



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ 1-0047459
(51)^{2020.01} A61K 31/41; C07D 401/14; C07D (13) B
487/04; C07C 235/42
-

- (21) 1-2021-03635 (22) 31/12/2019
(86) PCT/US2019/069155 31/12/2019 (87) WO 2020/142557 09/07/2020
(30) 62/786,842 31/12/2018 US
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/08/2022 413A
(73) BIOMEA FUSION, INC. (US)
726 Main Street, Redwood City, California 94063, United States of America
(72) BUTLER, Thomas (US); PALMER, Jim (AU); UPASANI, Ravi (US); WELSCH,
Matthew (US); VEMPATI, Sridhar (US); KELLY, Brendan (IE); PAINTER, Edward
(US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ TƯƠNG TÁC MENIN-MLL KHÔNG THUẬN NGHỊCH VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03635

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất dị vòng mà ức chế sự gắn kết của menin và MLL hoặc protein dung hợp MLL. Sáng chế cũng đề cập đến chất ức chế tương tác menin-MLL không thuận nghịch đặc hiệu. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm mà chứa các hợp chất này để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh tự miễn, bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch tế bào khác loại, bệnh ung thư, bao gồm u lympho, bệnh bạch cầu và các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác phụ thuộc vào tương tác menin-MLL.

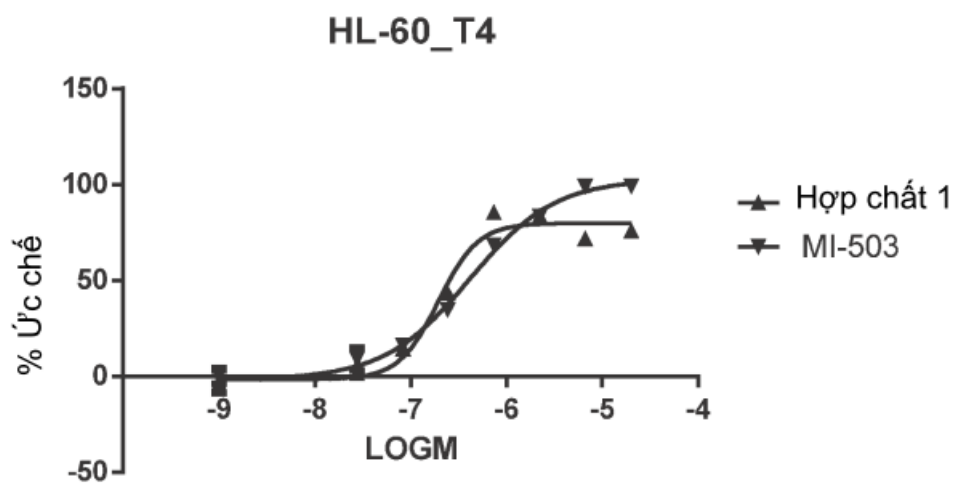


FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, phương pháp sản xuất hợp chất này, dược phẩm và thuốc chứa hợp chất này, và phương pháp sử dụng hợp chất và dược phẩm này để ức chế hoạt tính của menin-MLL. (Và cũng có thể đóng vai trò như là chất chống khối u thông qua hoạt động ngoài mục tiêu bằng cách tác động đến các tương tác protein-protein khác cũng như kinaza.)

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ Histon-lysin N-metyltransferaza 2 (KMT2) của protein, hiện nay gồm ít nhất 5 thành viên, methyl hóa lysin 4 trên đuôi histon H3 ở các vùng điều hòa quan trọng trong hệ gen và nhờ đó truyền các chức năng quan trọng thông qua việc điều biến cấu trúc chất nhiễm sắc và khả năng tiếp cận ADN (Morera, Lübbert, and Jung., Clin. Epigenetics **8**, 57- (2016)). Các enzym này được biết là đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa biểu hiện gen trong quá trình phát triển ban đầu và quá trình tạo máu (Rao & Dou., Nat.Rev. Cancer **15**, 334-346 (2015)).

Họ KMT2 của người ban đầu được đặt tên là họ bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp (mixed-lineage leukaemia - MLL), do vai trò của thành viên đầu tiên được tìm thấy trong bệnh này, KMT2A vẫn thường được gọi là MLL1 hoặc MLL trong thực tiễn lâm sàng thông thường.

KMT2A (MLL1) thường được phát hiện là cần được hướng đích di truyền tế bào trong nhiều loại bệnh bạch cầu (ví dụ, ALL và AML), và trong các trường hợp này tại vị trí mà tìm thấy sự chuyển vị nhiễm sắc thể được cân bằng, chúng thường hướng đích KMT2A (MLL1) và một trong số hơn 80 gen đối tác chuyển vị đã được mô tả cho đến nay (Winters and Bernt, Front. Pediatr. **5**, 4 (2017)). Các bất thường về nhiễm sắc thể này thường dẫn đến sự tạo thành các gen dung hợp mã hóa các protein dung hợp được cho là có liên quan đến sự khởi phát và/hoặc tiến triển của bệnh. Việc ức chế menin có thể là một chiến lược đầy hứa hẹn để điều trị các bệnh liên quan đến MLL, bao gồm cả bệnh bạch cầu.

M-525 là chất ức chế phân tử nhỏ hiệu lực cao, không thuận nghịch của tương tác protein-protein menin-MLL. Nó tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc Cys329 trong menin. M-525 chứng minh tính đặc hiệu tế bào cao so với các tế bào bệnh bạch cầu không MLL và có hiệu lực hơn gấp 30 lần so với các chất ức chế thuận nghịch tương ứng. Xem tài liệu S. Xu et al. *Angewandte Chemie International Ed.* **57**(6), 1601-1605 (2017).

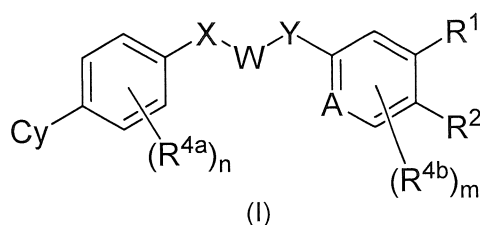
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Được mô tả ở đây là các chất ức chế không thuận nghịch của tương tác menin-MLL. Cũng được mô tả ở đây là chất ức chế không thuận nghịch dị vòng đặc hiệu của tương tác protein dung hợp MLL hoặc menin-MLL.

Cũng được mô tả ở đây là phương pháp tổng hợp chất ức chế không thuận nghịch này, phương pháp sử dụng chất ức chế không thuận nghịch này trong điều trị bệnh (bao gồm các bệnh trong đó sự ức chế tương tác menin-MLL tạo ra lợi ích điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh). Còn được mô tả là dược phẩm mà chứa chất ức chế tương tác menin-MLL. Cụ thể, được mô tả ở đây là hợp chất và phương pháp sử dụng hợp chất này để ức chế tương tác của menin với MLL protein ung thư (oncoprotein) (ví dụ, protein ung thư dung hợp MLL1, MLL2, MLL).

Cụ thể được mô tả ở đây là chất ức chế tương tác menin-MLL không thuận nghịch mà tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein trên menin. Còn được mô tả ở đây là chất ức chế tương tác menin-MLL không thuận nghịch mà tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc Cys329 trên menin. Cũng được mô tả là dược phẩm mà chứa chất ức chế không thuận nghịch của menin.

