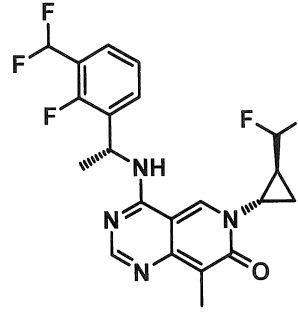
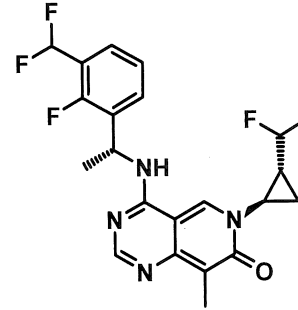
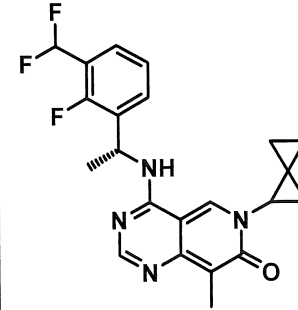
đầu. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 . Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO_4) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiểm (rửa giải gradient: 25 % đến 85 % axetonitril trong nước) furnishes sản phẩm mong muốn.

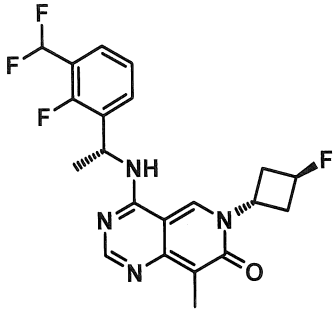
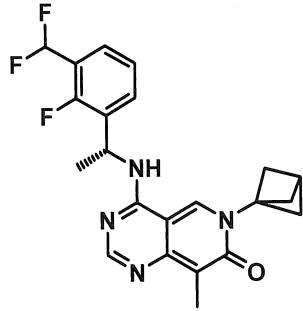
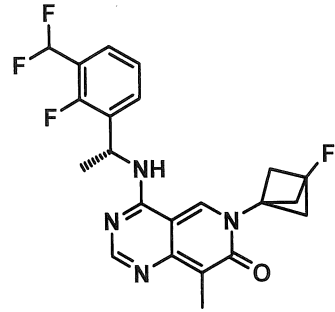
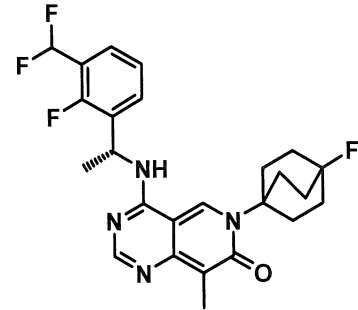
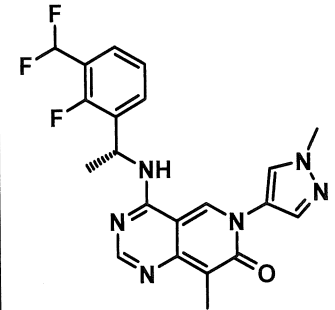
Các hợp chất I sau (bảng 24) có thể thu được theo cách tương tự khởi đầu từ các hợp chất khác nhau I. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nếu cần thiết.

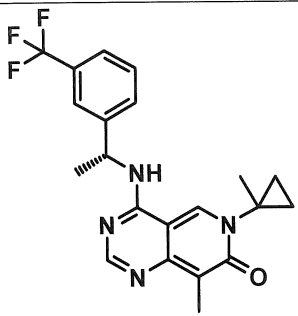
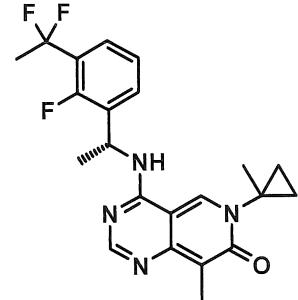
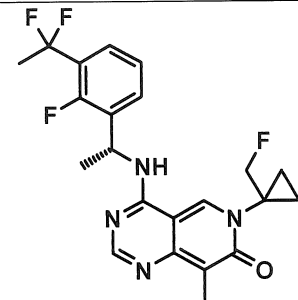
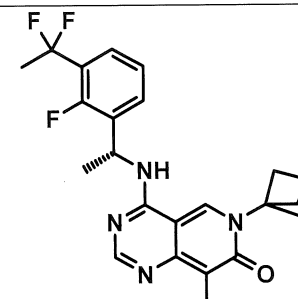
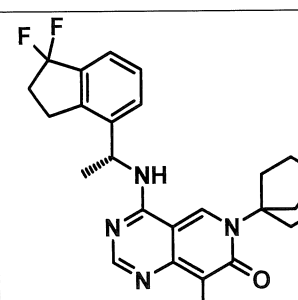
Bảng 24:

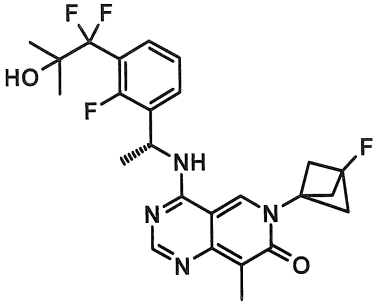
STT	Công thức cấu trúc	Thời gian duy trì [phút] [M+H] ⁺	Phương pháp HPLC	IC ₅₀ [nM]
I-155		1.25 417	LCMSBAS1	5
I-156		1.22 487	LCMSBAS1	4
I-157		1.28 413	LCMSBAS1	5

I-158		1.23 468	LCMSBAS1	2
I-159		1.37 488	LCMSBAS1	3
I-160		1.21 466	LCMSBAS1	2
I-161		1.16 403	LCMSBAS1	12
I-162		1.16 421	LCMSBAS1	7

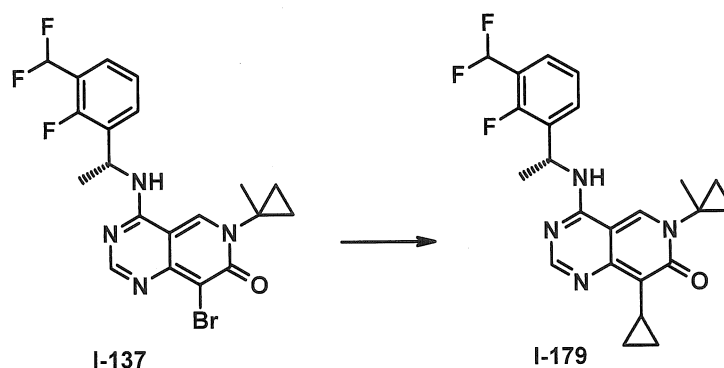
I-163		1.20 439	LCMSBAS1	15
I-164		1.23 457	LCMSBAS1	13
I-165		1.17 439	LCMSBAS1	17
I-166		1.18 439	LCMSBAS1	26
I-167		1.20 415	LCMSBAS1	36

I-168		1.16 421	LCMSBAS1	9
I-169		1.21 415	LCMSBAS1	12
I-170		1.22 433	LCMSBAS1	12
I-171		1.31 475	LCMSBAS1	6
I-172		1.11 429	LCMSBAS1	14

I-173		1.22 403	LCMSBAS1	18
I-174		1.21 417	LCMSBAS1	9
I-175		1.21 435	LCMSBAS1	13
I-176		1.28 447	LCMSBAS1	10
I-177		1.34 451	LCMSBAS1	2

I-178		1.18 491	LCMSBAS1	5
-------	---	-------------	----------	---

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp I-179



I-137 (50,0 mg, 0,107 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong dioxan (0,8 mL) và nước (0,2 mL). Kali cacbonat (90 %, 33,0 mg, 0,214 mmol, 2,0 đương lượng), bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (phức với DCM) (9,0 mg, 0,011 mmol, 0,1 đương lượng) và axit xyclopropylboronic (14,0 mg, 0,161 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung. Bình thốt cổ được xối bằng argon và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở 100 °C cho tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn nguyên liệu khởi đầu. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo kiểm (rửa giải gradient: 25 % đến 85 % axetonitril trong nước) tạo ra sản phẩm mong muốn (phương pháp HPLC: LCMSBAS1, thời gian duy trì = 1,27 phút; [M+H]⁺ = 429; IC₅₀ = 11 nM).

Các ví dụ dưới đây mô tả hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế, mà không giới hạn sáng chế ở các ví dụ này.

Các hợp chất có công thức (I) được xác định đặc tính thông qua nhiều ứng dụng có thể của chúng trong lĩnh vực trị liệu.

Thử nghiệm liên kết AlphaScreen KRAS::SOS1

Thử nghiệm này có thể được sử dụng để khảo sát hiệu lực mà nhờ đó, các hợp chất ức chế sự tương tác protein-protein giữa SOS1 và KRAS G12D. Quá trình này chứng minh phương thức hoạt động phân tử của hợp chất. Các giá trị IC_{50} thấp là chỉ thị về hiệu lực cao của hợp chất ức chế SOS1 trong thiết đặt thử nghiệm phân tích này:

Chất phản ứng:

- SOS1 được gắn đuôi GST (564_1049_GST_TEV_ECO) được tạo ra nội bộ
- GST-TEV-SOS1 (564 -1049) được mua từ Viva Biotech Ltd.
- 6xHis-Tev-K-RasG12D(1-169)Avi được mua từ Xtal BioStructures, Inc. (Lot# X129-110)
- GDP (Sigma Cat No G7127)
- Các hạt nhận glutathione AlphaLISA (PerkinElmer, Cat No AL109)
- Các hạt cho streptavidin AlphaScreen (PerkinElmer Cat No 6760002)
- Các đĩa thử nghiệm: Proxiplate-384 PLUS, màu trắng (PerkinElmer, Cat No 6008289)

Dung dịch đệm phân tích:

- 1 x PBS
- 0,1 % BSA
- 100 μ M EDTA hoặc không cần EDTA (IC_{50} trong các bảng được xác định không cần EDTA trừ khi chúng được đánh dấu bằng dấu sao)
- 0,05 % Tween 20

Hỗn hợp KRAS::SOS1 GDP:

10 nM (nồng độ phân tích cuối cùng) KRAS G12D, 10 μ M (nồng độ phân tích cuối cùng) GDP và 5 nM (nồng độ phân tích cuối cùng) GST-SOS1 được trộn kết hợp trong dung dịch đệm phân tích trước khi sử dụng và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng.

Hỗn hợp hạt:

Các hạt nhận glutathione AlphaLISA và các hạt cho streptavidin AlphaScreen được trộn kết hợp trong dung dịch đệm phân tích ở nồng độ 10 μ g/mL (nồng độ phân tích cuối cùng) mỗi loại trước khi sử dụng và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng.

Quy trình phân tích thử nghiệm:

Hợp chất được pha loãng tới nồng độ khởi đầu cuối cùng là 100 μ M và được thử nghiệm hai lần. Các đĩa thử nghiệm (ARPs) được tạo ra sử dụng Access Labcyte Workstation với bộ định lượng âm Labcyte Echo 550 hoặc 555. Đối với hợp chất, nồng độ khởi đầu 100 μ M, 150 nL dung dịch chứa hợp chất được chuyển vào mỗi một giếng theo 11 nồng độ tiến hành hai lần với loạt nồng độ pha loãng 1:5.

Thử nghiệm được tiến hành sử dụng hệ rô-bốt tự động hoàn toàn trong phòng tối dưới 100 Lux. 10 μ L hỗn hợp KRAS::SOS1 GDP được bổ sung vào các cột 1-24 tới 150 nL dung dịch hợp chất (nồng độ pha loãng cuối cùng trong thử nghiệm là 1:100, nồng độ DMSO cuối cùng là 1%).

Sau thời gian ủ 30 phút, 5 μ L hỗn hợp hạt được bổ sung vào trong các cột 1-23. Các đĩa được duy trì ở nhiệt độ trong phòng trong tủ áp được làm tối. Sau thời gian ủ thêm 60 phút, tín hiệu được xác định sử dụng thiết bị đọc PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader sử dụng thông số kỹ thuật AlphaScreen từ PerkinElmer. Mỗi một đĩa chứa các đối chứng sau:

- hỗn hợp DMSO loãng + KRAS::SOS1 GDP + hỗn hợp hạt
- hỗn hợp DMSO loãng + KRAS::SOS1 GDP

Tính toán kết quả:

Các giá trị IC_{50} được tính toán và phân tích sử dụng mô hình logic 4 thông số.

Bảng về các hợp chất ví dụ được bộc lộ ở đây chứa các giá trị IC_{50} được xác định sử dụng thử nghiệm phân tích ở trên.

Các thử nghiệm tăng sinh tế bào

Các thử nghiệm tăng sinh tế bào được sử dụng để khảo sát về hiệu lực mà nhờ đó, hợp chất ức chế sự tăng sinh qua trung gian SOS1, sự sinh trưởng và sự chết tế bào theo chương trình của các dòng tế bào ung thư in vitro. Quá trình này chứng minh phương thức hoạt động phân tử của hợp chất. Các giá trị IC_{50} thấp là chỉ thị về hiệu lực cao của các hợp chất ức chế SOS1 trong thiết đặt thử nghiệm này. Cụ thể, quan sát thấy rằng, các hợp chất ức chế SOS1 thể hiện tác dụng ức chế mạnh lên sự tăng sinh của các dòng tế bào ung thư ở người chứa đột biến KRAS và không ức chế các dòng tế bào ung thư chứa đột biến BRAF V600E hoặc các dòng tế bào ung thư người kiểu hoang dại KRAS không

bị gây nghiệm. Quá trình này khẳng định phương thức hoạt động phân tử của hợp chất ức chế SOS1 dưới dạng hướng đích chọn lọc vào chức năng protein họ RAS phụ thuộc vào tế bào ung thư.

Các thử nghiệm tăng sinh tế bào được tiến hành trong các điều kiện thạch mềm độc lập nổi neo tám ba chiều (3D) với các dòng tế bào người sau:

NCI-H358: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với đột biến KRAS G12C;

PC-9: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với KRAS kiểu hoang dại và đột biến EGFR del 19;

NCI-H1792: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với đột biến KRAS G12C;

SW900: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với đột biến KRAS G12V;

A-549: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với đột biến KRAS G12S;

NCI-H2122: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với đột biến KRAS G12C;

NCI-H520: ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở người (NSCLC) với KRAS kiểu hoang dại; MIA PaCa-2: tế bào ung thư tụy ở người (PAC) với đột biến KRAS G12C;

DLD-1: ung thư đại tràng ở người với đột biến KRAS G13D;

A-375: ung thư u hắc tố ở người với KRAS kiểu hoang dại trừ đột biến BRAFV600E, loại này được sử dụng làm dòng tế bào không đáp ứng sau điều trị bằng hợp chất ức chế SOS1;

Tất cả các dòng tế bào trừ PC-9 có thể được mua từ American Typ Culture Collection (ATCC). PC-9 có thể được mua từ European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC).

Vật liệu được sử dụng:

Các đĩa liên kết thấp 96 giếng Ultra từ Corning (CLS2474-24EA);

40 mL dịch lỏng gel agarosa 4% 1 x từ Gibco (18300-012);

Môi trường RPMI-1640 (ATCC® 30-2001™);

Leibovitz's L-15 (Gibco, Cat# 11415);

F-12K (ATCC, Catalog No. 30-2004);

DMEM (Lonza BE12-604F); huyết thanh thai bò (FBS) từ HyClone (SH30071.03);

Xanh Alamar từ Invitrogen (DAL1100CSTM1)

Nuôi cấy tế bào

Tế bào NCI-H358 (ATCC HTB-182), tế bào DLD-1 (ATCC CCL-221), tế bào NCI-H520 (ATCC HTB-182), tế bào PC-9 (ECACC 90071810), tế bào NCI-H1792 (ATCC CRL-5895) và tế bào NCI-H2122 (ATCC CRL-5985) được sinh trưởng trong các bình nuôi cấy tế bào (175 cm²) sử dụng môi trường RPMI. Tế bào SW900 (ATCC HTB-59) được sinh trưởng trong môi trường Leibovitz's L-15, tế bào A-549 (ATCC CCL-185) được sinh trưởng trong môi trường F12K, tế bào MIA PaCa-2 (ATCC CRL-1420) và A-375 (ATCC-CRL-1619) được sinh trưởng trong môi trường DMEM. Môi trường nuôi cấy tế bào đối với tất cả các dòng tế bào liệt kê được bổ sung bằng 10% FBS. Môi trường nuôi cấy được ủ ở 37°C và 5% CO₂ trong môi trường ẩm, với sự thay đổi môi trường hoặc nuôi cấy thứ cấp được tiến hành 2-3 lần mỗi tuần. Tế bào SW900 được nuôi cấy không cần bổ sung CO₂.