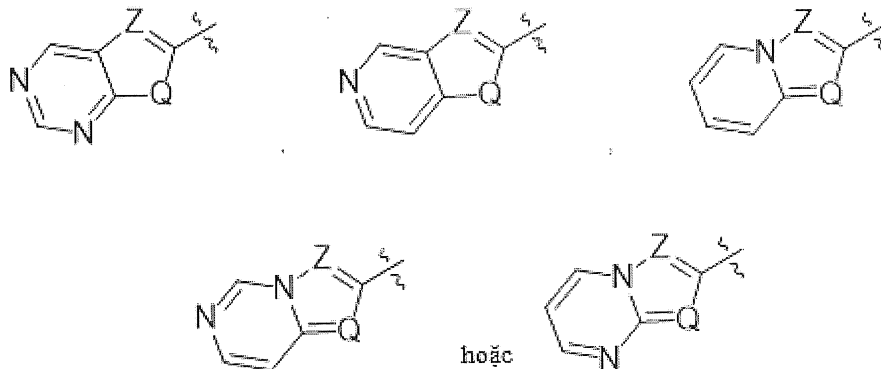
Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, điều trị hoặc cải thiện ở động vật có vú bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có nguyên nhân liên quan đến hoạt động khác thường của tương tác menin-MLL in vivo, bao gồm bước dùng cho động vật có vú lượng điều trị bệnh hoặc lượng điều trị tình trạng bệnh hiệu quả của hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó

trong đó:

A là C hoặc N;



Cy là

được

thế hoặc chưa được thế;

Q là N, -N(H)-, -O-, hoặc -S-;

Z là $-\text{CR}^{5a}=$ hoặc $-\text{N}=\text{}$;

X là $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc -O-;

Y là liên kết đơn, $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc -O-;

W là -C(O)-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂-;

một trong số R^1 và R^2 là $\text{Cy}^2\text{-N(H)C(O)-C(R}^{6a})=\text{C(R}^{6b})(\text{R}^{6c})$, hoặc $\text{CH}_2\text{-Cy}^2\text{-N(H)C(O)-C(R}^{6a})=\text{C(R}^{6b})(\text{R}^{6c})$; và còn lại là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, hoặc CN;

Cy^2 là nhóm tùy ý được thế được chọn từ phenyl, pyridyl, hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

mỗi R^{3a} , và R^{3b} độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, halo, CN, OR, -N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂R, -C(O)R, -CO₂R, hoặc nhóm tùy ý được thế được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

mỗi R độc lập là H, hoặc nhóm tùy ý được thể được chọn từ C₁₋₆ béo, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc:

hai nhóm R trên cùng nitơ cùng với nguyên tử xen vào giữa chúng để tạo ra vòng heteroaryl no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại, ngoài nitơ, độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

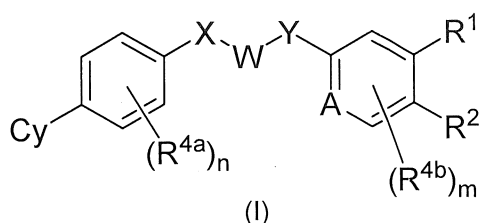
R^{5a} là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, hoặc CN;

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl; hoặc R^{6a} và R^{6b} được nối với nhau để tạo ra liên kết;

R^{6c} là H hoặc C₁₋₆ alkyl được thể hoặc chưa được thể;

m là 1, 2, hoặc 3; và n là 1, 2, 3, hoặc 4.

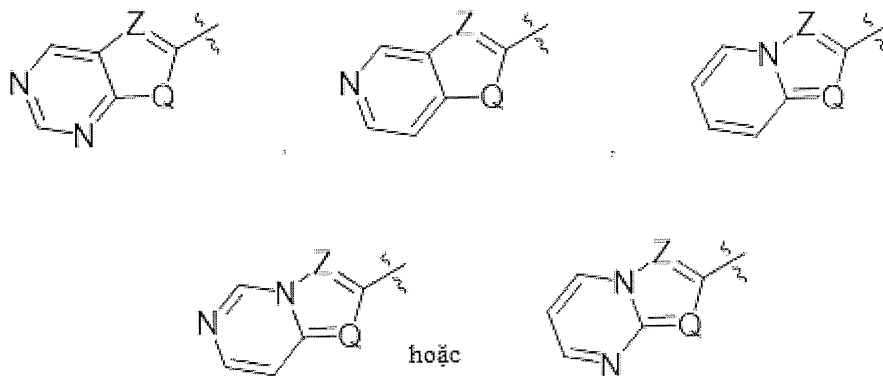
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó

trong đó:

A là C hoặc N;



Cy là

được thể hoặc chưa được thể;

Q là N, -N(H)-, -O-, hoặc -S-;

Z là $-\text{CR}^{5a}=$ hoặc $-\text{N}=$;

X là $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc -O-;

Y là liên kết đơn, $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc -O-;

W là -C(O)-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂-;

một trong số R^1 và R^2 là $\text{Cy}^2\text{-N(H)C(O)-C(R}^{6a})=\text{C(R}^{6b})(\text{R}^{6c})$, hoặc $\text{CH}_2\text{-Cy}^2\text{-N(H)C(O)-C(R}^{6a})=\text{C(R}^{6b})(\text{R}^{6c})$; và còn lại là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, hoặc CN;

Cy^2 là nhóm tùy ý được thể được chọn từ phenyl, pyridyl, hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

mỗi R^{3a} , và R^{3b} độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, halo, CN, OR, -N(R)₂, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -SO₂R, -C(O)R, -CO₂R, hoặc nhóm tùy ý được thể được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

mỗi R độc lập là H, hoặc nhóm tùy ý được thể được chọn từ C₁₋₆ béo, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc:

hai nhóm R trên cùng nitơ cùng với nguyên tử xen vào giữa chúng để tạo ra vòng heteroaryl no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại, ngoài nitơ, độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

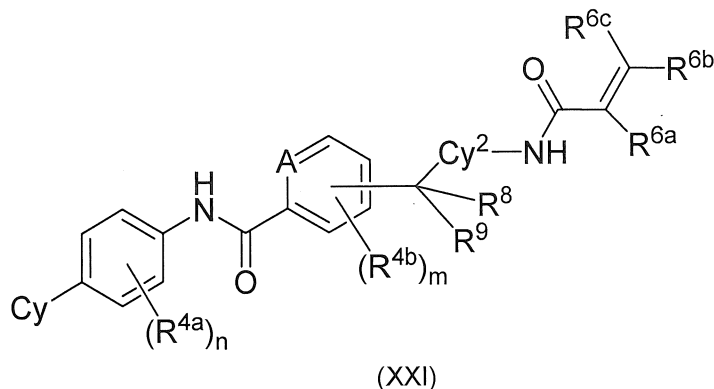
R^{5a} là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, hoặc CN;

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl; hoặc R^{6a} và R^{6b} được nối với nhau để tạo ra liên kết;

R^{6c} là H hoặc C₁₋₆ alkyl được thể hoặc chưa được thể;

m là 1, 2, hoặc 3; và n là 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (XXI):



hoặc muối được dụng của nó,

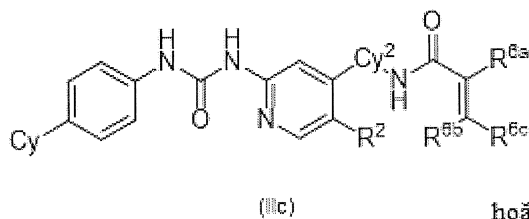
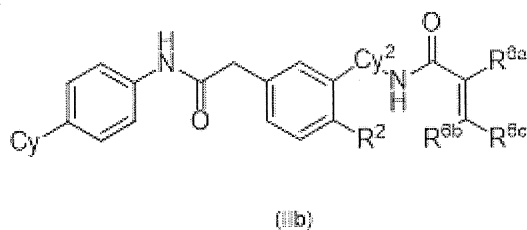
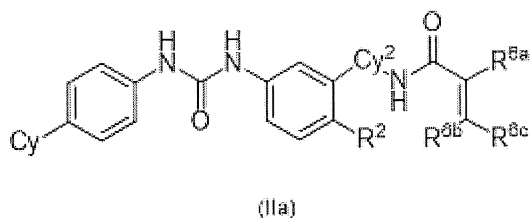
trong đó A, Cy, Cy², R^{4b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, m, và n như được mô tả cho công thức (I); và mỗi R⁸ và R⁹ độc lập là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, hoặc CN.

Theo một số phương án, X là -N(H)- và Y là -NH-, -C(H)₂- hoặc O. Theo một số phương án, mỗi trong số X và Y là -N(H)-.

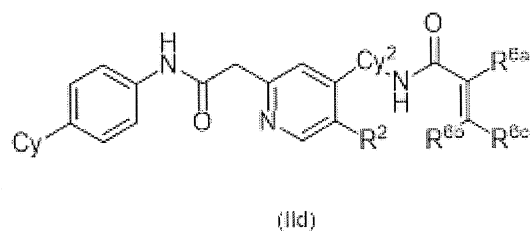
Theo một số phương án, W là -S(O)-, hoặc -S(O)₂-. Theo một phương án cụ thể, W là -C(O)-.

Theo một số phương án, -X-W-Y- là -N(H)-C(O)-N(H)-, -N(H)-C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-N(H)-, -N(H)-S(O)-N(H)-, -N(H)-S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-N(H)-, -N(H)-S(O)₂-N(H)-, -N(H)-S(O)₂-CH₂-, -CH₂-S(O)₂-N(H)-, hoặc -N(H)-C(O)-.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IIa), (IIb), (IIc) hoặc (IId):



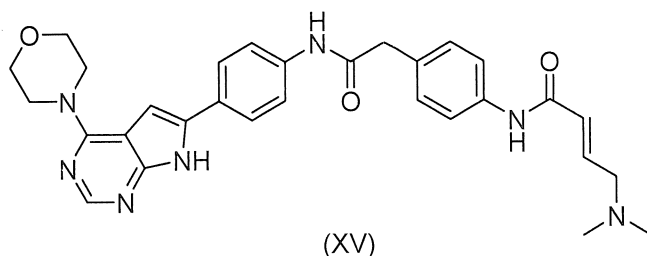
hoặc



hoặc muối dược dụng của nó.

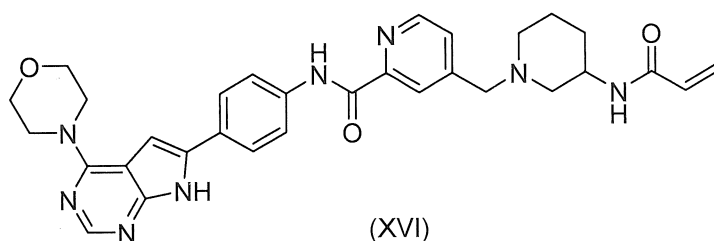
Theo một số phương án, R^2 là H, Me, Et, i-Pr, CF_3 , F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XV):



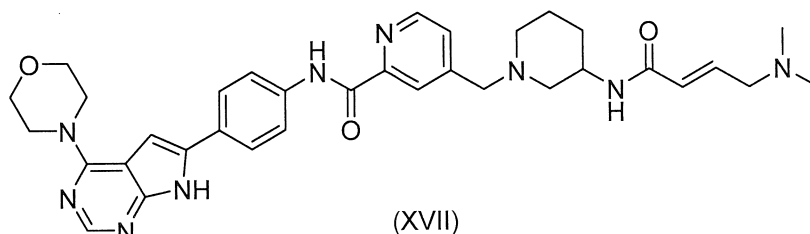
hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XVI):



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XVII):



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, vị trí hoạt động là khoang trong đó hợp chất hoặc gốc gắn kết với vị trí MLL trên menin. Theo một số phương án, vị trí hoạt động là MEN1 ở vị trí gắn kết MLL.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là bệnh tự miễn, bệnh miễn dịch tế bào khác loại, bệnh ung thư, bệnh tế bào mast, bệnh loãng xương hoặc rối loạn tiêu xương, hoặc bệnh viêm.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế cũng có thể đóng vai trò như chất chống khối u thông qua hoạt động ngoài mục tiêu bằng cách tác động đến các tương tác protein-protein khác cũng như kinaza.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) và tá dược được dụng. Theo một số phương án, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) được bào chế cho đường dùng được chọn từ dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng qua miệng, dùng qua đường mũi, dùng tại chỗ, hoặc dùng qua trực tràng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh tự miễn bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án bệnh tự miễn được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc luput. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch tế bào khác loại bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, bệnh ung thư là ung thư dòng tủy tế bào máu. Theo một số phương án, bệnh ung thư là ung thư dòng bạch huyết tế bào máu. Theo một số phương án, bệnh ung thư là rối loạn tăng sinh tế bào B. Theo một số phương án, bệnh ung thư là ung thư dòng bạch huyết tế bào máu.

Theo một số phương án, bệnh ung thư dòng tủy tế bào máu là bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính. Theo một số phương án, bệnh ung thư bạch huyết tế bào máu là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán, bệnh u lympho dạng nang hoặc bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính. Theo một số phương án, bệnh ung thư (mô mềm) là u nguyên bào thần kinh đệm và bệnh ung thư tụy. Theo một số phương án, bệnh ung thư là caxinom tế bào thận.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tế bào mast bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh loãng xương hoặc rối loạn tiêu xương bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I).

Bất kỳ sự kết hợp nào của các nhóm được mô tả ở trên cho các biến đổi khác nhau đều được dự tính ở đây. Cần hiểu rằng các phân tử thể và mẫu thể đối với các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật để tạo ra hợp chất mà ổn định về mặt hóa học và có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, cũng như các lĩnh vực được nêu ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm, chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một trong số hợp chất bất kỳ ở đây, hoặc muối được dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính được, tiền chất được dụng, hoặc solvat được dụng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây còn chứa chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất gắn kết được dụng.

Dược phẩm được bào chế để dùng bằng đường và phương tiện thích hợp chứa nồng độ hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc dẫn xuất hữu hiệu về mặt dược của chúng, mà phân phối lượng hữu hiệu để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà được điều biến hoặc nếu không thì bị tác động bởi hoạt động của Menin-MLL, hoặc trong đó hoạt động của Menin-MLL có liên quan, được đề xuất. Lượng và nồng độ hiệu quả là hiệu quả để cải thiện bất kỳ triệu chứng nào của bất kỳ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh nào được bộc lộ ở đây.