Các điều kiện thử nghiệm:

Việc thiết lập thử nghiệm bao gồm các lớp sau:

- Lớp đáy gồm 90 µL môi trường bao gồm agarosa 1,2%
- Lớp tế bào gồm 60 µL môi trường bao gồm agarosa 0,3%
- Lớp trên cùng gồm 30 µL môi trường bao gồm hợp chất thử nghiệm (không có agarosa)

Để điều chế lớp đáy, agarosa 4% (gia nhiệt bằng vi sóng) được kết hợp với môi trường nuôi cấy (bao gồm FBS 2% cho tất cả các dòng tế bào trừ SW900, đối với SW900, FCS 10% được sử dụng để đạt được sự sinh trưởng tế bào) tới nồng độ pha loãng cuối cùng là agarosa 1,2% trong môi trường. Mỗi một giếng được nạp bằng 90 µL huyền phù

lớp đáy và được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đối với lớp tế bào, tế bào được xử lý bằng trypsin, được đếm và cấy trong 60 μL môi trường nuôi cấy (FBS 2%) bao gồm agarosa 0,3% (1500 tế bào mỗi giếng). Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, các đĩa được ủ qua đêm ở 37°C và 5% CO_2 trong môi trường ẩm. Ngày tiếp theo, hợp chất (30 μL các dung dịch pha loãng hàng loạt) được bổ sung theo ba loạt. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm nằm trong khoảng giữa 10 micromol và 0,13 nanomol tối thiểu. Hợp chất (nguyên liệu gốc: 10 mM trong 100% DMSO) được pha loãng trong môi trường. Tế bào được ủ ở 37°C và 5% CO_2 trong môi trường ẩm trong 14 ngày.

Phát hiện:

20 μL /giếng của huyền phù xanh Alamar được bổ sung cho mỗi giếng và được ủ 4-24 giờ trong tủ ủ. Cường độ huỳnh quang được xác định sử dụng dụng cụ đọc huỳnh quang (2030 VICTOR X5, Perkin Elmer). Bước sóng kích thích là 544/15 nm, bước sóng phát là 590 nm. Trong liệu pháp đơn trị liệu, dữ liệu được làm thích hợp bằng cách tính toán lặp lại sử dụng chương trình phân tích đường cong xích ma (GraphPAD Prism) với độ dốc thay đổi để xác định các giá trị IC_{50} .

Thử nghiệm phân tích ERK phosphoryl hóa

Các thử nghiệm phân tích ERK phosphoryl hóa được sử dụng để khảo sát hiệu lực mà nhà đố, hợp chất ức chế sự truyền tín hiệu qua trung gian SOS1 ở dòng tế bào ung thư người chứa đột biến KRAS in vitro. Quá trình này chứng minh phương thức hoạt động phân tử của hợp chất bằng cách can thiệp bằng dòng thác truyền tín hiệu protein họ RAS. Các giá trị IC_{50} thấp là chỉ thị về hiệu lực cao của các hợp chất ức chế SOS1 trong thiết đặt thử nghiệm này. Quan sát thấy rằng, hợp chất ức chế SOS1 thể hiện tác dụng ức chế trên quá trình ERK phosphoryl hóa ở dòng tế bào ung thư người chứa đột biến KRAS, do đó khẳng định phương thức hoạt động phân tử của hợp chất ức chế SOS1 lên sự truyền tín hiệu protein họ RAS.

Các thử nghiệm ERK phosphoryl hóa được tiến hành sử dụng các dòng tế bào người sau:

DLD-1 (ATCC CCL-221): ung thư đại tràng ở người với đột biến KRAS G13D;

Vật liệu được sử dụng:

Môi trường RPMI-1640 (ATCC® 30-2001™)

Huyết thanh thai bò (FBS) từ HyClone (SH30071,03)

Các axit amin không thiết yếu từ Thermo Fischer Scientific (11140035)

Pyruvat từ Thermo Fischer Scientific (11360039)

Glutamax từ Thermo Fischer Scientific (35050061)

Các đĩa 384 từ Greiner Bio-One (781182)

Proxiplate™ 384 từ PerkinElmer Inc. (6008280)

Bộ kit thử nghiệm AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (ALSU-PERK-A500)

EGF từ Sigma (E4127)

Hỗn hợp nhận: Hạt tiếp nhận protein A từ PerkinElmer (6760137M)

Hỗn hợp cho: Hạt cho phủ Streptavidin AlphaScreen từ PerkinElmer (6760002)

Trametinib

Staurosporine từ Sigma Aldrich (S6942)

Thiết lập thử nghiệm:

Tế bào DLD-1 (ATCC CCL-221) được cấy với mật độ 50000 tế bào mỗi giếng trong 60 µL RPMI có FBS 10%, các axit amin không thiết yếu, pyruvat và glutamax trong các đĩa Greiner TC 384. Tế bào được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, được ủ qua đêm trong tủ ủ ở 37°C và 5% CO₂ trong môi trường ẩm. 60 nL dung dịch hợp chất (10 mM dung dịch gốc DMSO) sau đó được bổ sung sử dụng thiết bị Labcyte Echo 550. Sau khi ủ 1 giờ trong tủ ủ nêu trên, 3 µL yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGF, nồng độ cuối là 50 ng/mL) được bổ sung. 10 phút sau, môi trường được loại bỏ và tế bào được phân giải bằng cách bổ sung 20 µL dung dịch đệm phân giải hòa loãng 1,6 lần từ bộ kit AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) có các chất ức chế proteaza được bổ sung, 100 nM trametinib + 100 nM staurosporine. Sau khi ủ 20 phút ở nhiệt độ trong phòng cùng với lắc, 6 µL của mỗi một mẫu dịch dung giải được chuyển sang đĩa Proxiplate 384 giếng và được phân tích về pERK (Thr202/Tyr204) bằng bộ kit phân tích AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204). 3 µL hỗn hợp nhận và 3 µL hỗn

hợp cho được bổ sung trong điều kiện ánh sáng dịu và được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối, trước khi tín hiệu được xác định trên thiết bị đọc đĩa Perkin Elmer Envision sử dụng các thiết lập 384 AlphaScreen đối với các proxiplat. Dữ liệu được làm thích hợp bằng cách tính toán lặp lại với độ dốc thay đổi. Độ dốc đường cong xích ma được làm thích hợp sử dụng đường cong thích hợp ngầm định để xác định các giá trị IC₅₀.

Bảng 25 thể hiện dữ liệu thu được bằng thử nghiệm được bộc lộ đối với các hợp chất (I) lựa chọn theo sáng chế.

Bảng 25:

Số	pERK [nM]
I-21	113
I-23	111
I-37	61
I-38	33
I-39	62
I-45	47
I-49	81
I-52	96
I-53	74
I-57	63
I-58	89

Số	pERK [nM]
I-59	113
I-61	95
I-73	88
I-87	100
I-97	81
I-101	79
I-102	67
I-103	70
I-104	87
I-106	113
I-108	77

Số	pERK [nM]
I-119	70
I-121	93
I-123	118
I-124	85
I-126	51
I-130	38
I-156	57
I-157	104
I-171	93
I-176	120
I-177	91

Thử nghiệm về độ ổn định chuyển hóa (tiểu thể):

Sự thoái biến chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở 37°C với các tiểu thể gan chung (chuột nhắt (MLM), chuột (RLM) hoặc người (HLM)). Thể tích ủ sau cùng 74 μL mỗi một thời điểm chứa dung dịch đệm TRIS (pH 7,5; 0,1 M), magie clorua (6,5 mM), protein tiểu thể (0,5 mg/mL đối với các mẫu ở chuột nhắt/chuột, 1 mg/mL đối với các mẫu ở người) và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cuối cùng là 1 μM . Tiếp sau thời gian ủ sơ bộ ngắn ở 37°C, các phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung 8 μL beta-nicotinamid adenin dinucleotit phosphat, dạng khử (NADPH, 10 mM) và được hoàn thành bằng cách chuyển một lượng phân ước vào trong dung môi sau các thời điểm khác nhau. Ngoài ra, sự phân hủy không phụ thuộc NADPH được giám sát trong các phản ứng không có NADPH, được hoàn thành ở thời điểm cuối cùng bằng cách bổ sung axetonitril. Các phản ứng làm dừng được tạo liên kết bằng cách ly tâm (1811 g, 5 phút). Lượng phân ước của lớp nổi trên bề mặt được thử nghiệm bằng phương pháp LC-MS/MS về lượng hợp chất gốc.

Hệ số thanh thải nội tại in vitro ($CL_{\text{int, in vitro}}$) được tính toán từ tiến trình thời gian biến mất của thuốc thử nghiệm trong quá trình ủ tiểu thể. Mỗi một đồ thị được làm thích hợp với hằng số tốc độ loại trừ cấp một dưới dạng $C(t) = C_0 \cdot \exp(-k_e \cdot t)$, trong đó $C(t)$ và C_0 là nồng độ của thuốc thử nghiệm không thay đổi tại thời gian ủ t và tại thời điểm trước khi ủ và k_e là hằng số tốc độ biến mất của thuốc không thay đổi. Sau đó, các giá trị $CL_{\text{int, in vitro}}$ ($\mu\text{L phút}^{-1} \cdot \text{lượng protein}$) được chuyển đổi thành $CL_{\text{int, in vitro}}$ ($\text{mL phút}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) đối với toàn bộ cơ thể. Dữ liệu $CL_{\text{int, in vitro}}$ được gia tăng nhờ sử dụng các thông số sinh lý. Để so sánh ngang giữa các loài tốt hơn, hệ số thanh thải dự tính được biểu diễn ở dạng phần trăm của lưu lượng máu qua gan [% QH] ở các loài riêng biệt. Nói chung, độ ổn định cao (tương ứng với % QH thấp) của hợp chất giữa các loài là mong muốn.

Bảng 26 thể hiện dữ liệu về độ ổn định chuyển hóa thu được bằng thử nghiệm được bộc lộ đối với tập hợp hợp chất (I) lựa chọn theo sáng chế.

Bảng 26:

Số	MLM [%QH]	RLM [%QH]	HLM [%QH]
I-3	51	<23	<24

Số	MLM [%QH]	RLM [%QH]	HLM [%QH]
I-4	46	<23	<24
I-10	41	40	<24
I-13	<24	52	<24
I-14	26	56	27
I-25	<24	<23	<24
I-27	88	<23	<24
I-47	<24	29	24
I-50	<24	<23	<24
I-51	<24	49	<24
I-54	55	<23	<24
I-69	<24	40	<24
I-71	<24	<23	<24
I-78	<24	<23	<24
I-80	50	<23	<24
I-81	64	<23	<24
I-83	<24	42	<24
I-84	<24	29	<24
I-85	55	<23	24
I-86	33	<23	<24

Số	MLM [%QH]	RLM [%QH]	HLM [%QH]
I-88	<24	<23	24
I-90	<24	<23	<24
I-96	30	<23	<24
I-97	<24	<23	<24
I-98	<24	<23	<24
I-101	59	<23	36
I-128	<24	<23	29
I-161	44	<23	31
I-165	54	<23	<24
I-166	48	38	24
I-169	64	44	<24
I-170	51	37	<24
I-172	53	<23	<24

Sự ức chế phụ thuộc thời gian của thử nghiệm CYP3A4 (TDI 3A4):

Sự ức chế phụ thuộc thời gian đối với CYP3A4 được thử nghiệm trong các tiểu thể gan người (0,02 mg/mL) với midazolam (15 μ M) làm chất nền. Các hợp chất thử nghiệm được ủ sơ bộ với sự có mặt của NADPH cùng với các tiểu thể gan người (0,2 mg/mL) ở nồng độ 25 μ M trong thời gian 0 phút và 30 phút. Sau khi ủ sơ bộ, hỗn hợp ủ được pha loãng 1:10 và chất nền midazolam được bổ sung trong thời gian ủ chính (15 phút). Phản ủ chính được làm dừng bằng axetonitril và sự hình thành hydroxy-midazolam được định lượng thông qua phương pháp LC/MS-MS. Sự hình thành hydroxy-midazolam

từ phần ủ chính 30 phút so với sự hình thành từ phần ủ sơ bộ 0 phút được sử dụng làm dữ liệu đọc. Các giá trị nhỏ hơn 100% nghĩa là, chất nền midazolam được chuyển hóa ở mức thấp hơn trong thời gian ủ sơ bộ 30 phút so với ủ sơ bộ 0 phút. Nói chung, các tác dụng thấp trong thời gian ủ sơ bộ 30 phút là mong muốn (tương ứng với các giá trị sát với 100%)

Bảng 27 thể hiện dữ liệu thu được bằng thử nghiệm được bộc lộ đối với các hợp chất (I) lựa chọn theo sáng chế.

Bảng 27:

Số	TDI 3A4 [%]
I-20	93
I-22	87
I-25	90
I-49	92
I-50	82
I-53	84
I-54	84
I-57	87

Số	TDI 3A4 [%]
I-75	86
I-80	86
I-81	85
I-87	81
I-89	83
I-98	85
I-123	87
I-125	93

Số	TDI 3A4 [%]
I-126	88
I-127	97
I-128	98
I-163	82
I-166	87
I-169	84
I-170	82
I-173	84

Xác định các khả năng không chủ đích

Có các mục tiêu xác định (44) mà được xem là có liên quan rõ ràng với các phản ứng bất lợi của thuốc in vivo khi tham khảo trong tài liệu công bố Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling, Nature Review Drug Discovery 11, 909-922 (December 2012). Tài liệu này là nỗ lực hợp tác giữa các nhóm được lý an toàn của các công ty dược lớn nhằm mục đích thiết lập nhóm các thử nghiệm

được lý in vitro chính yếu. Eurofins Cerep (France) đưa ra thị trường phép đo về SafetyScreen44™ Panel (bao gồm cả các khả năng không chủ đích này) đối với bước thứ nhất hợp lý trong các đánh giá an toàn sơ bộ. Các hợp chất (I) theo sáng chế có thể được thử nghiệm dựa vào nhóm này để khảo sát về khả năng không chủ đích.

Sử dụng trong trị liệu

Nhờ các đặc tính sinh học của chúng, các hợp chất theo sáng chế, chất hồ biến, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hỗn hợp của các chất nêu trên và muối của tất cả các dạng nêu trên có thể thích hợp trong điều trị bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường như ung thư.