Theo các phương án nhất định, dược đề xuất ở đây là dược phẩm có chứa: i) chất mang, chất pha loãng và/hoặc tá dược có thể chấp nhận được về mặt sinh lý; và ii) một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất ở đây.

Theo một số phương án, dược đề xuất ở đây là phương pháp điều trị cho bệnh nhân bằng cách sử dụng hợp chất được đề xuất ở đây. Theo một số phương án, dược đề xuất ở đây là phương pháp ức chế hoạt động của Menin-MLL, hoặc phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, có thể có lợi từ việc ức chế hoạt động Menin-MLL, ở

bệnh nhân, bao gồm việc dùng cho bệnh nhân lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất bất kỳ ở đây, hoặc muối được dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính được, tiền chất được dụng hoặc solvat được dụng.

Theo một số phương án, được mô tả ở đây là việc sử dụng hợp chất được bộc lộ ở đây để ức chế hoạt động Menin-MLL hoặc để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, mà sẽ có lợi từ việc ức chế hoạt động Menin-MLL.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây được dùng cho người.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây được dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây được sử dụng để bào chế thuốc ức chế hoạt động Menin-MLL. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây được sử dụng để bào chế thuốc ức chế hoạt động Menin-MLL.

Các sản phẩm sản xuất bao gồm vật liệu đóng gói, hợp chất hoặc dược phẩm hoặc dẫn xuất được dụng của chúng được đề xuất ở đây, có hiệu quả để ức chế hoạt động của Menin-MLL, trong vật liệu đóng gói, và nhãn chỉ ra rằng hợp chất hoặc dược phẩm, hoặc muối được dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính được, tiền chất được dụng, hoặc solvat được dụng của chúng, được sử dụng để ức chế hoạt động của Menin-MLL, được đề xuất.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế hoạt động Menin-MLL ở đối tượng cần điều trị bằng cách cho đối tượng dùng dược phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có cấu trúc là công thức (I). Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị mắc bệnh tự miễn, ví dụ, bệnh viêm đường ruột, bệnh viêm khớp, luput, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm xương khớp, bệnh Still, bệnh viêm khớp vị thành niên, bệnh tiểu đường, chứng nhược cơ, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Ord, hội chứng Sjögren do bệnh Graves, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Guillain-Barré, bệnh viêm não tủy lan tỏa cấp tính, bệnh Addison, hội chứng rung giật mắt giật cơ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh không dung nạp gluten, hội chứng Goodpasture, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh viêm thần kinh thị giác, bệnh xơ cứng bì, bệnh xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái

ương, bệnh thiếu máu tan máu do tự miễn, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, bệnh rụng tóc toàn bộ, bệnh Behçet, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng, chứng lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, bệnh xơ cứng bì, hoặc chứng đau âm hộ.

Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch của tế bào khác loại, ví dụ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, cấy, truyền, phản vệ, dị ứng, quá mẫn typ I, viêm kết mạc do dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, hoặc bệnh viêm da cơ địa.

Theo các phương án nhất định, đối tượng cần điều trị mắc bệnh viêm, ví dụ, bệnh hen, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm tiểu phế quản, viêm phế quản, viêm bao hoạt dịch, viêm cổ tử cung, viêm đường mật, viêm túi mật, viêm ruột kết, viêm kết mạc, viêm bàng quang, viêm tuyến lệ, bệnh viêm da, viêm da cơ, viêm não, viêm màng trong tim, viêm màng trong tử cung, viêm ruột non, viêm ruột hoại tử, viêm lõi cầu trong xương, viêm mào tinh hoàn, viêm cân gan bàn chân, viêm mô xơ, viêm dạ dày, viêm dạ dày-ruột, viêm gan, viêm tuyến mồ hôi mủ, viêm thanh quản, viêm vú, viêm màng não, viêm tủy, viêm cơ tim, viêm cơ, viêm thận, viêm buồng trứng, viêm tinh hoàn, viêm xương, viêm tai giữa, viêm tụy, viêm tuyến mang tai, viêm màng ngoài tim, viêm màng bụng, viêm họng, viêm màng phổi, viêm tĩnh mạch, viêm phổi khu trú, viêm phổi, viêm trực tràng, viêm tuyến tiền liệt, viêm bả thận, viêm mũi, viêm ống dẫn trứng, viêm xoang, viêm miệng, viêm màng hoạt dịch, viêm gân, viêm amidan, viêm màng bồ đào, viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, hoặc viêm âm hộ.

Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị mắc bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư là rối loạn tăng sinh tế bào B, ví dụ, bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán, bệnh u lympho dạng nang, bệnh u lympho lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào B, u lympho tương bào lympho/bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u lympho vùng rìa tại lách, u tủy tương bào, u tương bào, u lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch, u lympho tế bào B vùng rìa hạch, u lympho tế bào vỏ, u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u lympho tế bào B lớn trong mạch, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho burkitt/bệnh bạch cầu, hoặc u hạt dạng lympho. Theo một số phương án, trong đó đối tượng mắc bệnh ung thư, chất chống ung thư được dùng cho đối tượng ngoài một trong số các hợp chất được nêu ở trên.

Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị mắc rối loạn thuyên tắc huyết khối, ví dụ, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tái tắc sau khi nong mạch vành, tái hẹp sau khi nong mạch vành, tái tắc sau khi phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, tái hẹp sau khi phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, đột quy, thiếu máu cục bộ thoáng qua, rối loạn tắc động mạch ngoại vi, thuyên tắc phổi, hoặc chứng huyết khối tĩnh mạch sâu.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị bệnh tự miễn bằng cách dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII). Theo một số phương án, bệnh tự miễn là bệnh viêm khớp. Theo một số phương án, bệnh tự miễn là luput. Theo một số phương án, bệnh tự miễn là bệnh viêm đường ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm xương khớp, bệnh Still, bệnh viêm khớp vị thành niên, luput, bệnh tiểu đường, chứng nhược cơ, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Ord, hội chứng Sjögren do bệnh Graves, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Guillain-Barré, bệnh viêm não tủy lan tỏa cấp tính, bệnh Addison, hội chứng rung giật mắt giật cơ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh không dung nạp gluten, hội chứng Goodpasture, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh viêm thần kinh thị giác, bệnh xơ cứng bì, bệnh xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan máu do tự miễn, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, bệnh rụng tóc toàn bộ, bệnh Behçet, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng, chứng lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, bệnh xơ cứng bì, hoặc chứng đau âm hộ.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch của tế bào khác loại bằng cách dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có cấu trúc (I)-(XVII). Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch của tế bào khác loại là bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, cấy, truyền, phản vệ, dị ứng, quá mẫn typ I, viêm kết mạc do dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, hoặc bệnh viêm da cơ địa.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị bệnh viêm bằng cách dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII). Theo một số phương án, bệnh