Ví dụ, các bệnh ung thư, khối u và các bệnh tăng sinh khác sau đây có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh này:

Các bệnh ung thư/khối u/ung thư biểu mô ở đầu và cổ: ví dụ, các khối u/ung thư biểu mô/ung thư ở khoang mũi, các xoang cạnh mũi, mũi họng, khoang miệng (bao gồm môi, lợi, nướu răng, tam giác sau hàm, sàn miệng, lưỡi, vòm miệng cứng, niêm mạc má), miệng hầu (bao gồm cả đáy lưỡi, amidan, trụ amidan, vòm miệng mềm, hố amidan, thành hầu), tai giữa, thanh quản (bao gồm phần trên thanh môn, phần thanh môn, phần dưới thanh môn, dây thanh âm), hạ hầu, tuyến nước bọt (bao gồm cả các tuyến nước bọt phụ);

ung thư/khối u/ung thư biểu mô ở phổi: ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào hình thoi, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào tuyến, ung thư biểu mô tế bào sáng, phế quản-phế nang), ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) (ung thư tế bào yền mạch, ung thư tế bào vừa, ung thư tế bào yền mạch kết hợp);

khối u tân tạo ở vùng trung thất: ví dụ, các khối u thần kinh (bao gồm u xơ thần kinh, u bao Schwan, bướu Schwan ác tính, sarcom thần kinh, u hạch nguyên bào thần kinh, u hạch thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u tế bào ưa crom, u cận hạch), các khối u tế bào mầm (bao gồm u tinh bào, u quái, u không phải tinh bào), u tuyến ức (bao gồm u tuyến ức, u mỡ tuyến ức, ung thư biểu mô tuyến ức, carcinoit tuyến ức), u trung mô (bao gồm u xơ, sarcom xơ, u mỡ, sarcom mỡ, u niêm, u trung biểu mô, u cơ trơn, sarcom cơ trơn, sarcom cơ vân, u hạt vàng, u trung mô, u mạch, u nội mô mạch máu, u tế bào

quanh mao mạch, u bạch huyết, u tế bào quanh mạch bạch huyết, u cơ trơn mạch bạch huyết);

ung thư/khối u/ung thư biểu mô ở đường dạ dày - ruột (GI): ví dụ, khối u/ung thư biểu mô/ ung thư ở thực quản, dạ dày (ung thư dạ dày), tụy, hệ gan mật (bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), ví dụ, HCC ở trẻ em, HCC dạng xơ dẹt, HCC kết hợp, HCC tế bào hình thoi, HCC tế bào sáng, HCC tế bào khổng lồ, HCC cacxinosarcom, HCC xơ cứng; u nguyên bào gan; ung thư đường mật; ung thư biểu mô tế bào đường mật; ung thư biểu mô tuyến dạng nang ở gan; sarcom mạch máu, u nội mô mạch máu, sarcom cơ trơn, bướu Schwan ác tính, sarcom xơ, u Klatzkin), túi mật, ống dẫn mật ngoài gan, ruột non (bao gồm tá tràng, hồi tràng, hồi tràng), ruột già (bao gồm manh tràng, đại tràng, trực tràng, hậu môn; ung thư đại trực tràng, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST)), hệ sinh dục tiết niệu (bao gồm thận, ví dụ, bể thận, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), u nguyên bào thận (khối u Wilms), ung thư tế bào thận, khối u Grawitz; niệu quản; bàng quang, ví dụ, ung thư ống niệu - rốn, ung thư đường tiết niệu; niệu đạo, ví dụ, đoạn xa, hành - niệu đạo màng, tiền liệt tuyến; tuyến tiền liệt (phụ thuộc androgen, không phụ thuộc androgen, kháng cắt tinh hoàn, không phụ thuộc hormone, kháng hormone), dương vật);

ung thư/khối u/ung thư biểu mô tinh hoàn: ví dụ, u tinh bào, u không phải tinh bào,

Ung thư/khối u/ung thư biểu mô phụ khoa: ví dụ, khối u/ung thư biểu mô/ung thư ở buồng trứng, vòi trứng, phúc mạc, cổ tử cung, âm hộ, âm đạo, thân tử cung (bao gồm cả nội mạc tử cung, đáy tử cung);

ung thư/khối u/ung thư biểu mô ở vú: ví dụ, ung thư biểu mô vú (xâm lấn ống tuyến, dạng keo, xâm nhập thùy, ống, nang dạng tuyến, nhú, tủy, nhày), ung thư vú thụ thể hormone dương tính (ung thư vú thụ thể estrogen dương tính, ung thư vú thụ thể progesterone dương tính), ung thư vú Her2 dương tính, ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh Paget ở vú;

ung thư/khối u/ung thư biểu mô ở hệ nội tiết: ví dụ, khối u/ung thư biểu mô/ung thư các tuyến nội tiết, tuyến giáp (khối u/ung thư biểu mô tuyến giáp; nhú, nang, thoái biến, tủy), tuyến cận giáp (khối u/ung thư biểu mô tuyến cận giáp), vỏ tuyến thượng thận

(khối u/ung thư vỏ tuyến thượng thận), tuyến yên (bao gồm u tuyến yên tiết prolactin, u sọ hầu), tuyến ức, tuyến thượng thận, tuyến tụy, thân cảnh, khối u tế bào tiểu đảo tụy, phó hạch, khối u nội tiết tụy (PET; PET không chức năng, khối u tiết PP, khối u tiết gastrin, khối u tiết insulin, khối u tiết VIP, khối u tiết glucagon, khối u tiết somatostatin, khối u tiết GRF, khối u tiết ACTH), khối u cacxinoit;

các sarcom của mô mềm: ví dụ, sarcom xơ, u mô bào xơ, sarcom mỡ, sarcom cơ trơn, sarcom cơ vân, sarcom mạch máu, lymphosarcom mạch máu, sarcoma Kaposi, u cuộn mạch, u tế bào quanh mao mạch, sarcom bao hoạt dịch, u tế bào khổng lồ của bao gân, u xơ đơn độc của màng phổi và màng bụng, u trung biểu mô lan tỏa, u vỏ bao dây thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST), u tế bào hạt, sarcom tế bào sáng, khối u schwan tế bào hắc tố, sarcom đám rối thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u hạch nguyên bào thần kinh, u biểu mô thần kinh, sarcom Ewing ngoài xương, u cận hạch, sarcom sụn ngoài xương, sarcom xương ngoài xương, u trung mô, sarcom nang mềm, sarcom dạng biểu mô, u hình que điển hình ngoài thận, khối u tế bào nhỏ tạo sợi dính;

các sarcom ở xương: ví dụ, u tủy, sarcom tế bào lưới, sarcom sụn (bao gồm trung tâm, ngoại biên, tế bào sáng, sarcom sụn trung mô), sarcom xương (bao gồm mặt ngoài màng xương, màng xương, thể bề mặt độ ác cao, tế bào nhỏ, sarcom xương do chiếu xạ, sarcom Paget), khối u Ewing, u tế bào khổng lồ ác tính, u nguyên bào tạo men, u mô bào (xơ), sarcom xơ, u nguyên sống, sarcom tế bào tròn nhỏ, u nội mô mạch máu, u tế bào quanh mao mạch, u sụn xương, u xương dạng xương, u nguyên bào xương, u hạt ái toan, u nguyên bào sụn;

u trung biểu mô: ví dụ, u trung biểu mô màng phổi, u trung biểu mô màng bụng;

các ung thư da: ví dụ, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u hắc tố (bao gồm u hắc tố da, u hắc tố lan trên bề mặt, u hắc tố ác tính tại chỗ, u ác tính đốm, dạng nốt, u hắc tố trong ổ mắt), dày sừng quang hóa, ung thư mi mắt;

khối u tân tạo thuộc hệ thần kinh trung ương và não bộ: ví dụ, u tế bào hình sao (não, tiểu não, lan tỏa, sợi, bất thực sản, dạng lông, nguyên sinh, dạng tế bào phình to), u nguyên bào thần kinh đệm, u thần kinh đệm, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào hình sao ít nhánh, u màng não thất, u tế bào mầm, khối u đám rối mạch máu, u nguyên bào

tủy, u màng não, u bao dây thần kinh, u nguyên bào mạch máu não, u mạch, u tế bào quanh mao mạch, u thần kinh, u hạch thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc, u rễ thần kinh (ví dụ, thính giác), khối u cột sống;

u lympho và bệnh bạch cầu: ví dụ, u lympho không Hodgkin tế bào B (NHL) (bao gồm u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL), u lympho dạng lympho tương bào (LPL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho nang (FL), u lympho tế bào lớn lan tỏa (DLCL), u lympho Burkitt (BL)), u lympho không Hodgkin tế bào T (bao gồm u lympho tế bào lớn thoái biến (ALCL), u lympho/bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành (ATLL), u lympho tế bào T ở da (CTCL), u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL)), u lympho tế bào T nguyên bào lympho (T-LBL), u lympho tế bào T trưởng thành, u lympho tế bào B nguyên bào lympho (B-LBL), u tế bào miễn dịch, bệnh bạch cầu lympho tế bào B mãn tính (B-CLL), bệnh bạch cầu lympho bào tế bào T mãn tính (T-CLL) u lympho lympho bào nhỏ tế bào B (B-SLL), u lympho tế bào T ở da (CTLC), u lympho hệ thần kinh trung ương tiên phát (PCNSL), u nguyên bào miễn dịch, bệnh Hodgkin (HD) (bao gồm HD trội lympho bào thể nốt (NLPHD), HD thể xơ nốt (NSHD), HD thể tế bào hỗn hợp (MCHD), HD kinh điển giàu tủy bào, HD thể ít lympho bào (LDHD)), bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn (LGL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML), bệnh bạch cầu lympho/nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu thể lympho mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tế bào tiền lympho (PLL), bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu dòng tủy/thể tủy mãn tính (CML), u tủy, u tương bào, đa u tủy (MM), u tương bào, hội chứng loạn sinh tủy (MDS), bệnh bạch cầu tủy đơn bào mãn tính (CMML);

các ung thư ở vị trí tiên phát chưa biết (CUP);

Tất cả các ung thư/khối u/ung thư biểu mô nêu trên mà được đặc trưng bởi vị trí/nguyên ủy đặc trưng của chúng trong cơ thể được dự định bao gồm cả khối u tiên phát và khối u di căn xuất phát từ chúng.

Tất cả các ung thư/khối u/ung thư biểu mô nêu trên có thể được phân biệt thêm bằng sự phân loại mô bệnh học của chúng:

Các ung thư biểu mô, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) (ung thư biểu mô tại chỗ, xâm lấn bề mặt, ung thư biểu mô mụn cóc, sarcom giả, không biệt hóa, tế bào

chuyển tiếp, biểu mô lympho), ung thư biểu mô tuyến (AC) (biệt hóa rõ ràng, nhày, nhú, tế bào khổng lồ thay đổi hình dạng, dạng ống, tế bào nhỏ, tế bào nhẫn, tế bào hình thoi, tế bào sáng, tế bào yếm mạch, dạng keo, vảy tuyến, biểu bì nhày, nang dạng tuyến), ung thư nang tuyến nhày, ung thư biểu mô tế bào nang, ung thư biểu mô tế bào nang tuyến, ung thư biểu mô tế bào nhỏ, khối u thần kinh nội tiết (ung thư biểu mô tế bào nhỏ, u cận hạch, carcinoit); ung thư biểu mô tế bào hạt;

Các ung thư không thuộc biểu mô, ví dụ, các sarcom (sarcom xơ, sarcom sụn, sarcom cơ vân, sarcom cơ trơn, sarcom mạch máu, sarcom tế bào khổng lồ, sarcom bạch huyết, u mô bào xơ, sarcom mỡ, sarcom mạch máu, sarcom mạch bạch huyết, sarcom thần kinh xơ), u lympho, u hắc tố, các khối u tế bào mầm, khối u máu tân tạo, ung thư biểu mô hỗn hợp và không biệt hóa;

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phác đồ trị liệu theo ngữ cảnh điều trị hàng thứ nhất, hàng thứ hai, hoặc hàng tiếp theo bất kỳ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phòng ngừa, điều trị ngắn hạn hoặc dài hạn đối với các bệnh nêu trên, tùy ý còn kết hợp với xạ trị và/hoặc phẫu thuật.

Đương nhiên, các phác đồ nêu trên còn bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong các phương pháp điều trị khác nhau đối với các bệnh nêu trên bằng cách dùng liều lượng có tác dụng điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, cũng như việc sử dụng các hợp chất này trong sản xuất thuốc để điều trị các bệnh nêu trên, cũng như được phẩm bao gồm các hợp chất theo sáng chế này, cũng như việc điều chế và/hoặc sản xuất thuốc bao gồm các hợp chất theo sáng chế này, và đối tượng tương tự.

Các kết hợp với các hoạt chất khác

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng chính nó hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác như các hợp chất mới hoặc hợp chất tiêu chuẩn chăm sóc, ví dụ như chất ức chế tăng sinh tế bào, các chất chống tạo mạch, các steroid hoặc chất điều biến miễn dịch/chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và chất tương tự.

Các dược chất mà có thể được dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, bao gồm, không chỉ giới hạn bởi, hormone, chất tương tự hormone và kháng hormone (ví dụ, tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol axetat, flutamide, nilutamide,

bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone axetat, finasteride, buserelin axetat, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone, octreotide), chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole, exemestane, atamestane), các chất chủ vận và đối kháng LHRH (ví dụ, goserelin axetat, luprolide), chất ức chế các yếu tố tăng trưởng và/hoặc các thụ thể tương ứng của chúng (các yếu tố tăng trưởng ví dụ như yếu tố tăng trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF), yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF), các yếu tố tăng trưởng giống insuline (IGF), yếu tố tăng trưởng biểu bì người (HER, ví dụ, HER2, HER3, HER4) và yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF) và/hoặc các thụ thể tương ứng của chúng), chất ức chế là, ví dụ các kháng thể (kháng) yếu tố tăng trưởng, các kháng thể (kháng) thụ thể yếu tố tăng trưởng và chất ức chế tyrosin kinaza, như ví dụ cetuximab, gefitinib, afatinib, nintedanib, imatinib, lapatinib, bosutinib, bevacizumab và trastuzumab); các chất chống chuyển hóa (ví dụ, các kháng folat như methotrexate, raltitrexed, các chất tương tự pyrimidin như 5-flouracil (5-FU), các chất tương tự ribonucleosit và deoxyribonucleosit, các chất tương tự capecitabine và gemcitabine, purine và adenosine như mercaptopurine, thioguanin, cladribine và pentostatin, cytarabine (ara C), fludarabine); các kháng sinh chống khối u (ví dụ, anthracyclin như doxorubicin, doxil (doxorubicin hydroclorua thể liposom được PEG hóa, myocet (doxorubicin thể liposom không được PEG hóa), daunorubicin, epirubicin và idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); dẫn xuất platin (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); các tác nhân alkyl hóa (ví dụ, estramustin, meclorethamine, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazin, xyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide, các nitrosoure như ví dụ carmustin và lomustin, thiotepa); các tác nhân chống phân bào nguyên nhiễm (ví dụ, alkaloit Vinca ví dụ như vinblastine, vindesin, vinorelbin và vincristine; và các taxan như paclitaxel, docetaxel); tạo mạch chất ức chế (ví dụ, tasquinimod), chất ức chế tubuline; chất ức chế tổng hợp ADN, chất ức chế PARP, chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, epipodophyllotoxin như ví dụ etoposide và etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantrone), chất ức chế serin/treonin kinaza (ví dụ, chất ức chế PDK 1, chất ức chế Raf, chất ức chế A-Raf, chất ức chế B-Raf, chất ức chế C-Raf, chất ức chế mTOR, chất ức chế mTORC1/2, chất ức chế PI3K, chất ức chế PI3K α , chất ức chế kép mTOR/PI3K, chất ức chế STK 33, chất ức

chế AKT, chất ức chế PLK 1, chất ức chế CDK, chất ức chế Aurora kinaza), chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, chất ức chế PTK2/FAK), chất ức chế sự tương tác protein protein (ví dụ, chất kích hoạt IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), chất ức chế MEK, chất ức chế ERK, chất ức chế FLT3, chất ức chế BRD4, chất ức chế IGF-1R, chất chủ vận TRAILR2, chất ức chế Bcl-xL, chất ức chế Bcl-2, chất ức chế Bcl-2/Bcl-xL, chất ức chế thụ thể ErbB, chất ức chế BCR-ABL, chất ức chế ABL, chất ức chế Src, chất tương tự rapamycin (ví dụ, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus), chất ức chế tổng hợp androgen, chất ức chế thụ thể androgen, chất ức chế DNMT, chất ức chế HDAC, chất ức chế ANG1/2, chất ức chế CYP17, được phẩm phóng xạ, chất ức chế proteasome, các tác nhân trị liệu miễn dịch như chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, các globulin miễn dịch/phân tử gắn kết CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3 và TIM3, ví dụ như ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab), các chất tăng cường gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) (ví dụ, kháng thể kháng CD33, kháng thể kháng CD37, kháng thể kháng CD20), các chất gắn kết tế bào T (ví dụ, chất gắn kết tế bào T chuyên biệt kép (BiTEs[®]) ví dụ như CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19), PSMA x CD3), các vaccin khối u và các tác nhân hóa trị liệu khác nhau như amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon, interferon alpha, leucovorin, procarbazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate và porfimer.

Khi hai hoặc nhiều chất hoặc các nguyên tắc cần được sử dụng như một phần của phác đồ điều trị kết hợp, chúng có thể được dùng thông qua cùng đường dùng hoặc thông qua các đường dùng khác nhau, cơ bản tại cùng thời điểm (tức là, cùng lúc, đồng thời) hoặc tại các thời điểm khác nhau (ví dụ, liên tục, lần lượt, xen kẽ, liên tiếp hoặc theo phác đồ thay thế bất kỳ khác).

Khi các chất hoặc các nguyên tắc cần được dùng đồng thời thông qua cùng đường dùng, chúng có thể được dùng dưới dạng các dược phẩm phối chế hoặc dược phẩm khác nhau hoặc là một phần của dược phẩm phối chế hoặc dược phẩm kết hợp. Tương tự, khi hai hoặc nhiều hoạt chất hoặc nguyên tắc được sử dụng là một phần của chế độ điều trị kết hợp, mỗi chất hoặc nguyên tắc có thể được dùng với cùng lượng và theo cùng chế độ như được sử dụng khi chính hợp chất hoặc nguyên tắc được sử dụng, và sự sử dụng kết hợp như vậy có thể hoặc không thể dẫn đến tác dụng hiệp đồng. Tuy nhiên, khi sự sử

dụng kết hợp hai hoặc nhiều hoạt chất hoặc nguyên tắc dẫn đến hiệu quả hiệp đồng, thì việc sử dụng này cũng có thể làm giảm lượng của một, nhiều hoặc tất cả các chất hoặc nguyên tắc được sử dụng, trong khi vẫn đạt được tác dụng điều trị mong muốn. Điều này có thể, ví dụ, hữu dụng để tránh, hạn chế hoặc làm giảm tác dụng phụ không mong muốn bất kỳ mà liên quan đến việc dùng một hoặc nhiều chất hoặc nguyên tắc khi chúng được sử dụng với lượng thông thường của chúng, trong khi vẫn đạt được hiệu quả dược lý hoặc điều trị mong muốn.

Đương nhiên, phần mô tả ở trên bao gồm cả dạng bào chế và phương pháp bào chế, hợp chất theo sáng chế để sử dụng kết hợp với các thành phần kết hợp nêu trên. Cũng được bao gồm là dạng bào chế và phương pháp bào chế, các thành phần kết hợp nêu trên để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các bộ kit bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần khác được chọn từ nhóm gồm các thuốc khác được sử dụng để điều trị các bệnh và rối loạn như được mô tả ở trên, và các thiết bị như được mô tả dưới đây.

Chế phẩm phối chế

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng hợp chất theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ viên nén, viên tròn, viên nang, viên đạn đặt, viên ngậm, viên ngậm dẹt, dung dịch – đặc biệt là dung dịch tiêm (dưới da, tĩnh mạch, trong cơ) và dung dịch truyền (dạng tiêm truyền) – còn ngọt, xi-rô, dạng túi, nhũ tương, dạng bột xông hít hoặc phân tán. Hàm lượng của (các) hợp chất có hoạt tính được nên nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, tốt hơn từ 0,5 đến 50% khối lượng của toàn bộ chế phẩm, tức là, với lượng đủ để đạt được phạm vi liều lượng mô tả cụ thể dưới đây. Nếu cần, liều lượng đã định có thể được dùng vài lần trong một ngày.

Viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn kết hợp (các) hoạt chất theo sáng chế với các tá dược đã biết, ví dụ chất pha loãng trợ, chất mang, chất gây rã, chất phụ trợ, chất hoạt diện, chất kết dính và/hoặc chất làm trơn. Viên nén cũng có thể bao gồm nhiều lớp.

Do đó, viên nén bọc có thể được điều chế bằng cách bọc các lõi được tạo ra theo

cách tương tự như viên nén, bằng các chất thông thường được sử dụng để bọc viên nén, ví dụ colidon hoặc senlac, gôm arabic, bột talc, titan dioxit hoặc đường. Để đạt được sự giải phóng chậm hoặc ngăn chặn khả năng không tương hợp, lõi cũng có thể bao gồm nhiều lớp. Tương tự, lớp bọc viên nén có thể bao gồm nhiều lớp để đạt được sự giải phóng chậm, có thể sử dụng các tá dược nêu trên đối với viên nén.

Xi-rô hoặc cốm ngọt chứa hoạt chất hoặc hỗn hợp của chúng theo sáng chế có thể chứa thêm chất tạo ngọt như sacarin, xyclamat, glyxerol hoặc đường và chất điều vị, ví dụ, chất điều vị như vanillin hoặc chiết xuất cam. Chúng cũng có thể chứa các chất phụ gia hoặc chất làm đặc huyền phù như natri cacboxymetyl xenluloza, chất tạo ẩm ví dụ như sản phẩm ngưng của các rượu béo với etylen oxit, hoặc chất bảo quản như p-hydroxybenzoat.

Các dung dịch tiêm và truyền được bào chế theo cách thông thường, ví dụ, với việc bổ sung các chất đẳng trương, chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc chất làm ổn định như các muối kim loại kiềm của axit etylendiamin tetraaxetic, tùy ý sử dụng các chất nhũ hóa và/hoặc chất phân tán, trong khi nếu như nước được sử dụng làm chất pha loãng, ví dụ, dung môi hữu cơ tùy ý có thể được sử dụng làm tác nhân solvat hóa hoặc chất hỗ trợ hòa tan, và được chuyển vào trong các lọ hoặc ống dung dịch tiêm hoặc trong các chai dung dịch truyền.

Viên nang chứa một hoặc nhiều hoạt chất hoặc hỗn hợp của các hoạt chất có thể, ví dụ được điều chế bằng cách trộn hoạt chất với các chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng thành viên nang gelatin.

Viên thuốc đạn thích hợp có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách trộn với các chất mang được tạo ra nhằm mục đích này như các loại mỡ trung tính hoặc polyetylen glycol hoặc dẫn xuất của chúng.

Tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, nước, dung môi hữu cơ được dùng như parafin (ví dụ, các phân cắt dầu mỏ), dầu thực vật (ví dụ, dầu lạc hoặc dầu vừng), các rượu đơn hoặc đa chức (ví dụ, etanol hoặc glyxerol), các chất mang ví dụ như bột khoáng tự nhiên (ví dụ, kaolin, đất sét, bột talc, đá phấn), bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silixic và các silicat độ phân tán cao), các đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), các chất nhũ hóa (ví dụ, lignin, nước thải sulphit, metylxenluloza, tinh bột và

polyvinylpyrrolidon) và các chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, bột talc, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Các chế phẩm được dùng bằng các phương pháp thông thường, tốt hơn là qua đường miệng hoặc qua da, tốt nhất là qua đường miệng. Để dùng theo đường uống, viên nén dĩ nhiên có thể chứa, ngoài các chất mang- trên, các chất phụ gia như natri xitrat, canxi cacbonat và dicanxi phosphat cùng với các chất phụ gia khác như tinh bột, tốt hơn là tinh bột khoai tây, gelatin và tương tự. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulphat và bột talc có thể được sử dụng đồng thời trong quá trình tạo viên nén. Trong trường hợp huyền phù nước, các hoạt chất có thể được kết hợp với các chất điều vị hoặc chất tạo màu khác nhau ngoài các tá dược nêu trên.

Để dùng qua đường ngoài tiêu hóa, có thể sử dụng dung dịch chứa hoạt chất với chất mang lỏng thích hợp.

Phạm vi liều lượng của hợp chất có công thức (I) có thể áp dụng mỗi ngày thường nằm trong khoảng từ 1 mg đến 2000 mg, tốt hơn từ 150 đến 1000 mg.

Liều lượng để sử dụng theo đường tĩnh mạch là từ 1 mg đến 1000 mg với các tốc độ truyền khác nhau, tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg với các tốc độ truyền khác nhau.

Tuy nhiên, đôi khi có thể cần phải vượt ra ngoài các lượng đã định, tùy thuộc vào thể trọng, tuổi, đường dùng, mức độ nặng của bệnh, đáp ứng cá thể với thuốc, bản chất của công thức phối chế và thời gian hoặc khoảng giãn cách mà thuốc được dùng (điều trị liên tục hoặc ngắt quãng với một hoặc nhiều liều mỗi ngày). Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đầy đủ khi sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải vượt trên giới hạn trên. Khi dùng với lượng lớn nên chia chúng thành nhiều liều nhỏ để dùng trong ngày.

Các ví dụ về dược phẩm dưới đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó:

Ví dụ về dược phẩm

A)	Viên nén	mỗi viên nén
	hoạt chất theo công thức (I)	100 mg

lactoza	140 mg
tinh bột ngô	240 mg
polyvinylpyrrolidon	15 mg
magie stearat	5 mg
	=====
	500 mg

Hoạt chất đã nghiền mịn, lactoza và một lượng tinh bột ngô được trộn với nhau. Hỗn hợp này được sàng, tiếp theo, làm ẩm bằng dung dịch chứa polyvinylpyrrolidon trong nước, nhào, tạo hạt ướt và sấy. Các hạt, tinh bột ngô và magie stearat còn lại được sàng và trộn với nhau. Hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có hình dáng và kích thước thích hợp.

B)	Viên nén	trên mỗi viên nén
	hoạt chất theo công thức (I)	80 mg
	lactoza	55 mg
	tinh bột ngô	190 mg
	xenluloza vi tinh thể	35 mg
	polyvinylpyrrolidon	15 mg
	tinh bột natri carboxymetyl	23 mg
	magie stearat	2 mg
		=====
		400 mg

Hoạt chất đã nghiền mịn, một lượng tinh bột ngô, lactoza, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn với nhau, hỗn hợp này được sàng và xử lý bằng tinh bột ngô còn lại và nước để tạo ra hạt sẽ được sấy khô và sàng. Tinh bột natricarboxymetyl và magie stearat được bổ sung vào và trộn và hỗn hợp này được nén để tạo ra viên nén có kích thước thích hợp.

C)	Viên nén	trên mỗi viên nén
	hoạt chất theo công thức (I)	25 mg
	lactoza	50 mg
	xenluloza vi tinh thể	24 mg
	magie stearat	1 mg
		=====
		100 mg

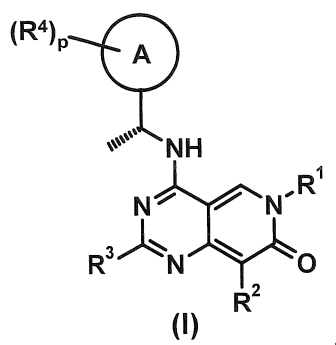
Hoạt chất, lactoza và xenluloza được trộn kết hợp với nhau. Hỗn hợp được sàng, sau đó được làm ẩm bằng nước, được nhào trộn, được tạo hạt ẩm và làm khô hoặc tạo hạt khô hoặc kết hợp lần cuối trực tiếp với magie stearat và được ép thành viên nén có hình dạng và kích thước thích hợp. Khi được tạo hạt ẩm, lactoza hoặc xenluloza và magie stearat bổ sung được bổ sung và hỗn hợp được ép để tạo ra viên nén có hình dạng và kích thước thích hợp.

D)	Dung dịch đóng trong ống	
	hoạt chất theo công thức (I)	50 mg
	natri clorua	50 mg
	nước cất tiệt	5 mL

Hoạt chất được hòa tan trong nước ở chính độ pH của nó hoặc tùy ý ở độ pH=5,5 đến 6,5 và natri clorua được bổ sung vào để làm cho nó đẳng trương. Dung dịch thu được được lọc để không còn chất gây sốt và dịch lọc được chuyển trong điều kiện vô trùng vào ống thuốc tiêm, tiếp theo, tiệt trùng và bịt kín nó bằng cách hàn. Ống thuốc tiêm này chứa 5 mg, 25 mg và 50 mg hoạt chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)OR^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ và $-N(C_{1-4}alkyl)C(O)OR^{e1}$;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl,

C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh;

R^2 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh và halogen;

R^3 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl;

hệ vòng A được chọn từ nhóm gồm C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl hai vòng có 9 đến 10 cạnh;

p là 1, 2 hoặc 3;

mỗi một R^4 được chọn độc lập từ nhóm gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl, hydroxy- C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, hydroxy- C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-4} haloalkyl được thế bằng heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh được thế bằng hydroxy, halogen, $-NH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ alkyl và phần tử thế hóa trị hai $=O$, trong khi $=O$ có thể chỉ là phần tử thế ở vòng không thơm;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ và $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10

cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$ và $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{4-10}xycloalkenyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $C_{6-10}aryl$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

3. Hợp chất hoặc muối theo điểm 2, trong đó:

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{4-10}xycloalkenyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-10}xycloalkyl$, $C_{4-10}xycloalkenyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, halogen và $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $C_{6-10}aryl$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $C_{6-10}aryl$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$ và halogen;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và $C_{1-6}alkyl$.

4. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 là R^{a1} ;

R^{a1} được chọn từ nhóm gồm $C_{3-10}xycloalkyl$ và $C_{4-10}xycloalkenyl$, trong đó $C_{3-10}xycloalkyl$ và $C_{4-10}xycloalkenyl$ cả hai được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$,

halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{cl}}$ và $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{cl}}$;

mỗi một R^{cl} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{xycloalkyl}$, $\text{C}_{4-10}\text{xycloalkenyl}$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{xycloalkyl}$, $\text{C}_{4-10}\text{xycloalkenyl}$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{dl} và/hoặc R^{el} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{dl} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-\text{OR}^{\text{el}}$, $-\text{NR}^{\text{el}}\text{R}^{\text{el}}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{el}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{el}}\text{R}^{\text{el}}$;

mỗi một R^{el} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{xycloalkyl}$, $\text{C}_{4-10}\text{xycloalkenyl}$, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$ và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

5. Hợp chất hoặc muối theo điểm 4, trong đó:

R^1 là $\text{C}_{3-8}\text{xycloalkyl}$ được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{bl} và/hoặc R^{cl} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{bl} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-\text{OR}^{\text{cl}}$, halogen và $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{cl}}$;

mỗi một R^{cl} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$, heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$, heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tất cả được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{dl} và/hoặc R^{el} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{dl} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-\text{OR}^{\text{el}}$ và halogen;

mỗi một R^{el} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro và $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.

6. Hợp chất hoặc muối theo điểm 5, trong đó:

R^1 là $\text{C}_{3-8}\text{xycloalkyl}$ được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thể giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, phenyl, halophenyl, halogen, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$ và hydroxy.

7. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl.

8. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 là heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{b1} và/hoặc R^{c1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{b1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ và $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

mỗi một R^{c1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{d1} và/hoặc R^{e1} giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi một R^{d1} được chọn độc lập từ nhóm gồm $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogen, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$ và $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

mỗi một R^{e1} được chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{4-10} xycloalkenyl, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh.

9. Hợp chất hoặc muối theo điểm 8, trong đó:

R^1 là heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{6-10} aryl.

10. Hợp chất hoặc muối theo điểm 9, trong đó:

R^1 là heteroxyclyl có 3 đến 8 cạnh được thế tùy ý bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{6-10} aryl.

11. Hợp chất hoặc muối theo điểm 1, trong đó:

R^1 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng C_{1-4} alkyl.

12. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó:

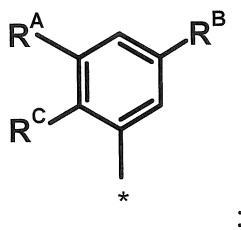
hệ vòng A được chọn từ nhóm gồm C₆₋₁₀aryl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh và heteroxyclyl hai vòng có 9 đến 10 cạnh;

p là 1 hoặc 2;

mỗi một R⁴ được chọn độc lập từ nhóm gồm C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkinyl, C₁₋₄haloalkyl, hydroxy-C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄haloalkyl được thế bằng heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, halogen và phần tử thế hóa trị hai =O, trong khi =O có thể chỉ là phần tử thế ở vòng không thơm.