viêm là bệnh hen, bệnh viêm đường ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm tiểu phế quản, viêm phế quản, viêm bao hoạt dịch, viêm cổ tử cung, viêm đường mật, viêm túi mật, viêm ruột kết, viêm kết mạc, viêm bàng quang, viêm tuyến lệ, bệnh viêm da, viêm da cơ, viêm não, viêm màng trong tim, viêm màng trong tử cung, viêm ruột non, viêm ruột hoại tử, viêm lõi cầu trong xương, viêm mào tinh hoàn, viêm cân gan bàn chân, viêm mô xơ, viêm dạ dày, viêm dạ dày-ruột, viêm gan, viêm tuyến mồ hôi mủ, viêm thanh quản, viêm vú, viêm màng não, viêm tủy viêm cơ tim, viêm cơ, viêm thận, viêm buồng trứng, viêm tinh hoàn, viêm xương, viêm tai giữa, viêm tụy, viêm tuyến mang tai, viêm màng ngoài tim, viêm màng bụng, viêm họng, viêm màng phổi, viêm tĩnh mạch, viêm phổi khu trú, viêm phổi, viêm trực tràng, viêm tuyến tiền liệt, viêm bả thận, viêm mũi, viêm ống dẫn trứng, viêm xoang, viêm miệng, viêm màng hoạt dịch, viêm gân, viêm amidan, viêm màng bồ đào, viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, hoặc viêm âm hộ.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII). Theo một số phương án, bệnh ung thư là rối loạn tăng sinh tế bào B, ví dụ, bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán, bệnh u lympho dạng nang, bệnh u lympho lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào B, u lympho tương bào lympho/bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u lympho vùng rìa tại lách, u tủy tương bào, u tương bào, u lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch, u lympho tế bào B vùng rìa hạch, u lympho tế bào vỏ, u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u lympho tế bào B lớn trong mạch, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho burkitt/bệnh bạch cầu, hoặc u hạt dạng lympho. Theo một số phương án, trong đó đối tượng mắc bệnh ung thư, chất chống ung thư được dùng cho đối tượng ngoài một trong số các hợp chất được nêu ở trên.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp điều trị rối loạn thuyên tắc huyết khối bằng cách dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII). Theo một số phương án, rối loạn thuyên tắc huyết khối là nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tái tắc sau khi nong mạch vành, tái hẹp sau khi nong mạch vành, tái tắc sau khi phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, tái hẹp sau khi phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, đột quy, thiếu

máu cục bộ thoáng qua, rối loạn tắc động mạch ngoại vi, thuyên tắc phổi, hoặc chứng huyết khối tĩnh mạch sâu.

Theo một số phương án phương pháp điều trị viêm bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một lần lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một lần lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII). Loại bệnh ung thư có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư tụy và các khối u rắn hoặc huyết học khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hô hấp bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một lần lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức cấu trúc (I)-(XVII). Theo một số phương án, bệnh hô hấp là bệnh hen. Theo một số phương án, bệnh hô hấp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành và bệnh hen do dị ứng (bệnh hen do ngoại lai), bệnh hen không do dị ứng (bệnh hen nội tại), bệnh hen nặng cấp tính, bệnh hen mạn tính, bệnh hen lâm sàng, bệnh hen về đêm, bệnh hen gây ra do dị ứng nguyên, bệnh hen nhạy với aspirin, bệnh hen gây ra do tập thể dục, bệnh tăng thông khí isocapnic, bệnh hen khởi phát ở trẻ em, bệnh hen khởi phát ở người lớn, bệnh hen dạng ho, bệnh hen do nghề nghiệp, bệnh hen chống lại steroid, và bệnh hen theo mùa.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh viêm xương khớp bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một lần lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị đáp ứng viêm của da bao gồm việc dùng cho động vật có vú ít nhất một lần lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc có công thức (I)-(XVII). Đáp ứng viêm của da bao gồm, ví dụ, bệnh viêm da, bệnh viêm da tiếp xúc, eczema, mề đay, bệnh trứng cá đỏ, và sẹo. Theo một khía cạnh khác là phương pháp để giảm tổn thương vảy nến ở da, khớp hoặc các mô hoặc cơ quan khác, bao gồm việc dùng cho động vật có vú lượng hữu hiệu của hợp chất thứ nhất có công thức cấu trúc (I)-(XVII).

Theo các phương án nhất định, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh dưới đây bao gồm việc dùng cho động vật có vú hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là ALL (bệnh u lympho lympho bào cấp tính), DLBCL (bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa), FL (bệnh u lympho dạng nang), RCC (caxinom tế bào thận), u nguyên bào tủy ở trẻ em, u nguyên bào thần kinh đệm, bệnh ung thư hoặc khối u tủy, bệnh ung thư gan (caxinom tế bào gan), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Myc), bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (Myc), AML (bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính), hoặc MDS (hội chứng loạn sinh tủy). Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là loạn trương lực cơ khởi phát sớm. Theo một số phương án khác nữa, bệnh hoặc tình trạng bệnh là hội chứng Kabuki.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là khối u do p53 điều khiển.

Khối u do p53 điều khiển và Menin/MLL1

Con đường truyền tín hiệu RUNX2 là một trong các tín hiệu sống sót đặc trưng cho các tế bào ung thư khiếm khuyết p53. RUNX2 tuyển chọn phức hợp biểu sinh Menin/MLL1 để gây ra sự biểu hiện của MYC. Việc sử dụng các chất ức chế không thuận nghịch phân tử nhỏ của phức hợp Menin/MLL1, hướng đích trực RUNX2/Menin/MLL1/MYC là một chiến lược khả thi để tiêu diệt tế bào ung thư khiếm khuyết p53 (Shih, et al., A RUNX2-Mediated Epigenetic Regulation of the Survival of p53 Defective Cancer Cells. PLOS Genetics, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005884>, 2016).

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh là khối u do MYC điều khiển.

Khối u do MYC điều khiển và Menin/MLL1

MYC được ghi nhận là có liên quan rộng rãi đến nhiều bệnh ung thư, trong đó biểu hiện của nó được ước tính là tăng cao hoặc không được điều chỉnh ở 70% trường hợp ung thư ở người. Mức độ biểu hiện MYC cao có liên quan đến bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở người và bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (Gurel et al., Mod Pathol. 2008 Sep; 21(9):1156-67; Palaskas et al., Cancer Res. 2011 Aug 1; 71(15):5164-74). Các mô hình thực nghiệm về sự hình thành khối u qua trung gian Myc cho thấy rằng các khối u đã hình thành phụ thuộc vào Myc và sự biểu hiện không được điều chỉnh của Myc dẫn đến phụ thuộc không chỉ Myc mà còn cả vào các chất dinh dưỡng. Các thay đổi do Myc gây ra này mang đến cơ hội khác biệt cho các chiến lược điều trị mới. Mặc dù thực tế là các tế bào tăng sinh bình thường (các ngăn tế bào gốc và tế bào miễn dịch) cũng sử dụng MYC để tái tạo, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào việc hướng đích Myc để điều trị ung

thư. Các chiến lược đã xuất hiện để ức chế biểu hiện MYC, làm gián đoạn quá trình dime hóa Myc-Max, ức chế liên kết ADN của Myc-Max và can thiệp vào các gen đích Myc chính (Dang et al. Cell. 2012, 149(1): 22–35).

Vai trò của Menin trong việc ức chế khối u là đặc hiệu tế bào, sự phá vỡ Menin trong gan hoặc hệ thống tạo máu không dẫn đến tạo thành khối u. Quan trọng là xác định nồng độ của thuốc trong mô nội tiết, mô gan, tủy xương và hệ tạo máu.

Phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên là phương án trong đó việc dùng là trong ruột, ngoài đường tiêu hóa hoặc cả hai, và trong đó (a) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng toàn thân cho động vật có vú; (b) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng qua đường miệng cho động vật có vú; (c) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng trong tĩnh mạch cho động vật có vú; (d) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng bằng cách hít; (e) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng qua đường mũi; hoặc (f) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng bằng cách tiêm cho động vật có vú; (g) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng tại chỗ (da) cho động vật có vú; (h) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng bằng cách dùng cho mắt; hoặc (i) lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất được dùng qua trực tràng cho động vật có vú.

Phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên là phương án bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu duy nhất của hợp chất được đề xuất bao gồm một số phương án trong đó (i) hợp chất được đề xuất được dùng một lần; (ii) hợp chất được đề xuất được dùng cho động vật có vú nhiều lần trong khoảng thời gian một ngày; (iii) liên tục; hoặc (iv) liên tiếp.

Phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên là một số phương án bao gồm việc dùng nhiều lượng hữu hiệu của hợp chất được đề xuất, bao gồm một số phương án trong đó (i) hợp chất được đề xuất được dùng trong một liều duy nhất; (ii) thời gian giữa các lần dùng là 6 giờ; (iii) hợp chất được đề xuất được dùng cho động vật có vú mỗi 8 giờ. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm thời gian tạm dừng dùng thuốc, trong đó việc dùng hợp chất bị tạm ngừng hoặc tạm thời giảm liều của hợp chất được dùng; vào cuối thời gian tạm dừng dùng thuốc, việc dùng hợp chất sẽ được tiếp tục lại. Thời gian tạm dừng dùng thuốc có thể thay đổi từ 2 ngày đến 1 năm.

Phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu ở trên liên quan đến việc điều trị rối loạn tăng sinh, bao gồm bệnh ung thư, là một số phương án bao gồm việc dùng ít nhất một chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm alemtuzumab, arsenic trioxit, asparaginaza (được pegyl hóa hoặc không), bevacizumab, cetuximab, hợp chất gốc platin chẳng hạn như cisplatin, cladribin, daunorubixin/doxorubixin/idarubixin, irinotecan, fludarabin, 5-flouraxil, gemtuzumab, metotrexat, Paclitaxel™, taxol, temozolomit, thioguanin, hoặc các lớp thuốc bao gồm hocmon (chất đối kháng estrogen, chất đối kháng androgen, hoặc chất tương tự hocmon giải phóng gonadotropin, interferon chẳng hạn như alpha interferon, nitơ mù tạc chẳng hạn như busulfan hoặc melphalan hoặc mechlorethamin, retinoit chẳng hạn như tretinoin, chất ức chế không thuận nghịch topoisomeraza chẳng hạn như irinotecan hoặc topotecan, chất ức chế không thuận nghịch tyrosin kinaza chẳng hạn như gefinitinib hoặc imatinib, hoặc chất để điều trị dấu hiệu hoặc triệu chứng gây ra bởi liệu pháp điều trị như vậy bao gồm allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) là chất ức chế không thuận nghịch hoạt động của Menin-MLL. Theo các phương án nhất định, chất ức chế không thuận nghịch này có IC₅₀ dưới 10 microM trong thử nghiệm enzym. Theo một số phương án, chất ức chế menin-MLL có IC₅₀ nhỏ hơn 1 microM, và theo một số phương án, nhỏ hơn 0,25 microM.

Các mục đích, dấu hiệu và ưu điểm khác của phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết dưới đây. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, trong khi chỉ ra các phương án cụ thể, chỉ được đưa ra bằng cách minh họa, vì các thay đổi và sửa đổi khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ phần mô tả chi tiết này. Đề mục của các phần được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích tổ chức và không được hiểu là làm giới hạn đối tượng được mô tả. Tất cả các tài liệu, hoặc các phần của tài liệu, được trích dẫn trong đơn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bằng sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, các bài báo, sách, hướng dẫn sử dụng và các luận thuyết ở đây đều được kết hợp rõ ràng bằng cách tham khảo toàn bộ cho bất kỳ mục đích nào.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện hiệu quả làm tăng nồng độ của hợp chất 1 và MI-503 ($0,027\mu\text{M}$ - $20\mu\text{M}$) đối với quá trình tăng sinh tế bào HL-60 sau 4 ngày điều trị, khi được phát hiện bởi thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiterGlo. Mỗi điểm dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ SEM từ thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện hai lần.

Fig.2 thể hiện hiệu quả làm tăng nồng độ của hợp chất 1 và MI-503 ($0,027\mu\text{M}$ - $20\mu\text{M}$) đối với quá trình tăng sinh tế bào MV-4-11 sau 4 ngày điều trị, khi được phát hiện bởi thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiterGlo. Mỗi điểm dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ SEM từ thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện hai lần.

Fig.3 thể hiện hiệu quả làm tăng nồng độ của hợp chất 1 và MI-503 ($0,027\mu\text{M}$ - $20\mu\text{M}$) đối với quá trình tăng sinh tế bào MOLM-13 sau 4 ngày điều trị, khi được phát hiện bởi thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiterGlo. Mỗi điểm dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ SEM từ thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện hai lần.

Fig.4 thể hiện hiệu quả làm tăng nồng độ của hợp chất 10 đối với quá trình tăng sinh tế bào RS-411, HL-60, MOLM-13, và MV411 sau 4, 7, 11, và 14 ngày điều trị (T4, T7, T11, và T14) khi được phát hiện bởi thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiterGlo. Mỗi điểm dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ SEM từ thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện hai lần.

Fig.5 thể hiện hiệu quả làm tăng nồng độ của hợp chất 13 đối với quá trình tăng sinh tế bào RS-411, HL-60, MOLM-13, và MV411 sau 4, 7, 11, và 14 ngày điều trị (T4, T7, T11, và T14) khi được phát hiện bởi thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiterGlo. Mỗi điểm dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ SEM từ thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện hai lần.

Fig.6 thể hiện hiệu quả làm tăng nồng độ của hợp chất 15 đối với quá trình tăng sinh tế bào RS-411, HL-60, MOLM-13, và MV411 sau 4, 7, 11, và 14 ngày điều trị (T4, T7, T11, và T14) khi được phát hiện bởi thử nghiệm khả năng sống của tế bào CellTiterGlo. Mỗi điểm dữ liệu là giá trị trung bình $\pm$ SEM từ thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện hai lần.

Fig.7 thể hiện kết quả thử nghiệm tăng sinh trong thời gian dài của hợp chất 10.

Fig.8 thể hiện kết quả thử nghiệm tăng sinh trong thời gian dài của hợp chất 13, hợp chất 15, và hợp chất 23.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật mà đối tượng được bảo hộ thuộc về. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho các thuật ngữ ở đây, thì các định nghĩa trong phần mô tả này sẽ được ưu tiên áp dụng. Khi tham khảo một URL hoặc mã định danh hoặc địa chỉ khác, cần phải hiểu rằng mã định danh đó có thể thay đổi và thông tin cụ thể trên internet có thể đến và đi, nhưng thông tin tương đương có thể được tìm thấy bằng cách tìm kiếm trên internet. Việc tham khảo để chứng minh tính sẵn có và phổ biến công khai của thông tin đó.