13. Hợp chất hoặc muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó:

A cùng với p phần tử thế R⁴ có cấu trúc:



R^A được chọn từ nhóm gồm C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, hydroxy-C₁₋₄alkyl, hydroxy-C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄haloalkyl được thế bằng heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, C₃₋₆xycloalkyl, hydroxy-C₃₋₆xycloalkyl, heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, hydroxy-heteroxyclyl có 3 đến 6 cạnh, halogen và -SO₂-C₁₋₄alkyl;

R^B được chọn từ nhóm gồm hydro và -NH₂;

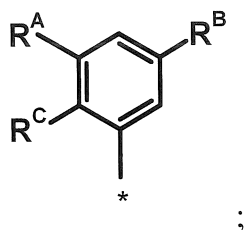
R^C được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁₋₄alkyl và halogen;

hoặc

R^A và R^C cùng với các nguyên tử cacbon mà các gốc này được gắn vào để tạo ra vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogen hoặc bằng nhóm oxo.

14. Hợp chất hoặc muối theo điểm 13, trong đó:

A cùng với p phần tử thế R⁴ có cấu trúc:



R^A được chọn từ nhóm gồm C_{1-4} haloalkyl, hydroxy- C_{1-4} haloalkyl và C_{1-4} haloalkyl được thế bằng heterocyclyl có 3 đến 6 cạnh;

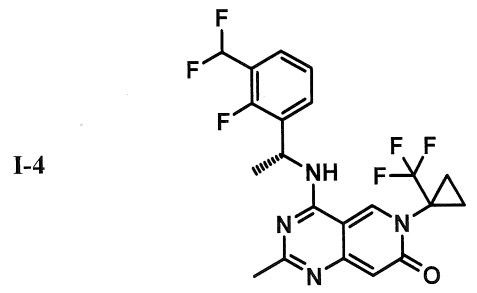
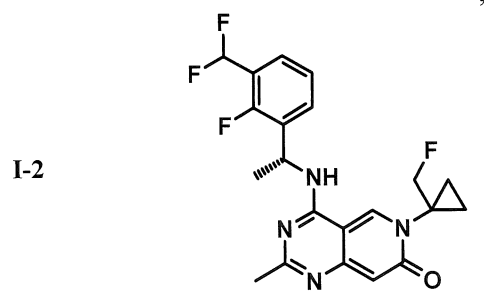
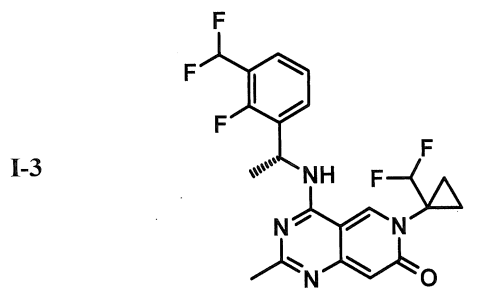
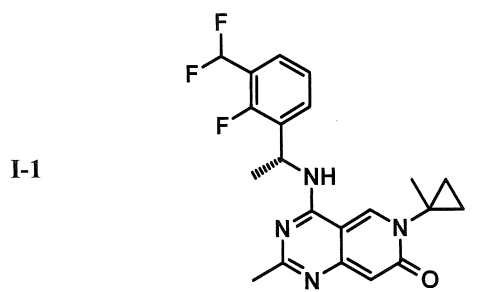
R^B là hydro;

R^C được chọn từ nhóm gồm hydro, C_{1-4} alkyl và flo;

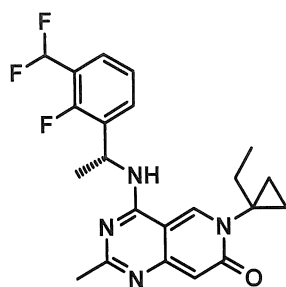
hoặc

R^A và R^C cùng với các nguyên tử cacbon mà các gốc này được gắn vào để tạo ra vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó vòng cacbon không thơm có 5 đến 6 cạnh, dị vòng không thơm có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tất cả được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo hoặc bằng nhóm oxo.

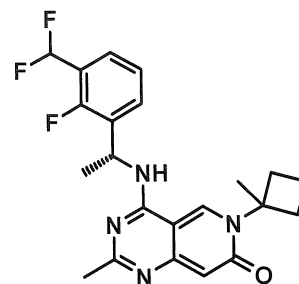
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:



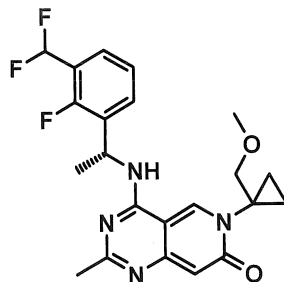
I-5



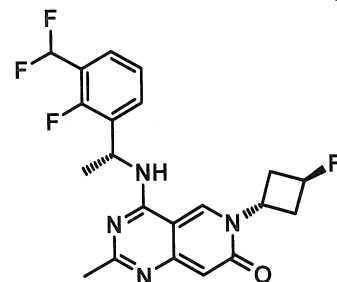
I-11



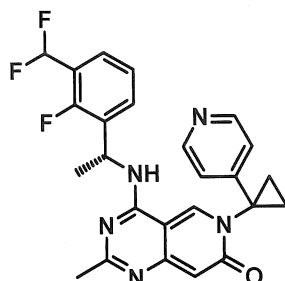
I-6



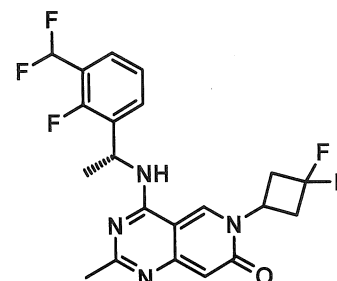
I-12



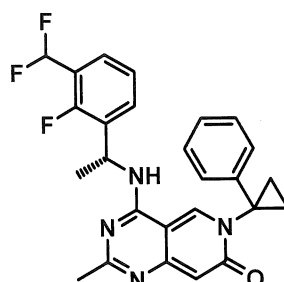
I-7



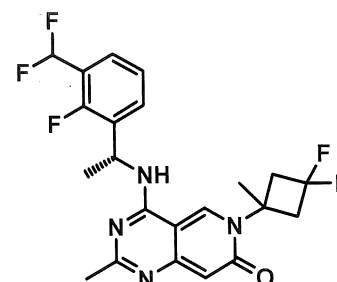
I-13



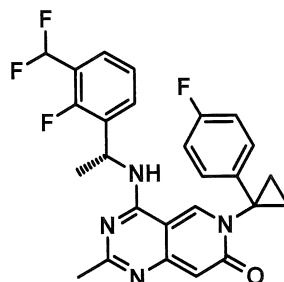
I-8



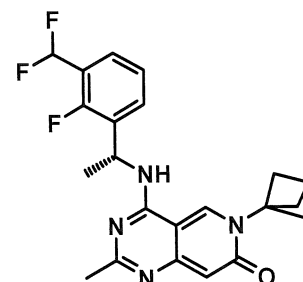
I-14



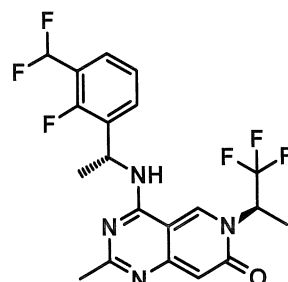
I-9



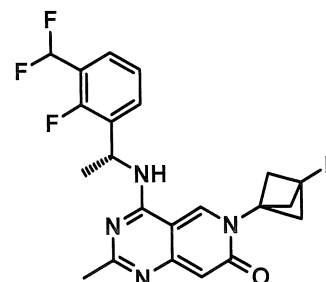
I-15



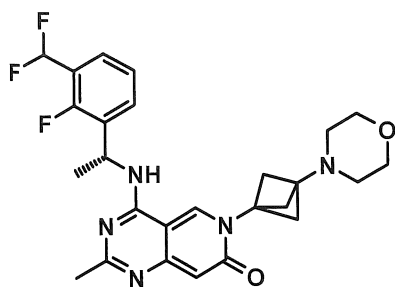
I-10



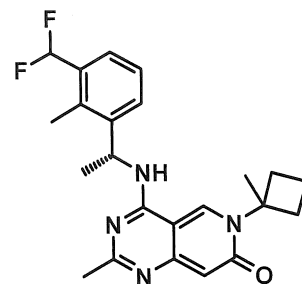
I-16



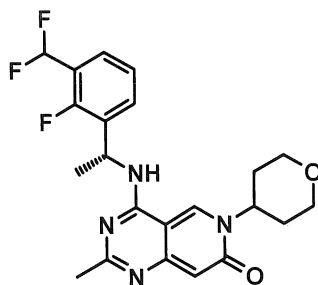
I-17



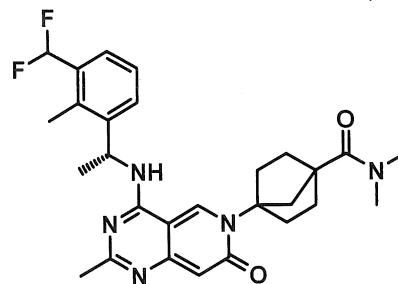
I-23



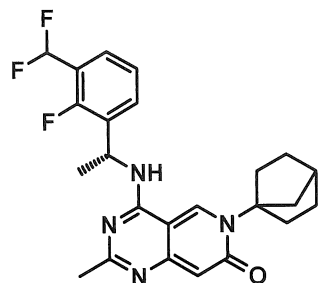
I-18



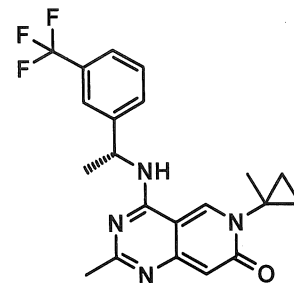
I-24



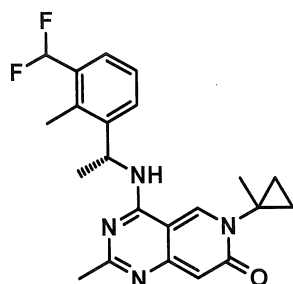
I-19



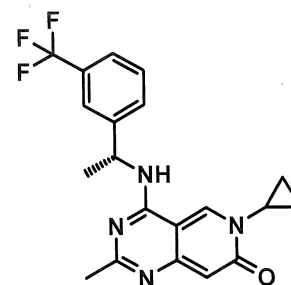
I-25



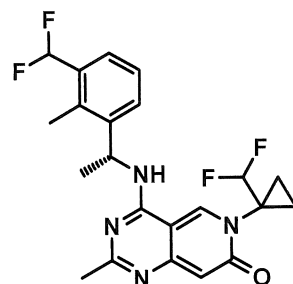
I-20



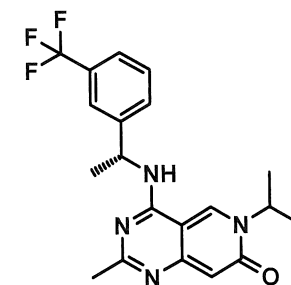
I-26



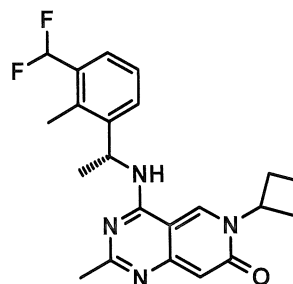
I-21



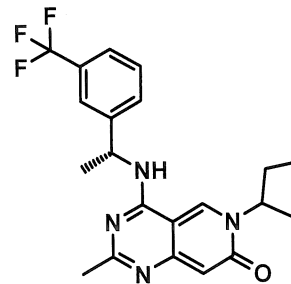
I-27



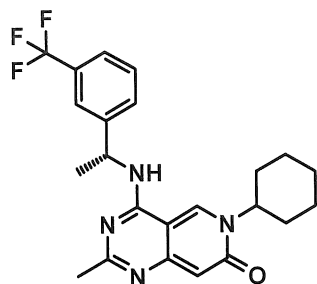
I-22



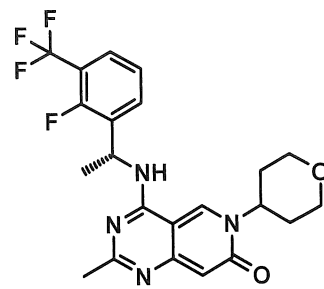
I-28



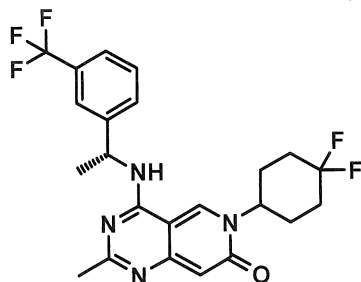
I-29



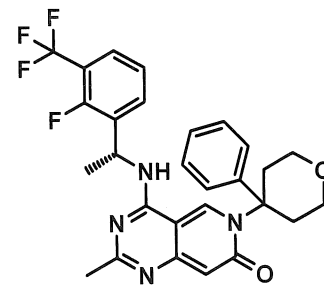
I-35



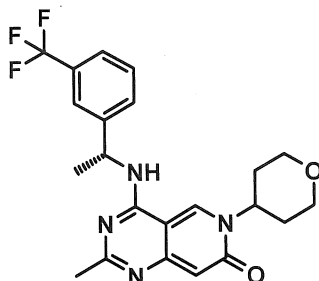
I-30



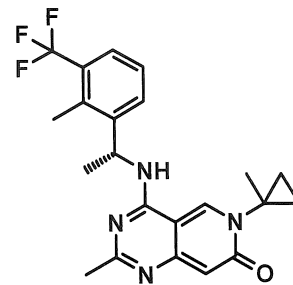
I-36



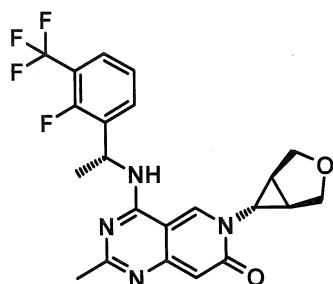
I-31



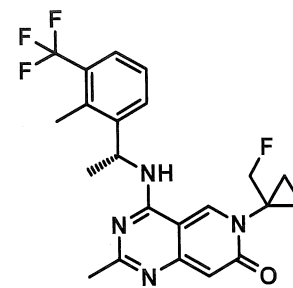
I-37



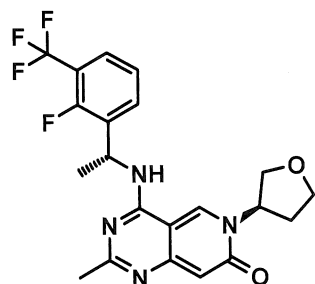
I-32



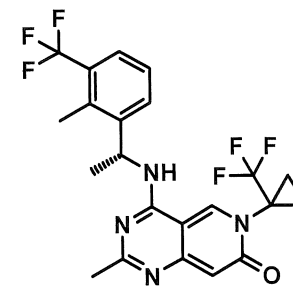
I-38



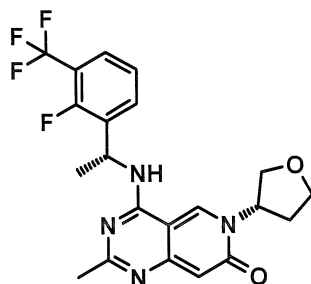
I-33



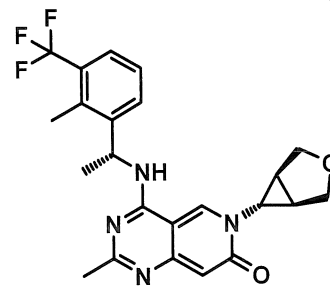
I-39



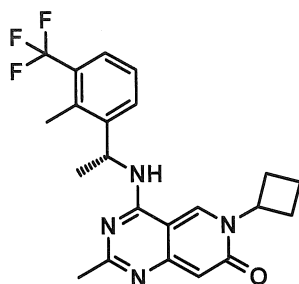
I-34



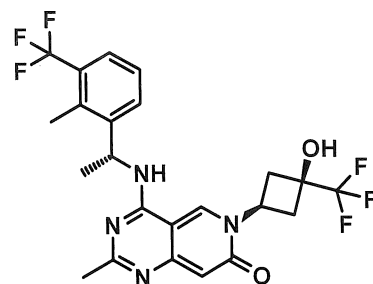
I-40



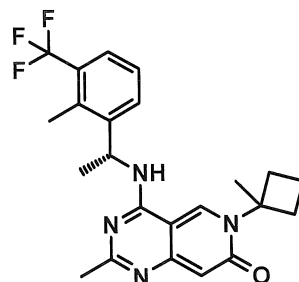
I-41



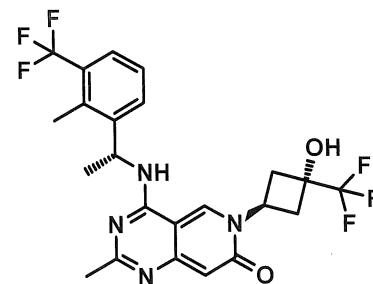
I-47



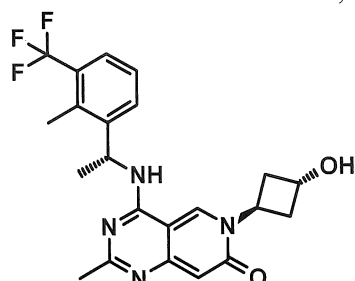
I-42



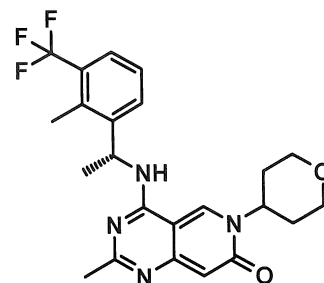
I-48



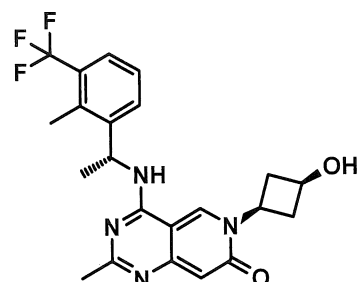
I-43



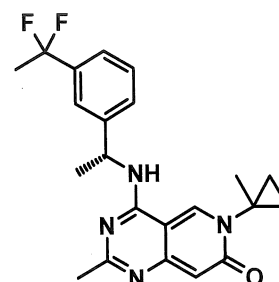
I-49



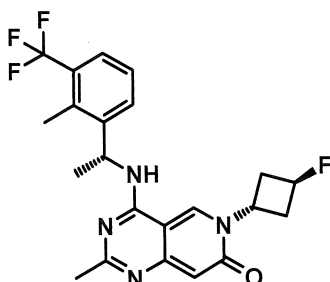
I-44



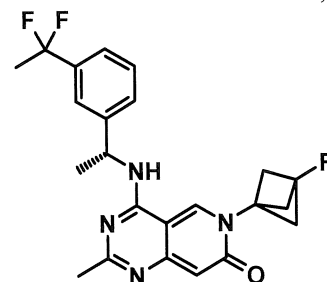
I-50



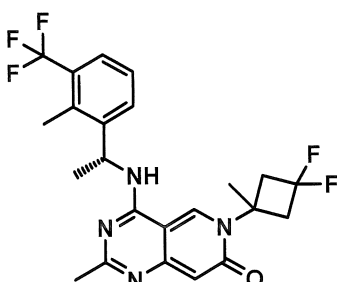
I-45



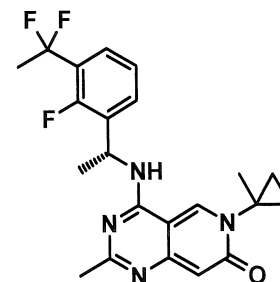
I-51



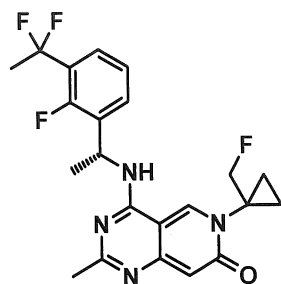
I-46



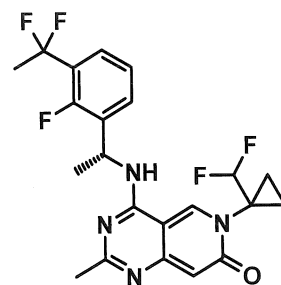
I-52



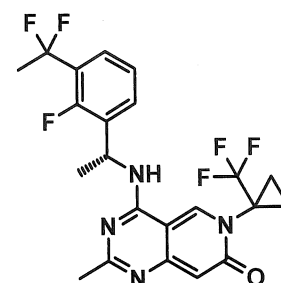
I-53



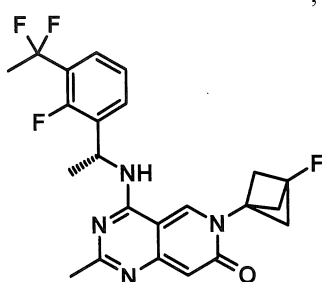
I-54



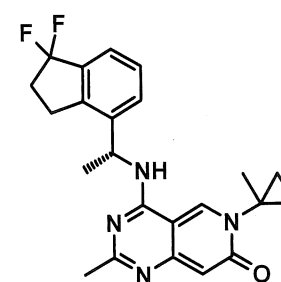
I-55



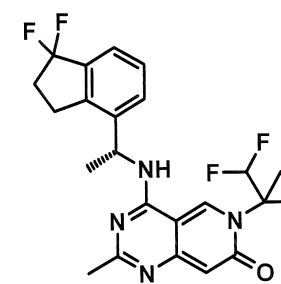
I-56



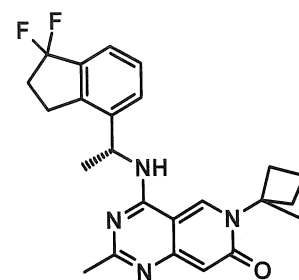
I-57



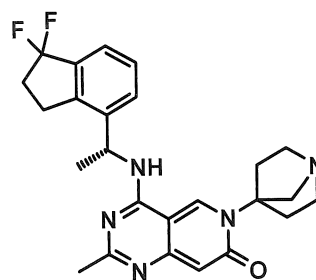
I-58



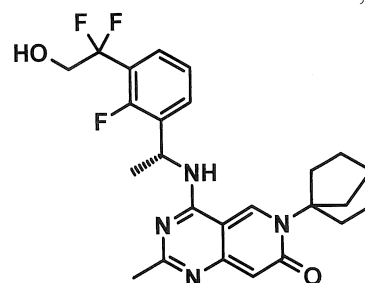
I-59



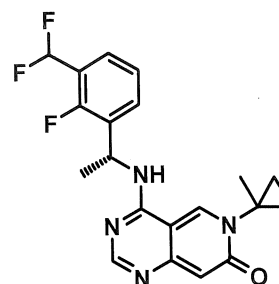
I-60



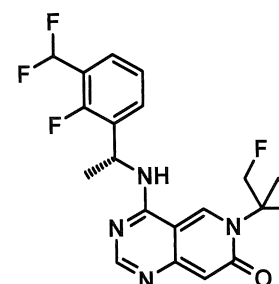
I-61



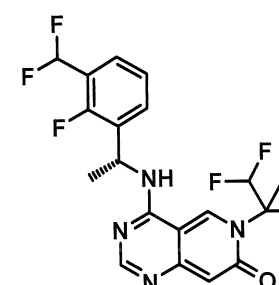
I-62



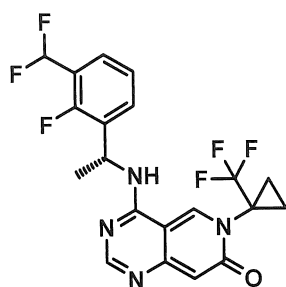
I-63



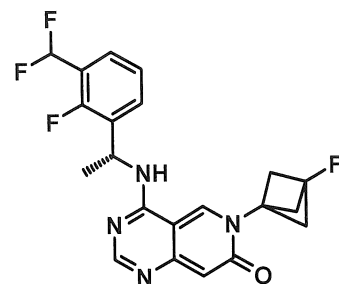
I-64



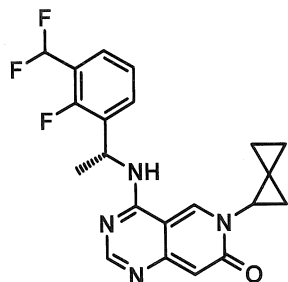
I-65



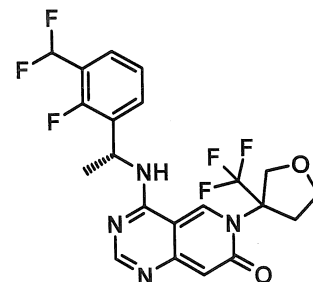
I-71



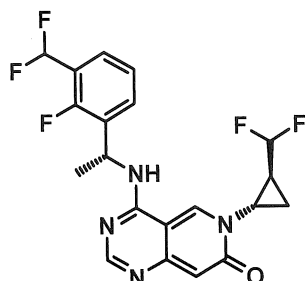
I-66



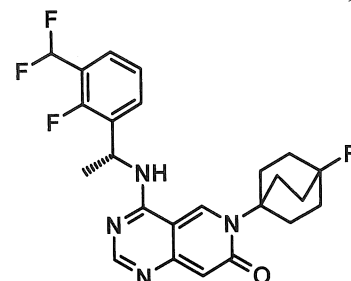
I-72



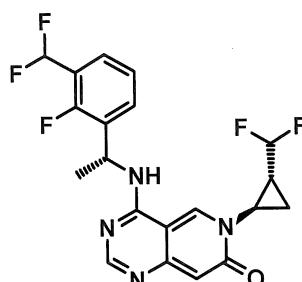
I-67



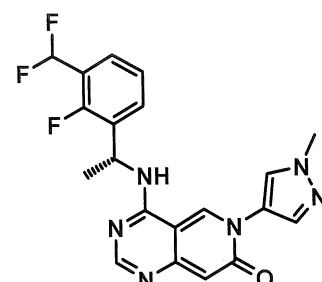
I-73



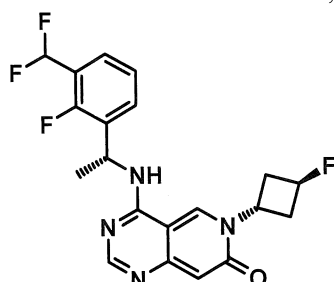
I-68



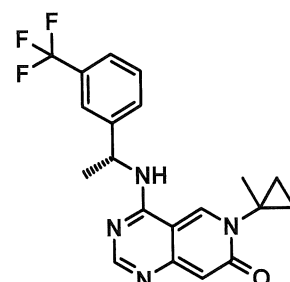
I-74



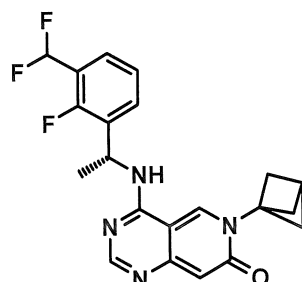
I-69



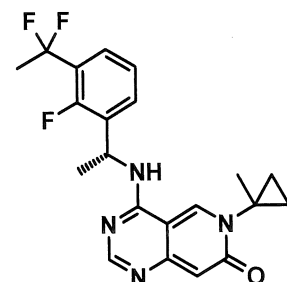
I-75



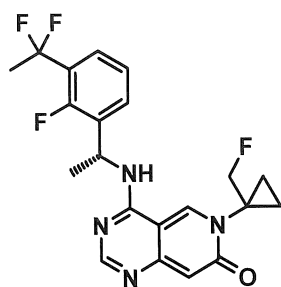
I-70



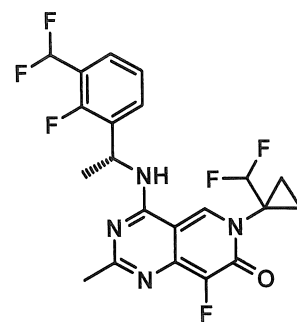
I-76



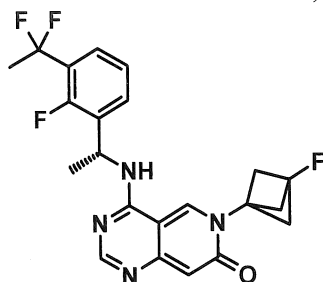
I-77



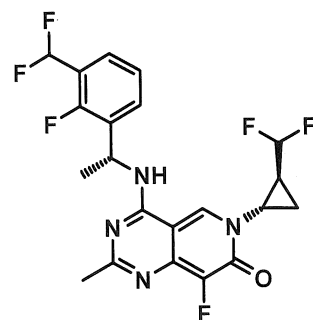
I-82



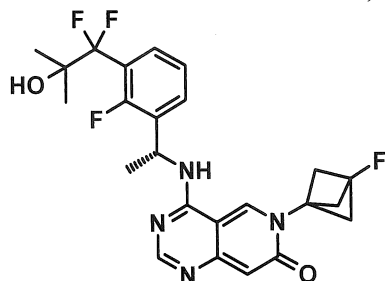
I-78



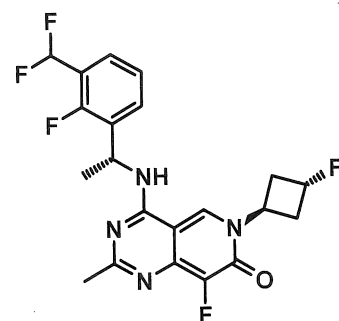
I-83



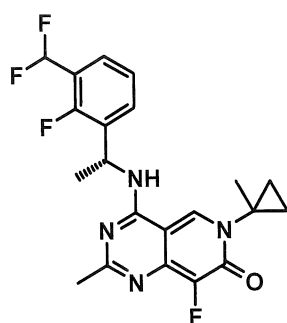
I-79



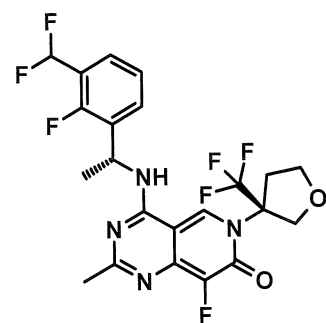
I-84



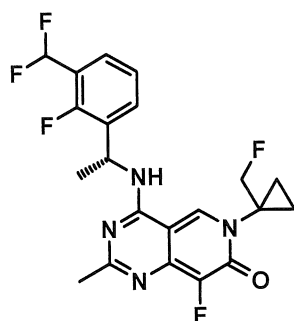
I-80



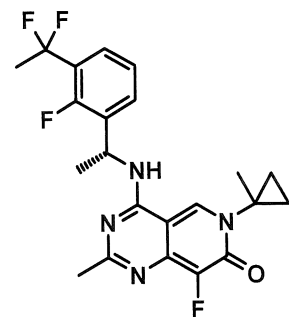
I-85



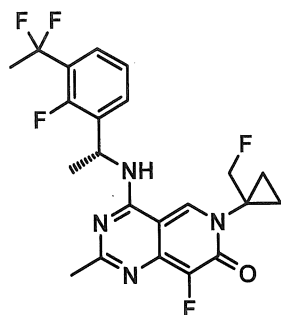
I-81



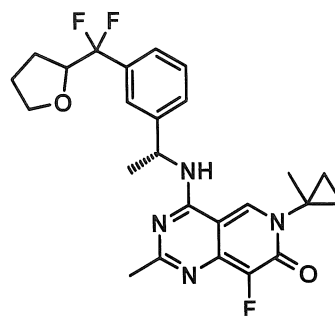
I-86



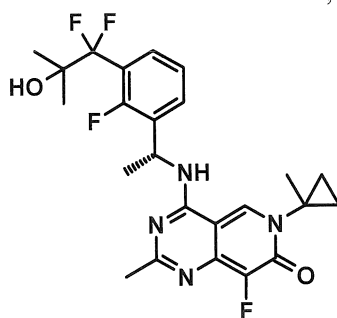
I-87



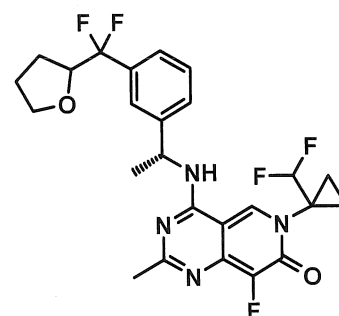
I-92



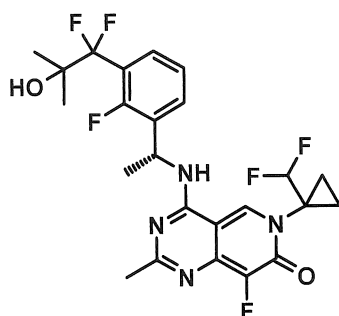
I-88



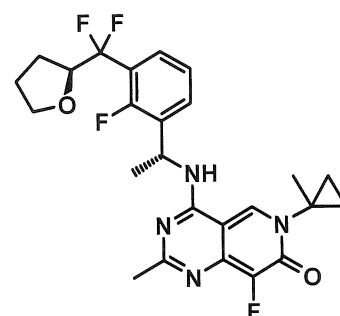
I-93



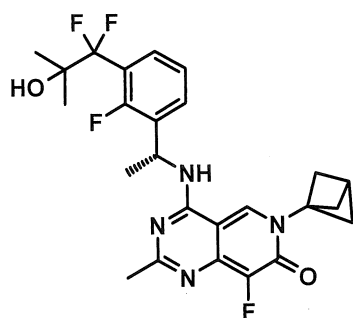
I-89



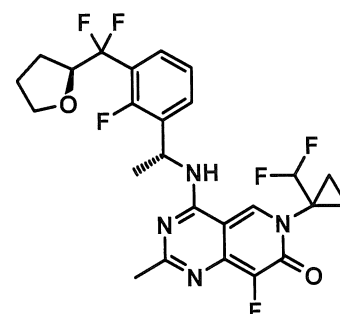
I-94



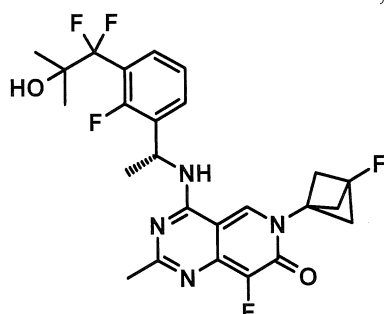
I-90



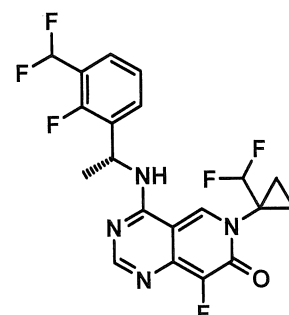
I-95



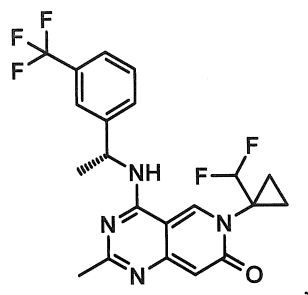
I-91



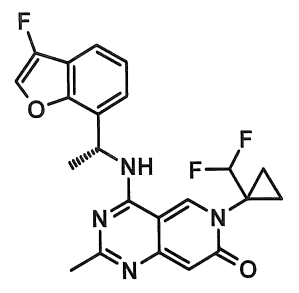
I-96



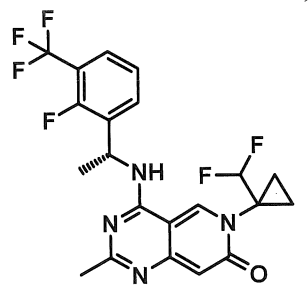
I-97



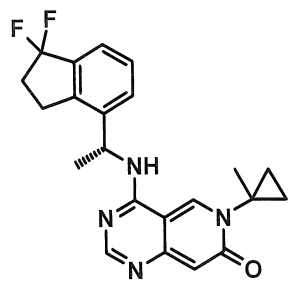
I-103



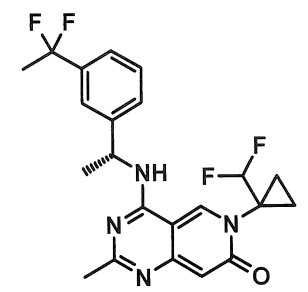
I-98



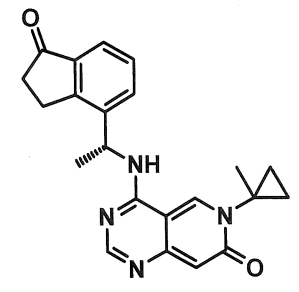
I-104



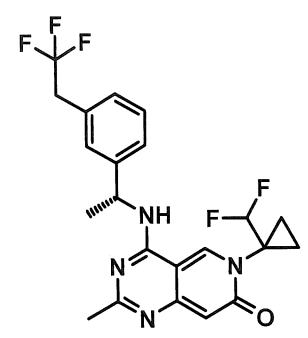
I-99



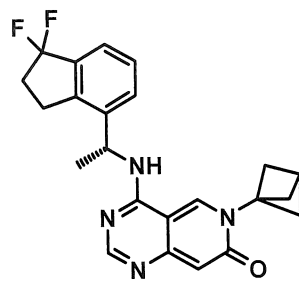
I-105



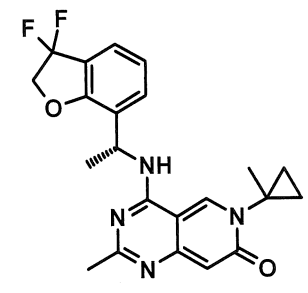
I-100



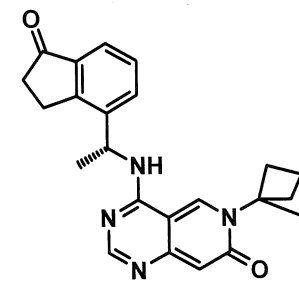
I-106



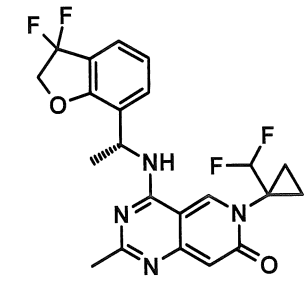
I-101



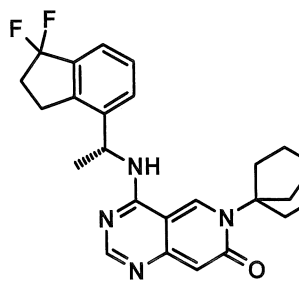
I-107



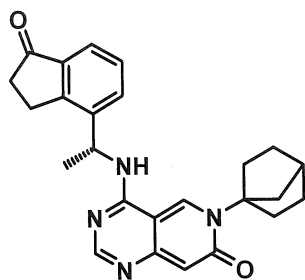
I-102



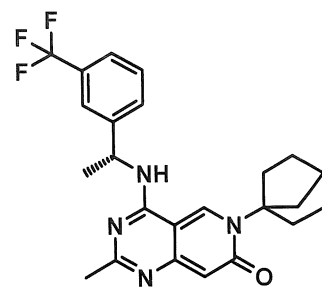
I-108



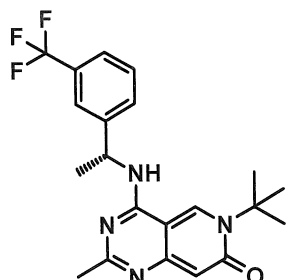
I-109



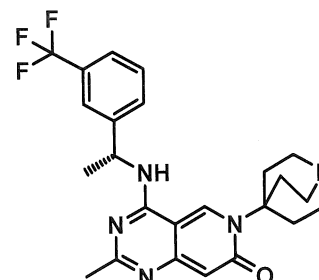
I-115



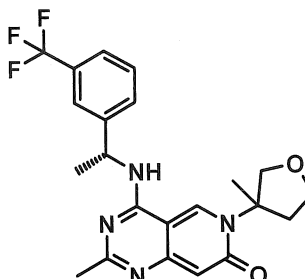
I-110



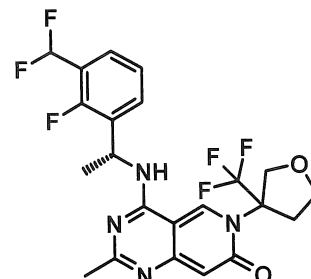
I-116



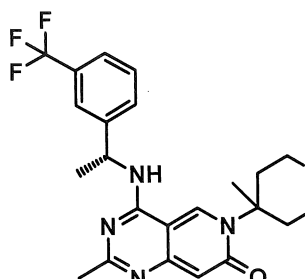
I-111



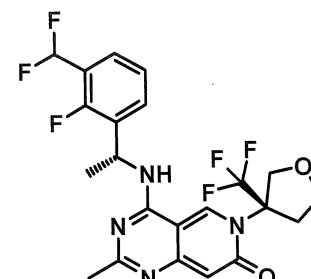
I-117



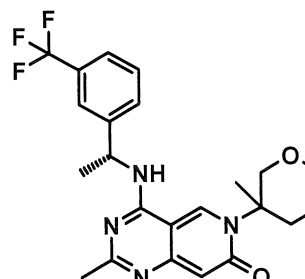
I-112



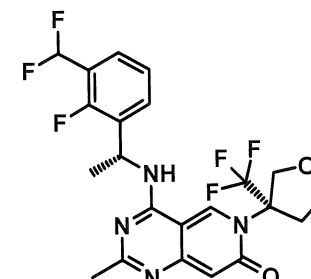
I-118



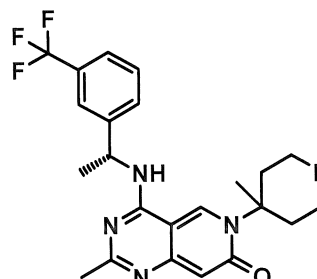
I-113



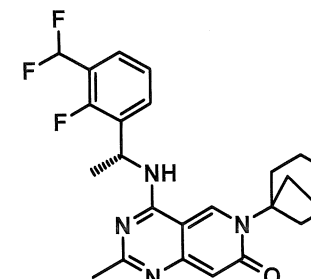
I-119



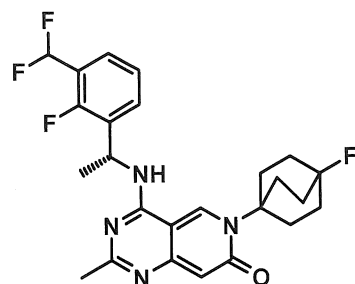
I-114



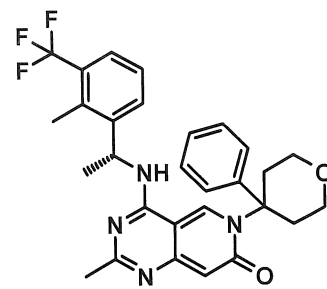
I-120



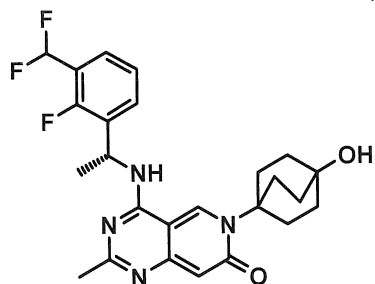
I-121



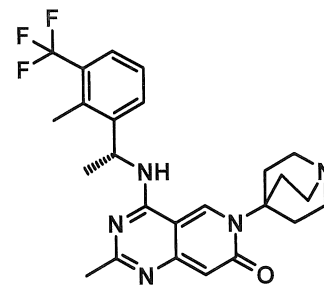
I-127



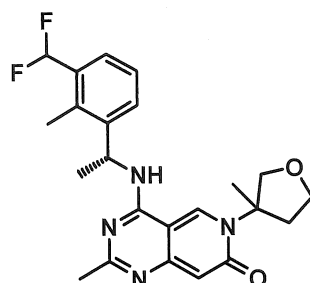
I-122



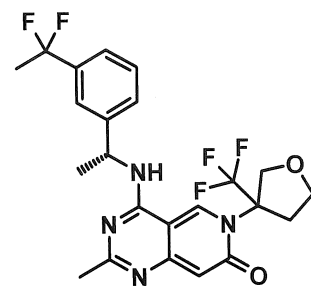
I-128