Cần hiểu là phần mô tả chung trên đây và phần mô tả chi tiết sau đây chỉ là ví dụ và giải thích và không làm giới hạn đối tượng bất kỳ được bảo hộ. Trong đơn này, việc sử dụng số ít cũng bao gồm việc sử dụng số nhiều trừ khi được nêu ra cụ thể. Cần phải hiểu rằng, trong phần mô tả này và trong các yêu cầu bảo hộ đi kèm, các dạng thể hiện số ít bao gồm cả các dạng thể hiện số nhiều, trừ khi có quy định khác rõ ràng theo ngữ cảnh. Việc sử dụng thuật ngữ “bao gồm” cũng như các dạng khác, chẳng hạn như “bao gồm”, “gồm” và “gồm có”, không giới hạn. Định nghĩa về các thuật ngữ hóa học tiêu chuẩn có thể được tìm thấy trong các công trình tham khảo, bao gồm Carey và Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY tái bản lần thứ 4” tập A (2000) và B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi được chỉ ra khác, các phương pháp khối phổ, NMR, HPLC, hóa học protein, hóa sinh, kỹ thuật ADN tái tổ hợp và dược học thông thường, trong phạm vi của lĩnh vực kỹ thuật sẽ được sử dụng. Trừ khi có định nghĩa cụ thể khác, các danh pháp được sử dụng liên quan đến, và các quy trình và kỹ thuật phòng thí nghiệm về, hóa học phân tích, hóa học hữu cơ tổng hợp và hóa dược và y tế nêu trong bản mô tả này là đã biết trong lĩnh vực. Các kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng để tổng hợp hóa học; phân tích hóa học; điều chế, bào chế và đưa dược phẩm vào cơ thể và điều trị cho bệnh nhân. Các kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng cho ADN tái tổ hợp, tổng hợp oligonucleotit, nuôi cấy mô và biến nạp (ví dụ, xung điện, chuyển nhiễm qua

liposom). Phản ứng và kỹ thuật tinh chế có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng kit theo mô tả của nhà sản xuất hoặc như thường được thực hiện trong lĩnh vực này hoặc như được nêu trong bản mô tả này. Các quy trình và các kỹ thuật nêu trên có thể thường được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung và riêng mà được viện dẫn và được thảo luận trong bản mô tả.

Cần hiểu rằng các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây không giới hạn ở phương pháp luận, quy trình, dòng tế bào, cấu trúc và thuốc thử cụ thể được mô tả ở đây và như vậy có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây, mà sẽ chỉ bị giới hạn bởi yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Tất cả các công bố và bằng sáng chế được đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nhằm mục đích mô tả và bộc lộ, ví dụ, các cấu trúc và phương pháp luận được mô tả trong các công bố, có thể được sử dụng cùng với các phương pháp, dược phẩm và hợp chất được mô tả ở đây. Các công bố được thảo luận ở đây chỉ được cung cấp phần mô tả của chúng trước ngày nộp đơn của sáng chế. Không có nội dung nào trong bản mô tả này được hiểu là công nhận rằng các tác giả sáng chế được nêu ở đây không được quyền tiết lộ thông tin đó do sáng chế trước đó hoặc vì bất kỳ lý do nào khác.

"Alkyl" chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, không chứa nhóm chưa no, có từ một đến mười lăm nguyên tử cacbon (ví dụ, C₁-C₁₅ alkyl). Theo các phương án nhất định, alkyl bao gồm từ một đến mười ba nguyên tử cacbon (ví dụ, C₁-C₁₃ alkyl). Theo các phương án nhất định, alkyl bao gồm một đến tám nguyên tử cacbon (ví dụ, C₁-C₈ alkyl). Theo một số phương án, alkyl bao gồm từ năm đến mười lăm nguyên tử cacbon (ví dụ, C₅-C₁₅ alkyl). Theo các phương án nhất định, alkyl bao gồm từ năm đến tám nguyên tử cacbon (ví dụ, C₅-C₈ alkyl). Alkyl này được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (n-pr), 1-metyletyl (iso-propyl hoặc i-Pr), n-butyl (n-Bu), n-pentyl, 1,1-dimetyletyl (t-butyl, hoặc t-Bu), 3-metylhexyl, 2-metylhexyl, và tương tự. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, nhóm alkyl tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này.

Nhóm alkyl cũng có thể là “alkyl mạch ngắn” có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, C_1-C_x bao gồm C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x .

"Alkenyl" chỉ nhóm gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết đôi, và có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, alkenyl bao gồm từ hai đến tám nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, alkenyl bao gồm từ hai đến bốn nguyên tử cacbon. Alkenyl được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, ethenyl (tức là, vinyl), prop-1-enyl (tức là, allyl), but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, và tương tự. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, nhóm alkenyl tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này.

"Alkynyl" chỉ nhóm gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết ba, có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, alkynyl bao gồm từ hai đến tám nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, alkynyl có từ hai đến bốn nguyên tử cacbon. Alkynyl được gắn với phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và tương tự. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, nhóm alkynyl tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này.

"Alkylen" hoặc "mạch alkylen" chỉ hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh liên kết phần còn lại của phân tử này với nhóm gốc, chỉ bao gồm cacbon và hydro, không chứa nhóm chưa no và có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon, ví dụ, metylen, etylen, propylen, n-butylen, và tương tự. Mạch alkylen được gắn với phần còn lại của phân tử qua liên kết đơn và với nhóm gốc qua liên kết đơn. Các điểm gắn của mạch alkylen với phần còn lại của phân tử và với nhóm gốc có thể qua một cacbon trong mạch alkylen hoặc qua hai cacbon bất kỳ trong mạch này. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, mạch alkylen tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này.

"Alkenylen" hoặc "mạch alkenylen" chỉ hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh liên kết phần còn lại của phân tử này với nhóm gốc, chỉ bao gồm cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết đôi và có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon, ví dụ, ethenylen, propenylen, n-butenylen, và tương tự. Mạch alkenylen được gắn với phần

còn lại của phân tử qua liên kết đôi hoặc liên kết đơn và với nhóm gốc qua liên kết đôi hoặc liên kết đơn. Các điểm gắn của mạch alkenylen với phần còn lại của phân tử và với nhóm gốc có thể qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ trong mạch này. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, mạch alkenylen tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này. "Aryl" chỉ gốc thu được từ hệ vòng hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro khỏi nguyên tử cacbon trong vòng. Hệ vòng hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng chỉ chứa hydro và cacbon từ sáu đến mười tám nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một trong số các vòng trong hệ vòng này là chưa no hoàn toàn, tức là, nó chứa hệ điện tử $(4n+2) \pi$ vòng, được khử định vị theo thuyết Hückel. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm chẳng hạn như phenyl (Ph), fluorenyl, và naphtyl. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, thuật ngữ "aryl" hoặc tiền tố "ar-" (chẳng hạn như trong "aralkyl") nghĩa là bao gồm gốc aryl tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này.

"Aralkyl" chỉ gốc có công thức $-R^c$ -aryl trong đó R^c là mạch alkylen như được xác định ở trên, ví dụ, benzyl, diphenylmetyl và tương tự. Phần mạch alkylen của gốc aralkyl tùy ý được thể như được mô tả ở trên đối với mạch alkylen. Phần aryl của gốc aralkyl tùy ý được thể như được mô tả ở trên đối với nhóm aryl.