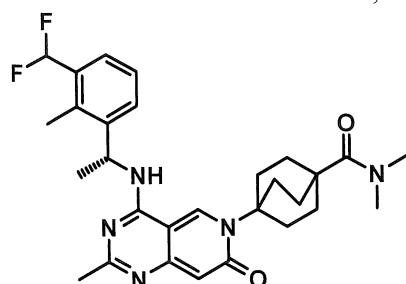
I-123



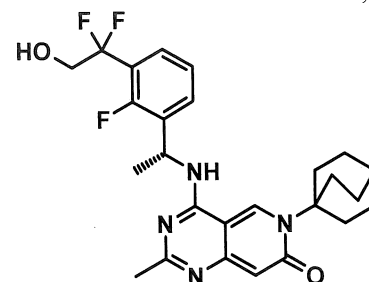
I-129



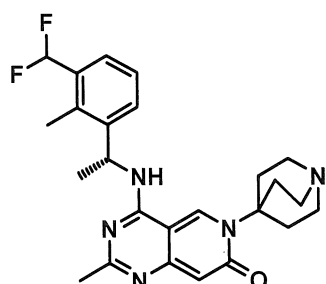
I-124



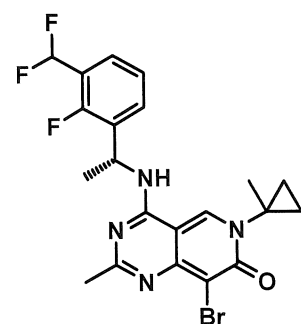
I-130



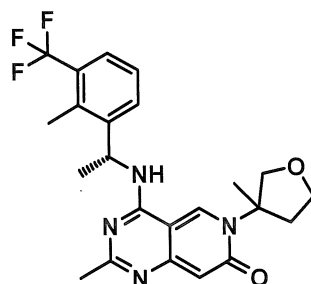
I-125



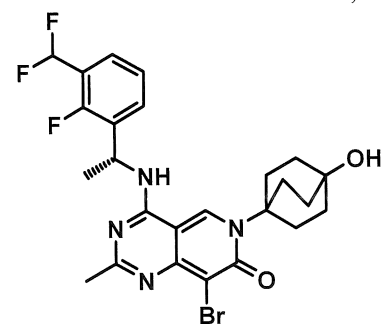
I-131



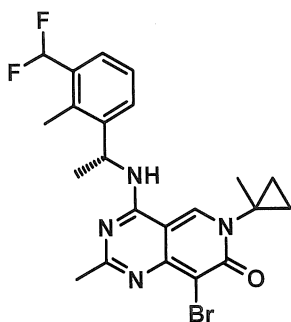
I-126



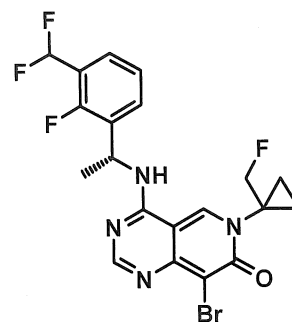
I-132



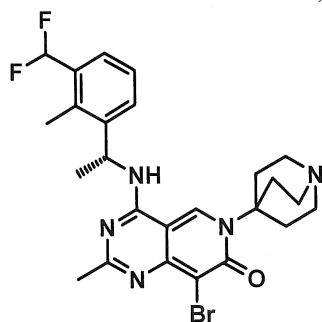
I-133



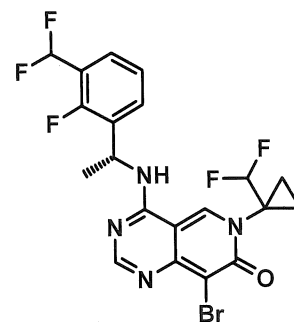
I-138



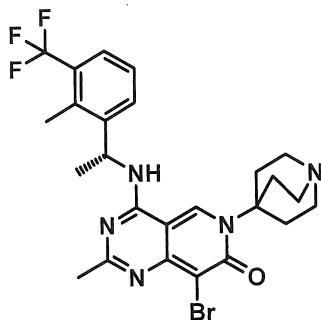
I-134



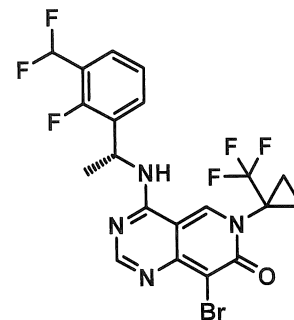
I-139



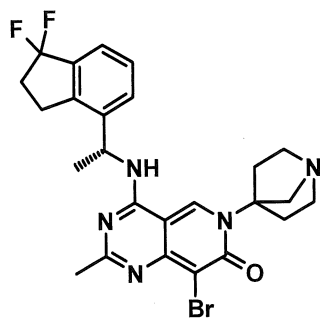
I-135



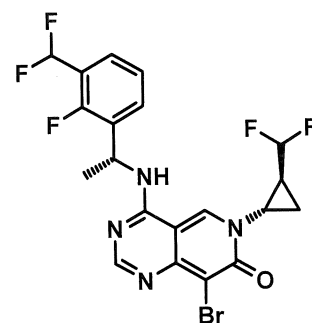
I-140



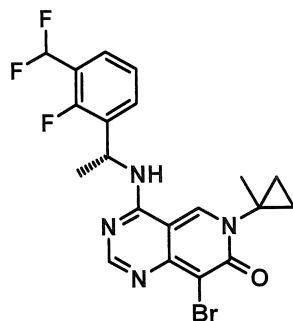
I-136



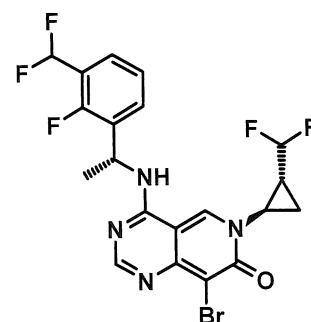
I-141



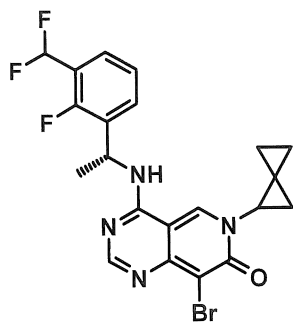
I-137



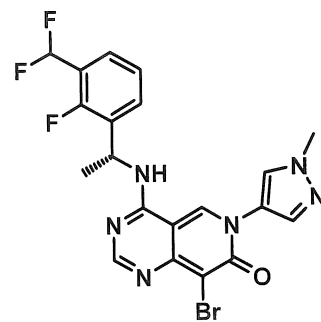
I-142



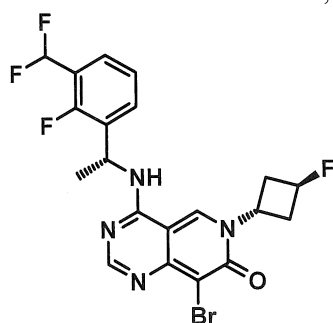
I-143



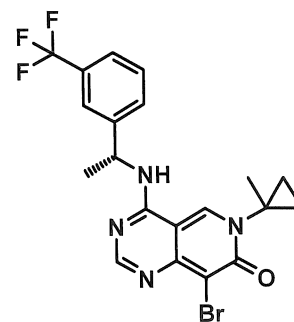
I-148



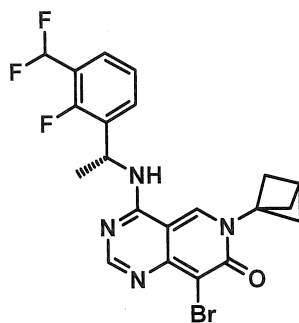
I-144



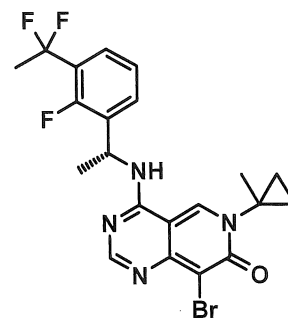
I-149



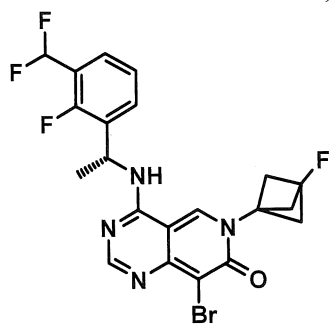
I-145



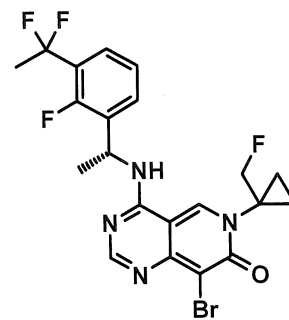
I-150



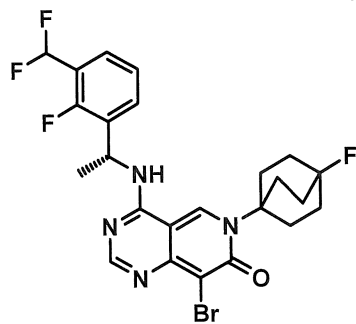
I-146



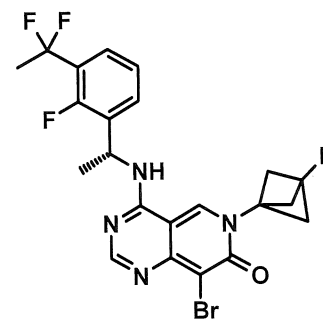
I-151



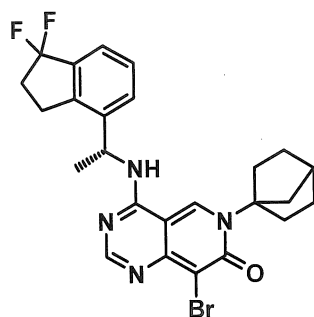
I-147



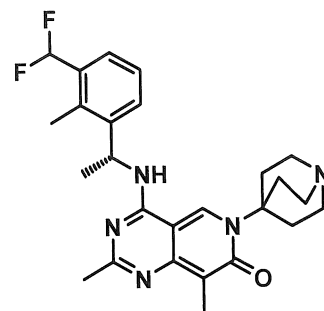
I-152



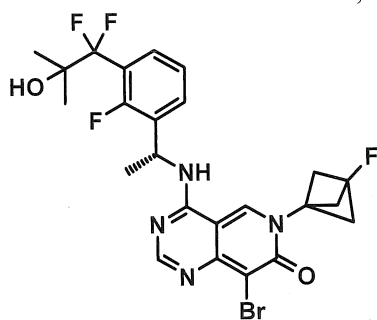
I-153



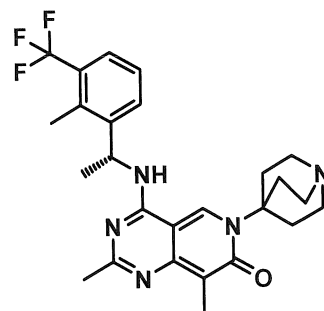
I-158



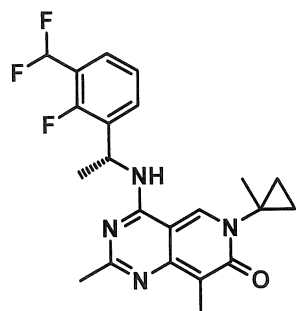
I-154



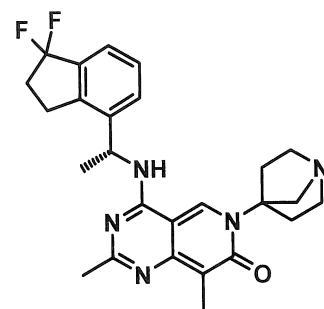
I-159



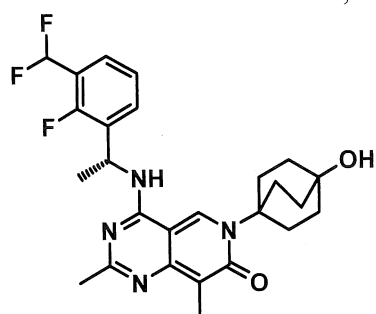
I-155



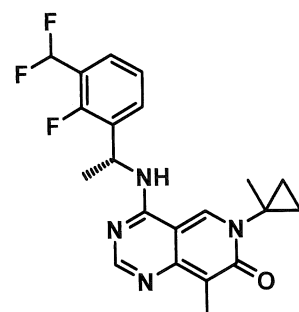
I-160



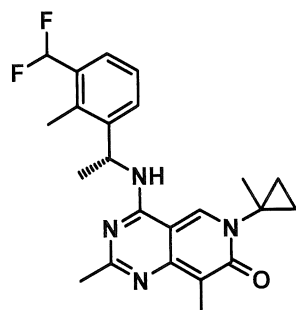
I-156



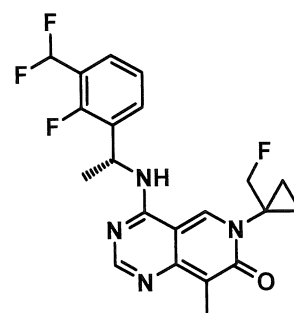
I-161



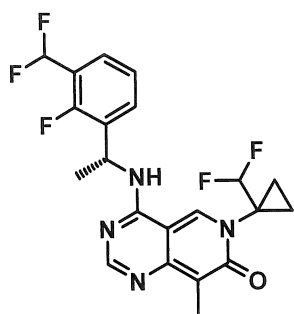
I-157



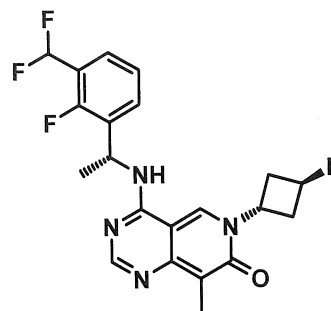
I-162



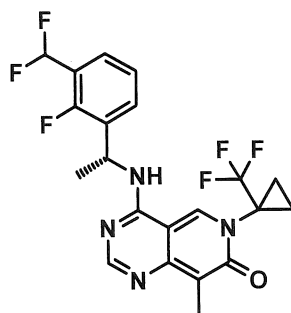
I-163



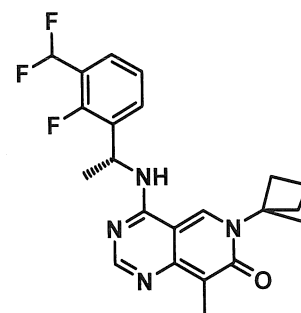
I-168



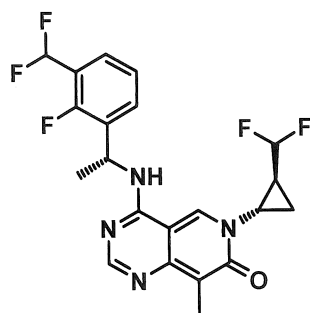
I-164



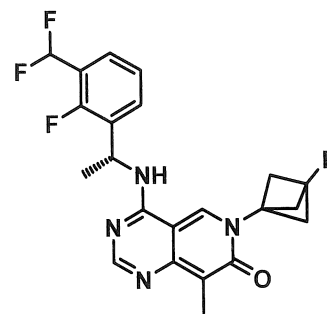
I-169



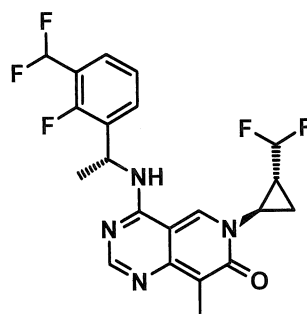
I-165



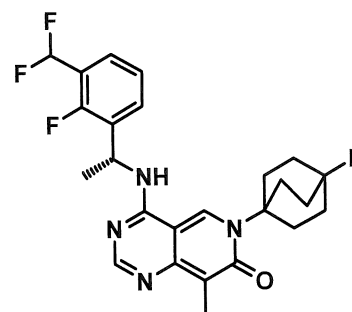
I-170



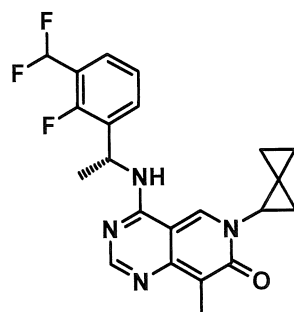
I-166



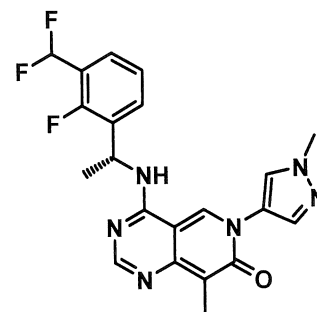
I-171



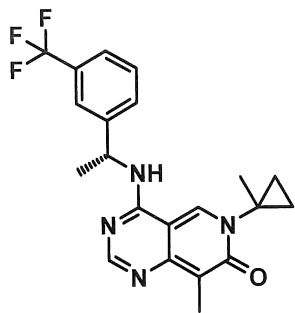
I-167



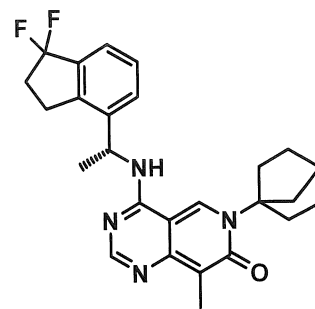
I-172



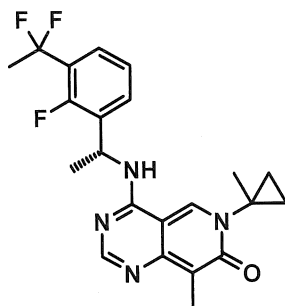
I-173



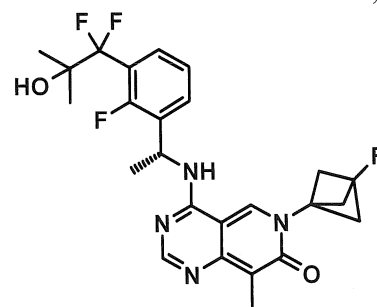
I-177



I-174

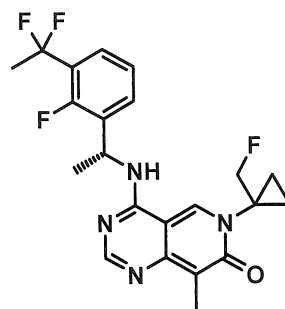


I-178

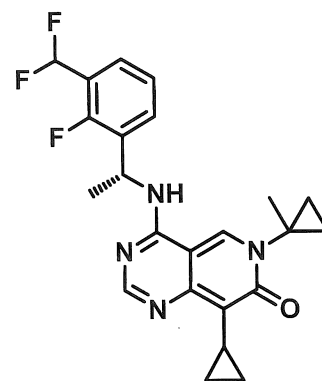


và

I-175

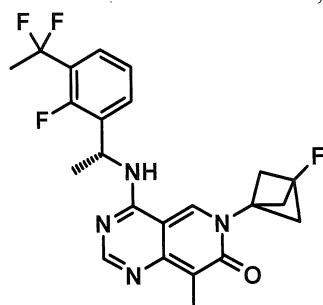


I-179



;

I-176



hoặc muối của nó.

16. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 – hoặc muối dược dụng của nó – và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

17. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 – hoặc muối dược dụng của nó – và ít nhất một (tốt hơn là một) dược chất khác.