"Aralkenyl" chỉ gốc có công thức $-R^d$ -aryl trong đó R^d là mạch alkenylen như được xác định ở trên. Phần aryl của gốc aralkenyl tùy ý được thể như được mô tả ở trên đối với nhóm aryl. Phần mạch alkenylen của gốc aralkenyl tùy ý được thể như được xác định ở trên đối với nhóm alkenylen.

"Aralkynyl" chỉ gốc có công thức $-R^e$ -aryl, trong đó R^e là mạch alkynylen như được xác định ở trên. Phần aryl của gốc aralkynyl tùy ý được thể như được mô tả ở trên đối với nhóm aryl. Phần mạch alkynylen của gốc aralkynyl tùy ý được thể như được xác định ở trên đối với mạch alkynylen.

"Carboxycyl" chỉ gốc hydrocacbon bền không thơm đơn vòng hoặc đa vòng chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro, mà bao gồm hệ vòng dung hợp hoặc có cầu nối, có từ ba đến mười lăm nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, carboxycyl bao gồm từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, carboxycyl bao gồm từ năm đến bảy nguyên tử cacbon. Carboxycyl được gắn với phần còn lại của phân

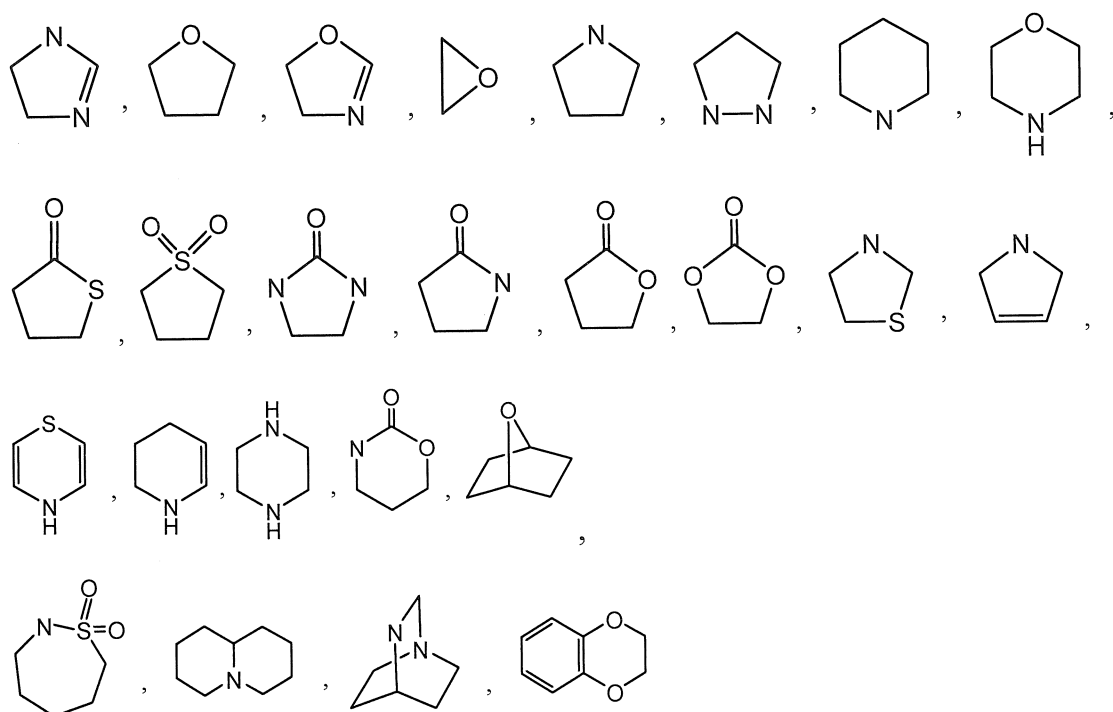
tử bằng liên kết đơn. Carboxyclyl tùy ý là no, (tức là, chỉ chứa duy nhất liên kết C-C) hoặc chưa no (tức là, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba). Gốc carboxyclyl no hoàn toàn cũng được gọi là "xycloalkyl". Ví dụ về xycloalkyl đơn vòng bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Carboxyclyl chưa no cũng được gọi là "xycloalkenyl". Ví dụ về xycloalkenyl đơn vòng bao gồm, ví dụ, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclooctenyl. Gốc carboxyclyl đa vòng bao gồm, ví dụ, adamantyl, norbornyl (tức là, bixyclo[2,2,1]heptanyl), norbornenyl, decalanyl, 7,7-dimetyl-bixyclo[2,2,1]heptanyl, và tương tự. Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, thuật ngữ "carboxyclyl" nghĩa là bao gồm gốc carboxyclyl mà tùy ý được thế như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này. "Halo" hoặc "halogen" chỉ các phân tử thế bromo, cloro, flo hoặc iodo.

Các thuật ngữ "haloalkyl", "haloalkenyl", "haloalkynyl" và "haloalkoxy" bao gồm các cấu trúc alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy trong đó ít nhất một hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Theo các phương án nhất định trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, tất cả các nguyên tử halogen này là giống nhau. Theo một số phương án nhất định trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, không phải tất cả các nguyên tử halogen này là giống nhau.

"Floroalkyl" chỉ gốc alkyl, như được xác định ở trên, nghĩa là được thế bằng một hoặc nhiều gốc flo, như được xác định ở trên, ví dụ, triflorometyl, diflorometyl, 2,2,2-trifloroetyl, 1-florometyl-2-floroetyl, và tương tự. Phần alkyl của gốc floroalkyl tùy ý được thế như được xác định ở trên đối với nhóm alkyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị vòng không thơm", "heteroxycloalkyl" hoặc "dị vòng béo" chỉ vòng không thơm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử tạo ra vòng này là nguyên tử khác loại. Nhóm "dị vòng không thơm" hoặc "heteroxycloalkyl" chỉ nhóm xycloalkyl mà bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các gốc này có thể được dung hợp với aryl hoặc heteroaryl. Vòng heteroxycloalkyl có thể được tạo ra bởi từ ba đến 14 nguyên tử vòng, chẳng hạn như ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, hoặc nhiều hơn chín nguyên tử. Vòng heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế. Theo các phương án nhất định, dị vòng không thơm chứa một hoặc nhiều nhóm cacbonyl hoặc thiocacbonyl chẳng hạn như, ví dụ, nhóm chứa oxo và

thio. Ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, lactam, lacton, imit vòng, thioimit vòng, carbamat vòng, tetrahydrothiopyran, 4H-pyran, tetrahydropyran, piperidin, 1,3-dioxin, 1,3-dioxan, 1,4-dioxin, 1,4-dioxan, piperazin, 1,3-oxathian, 1,4-oxathiin, 1,4-oxathian, tetrahydro-1,4-thiazin, 2H-1,2-oxazin, maleimit, suxinimit, axit barbituric, axit thiobarbituric, dioxopiperazin, hydantoin, dihydrouraxil, morpholin, trioxan, hexahydro-1,3,5-triazin, tetrahydrothiophen, tetrahydrofuran, pyrolin, pyrolidin, pyrolidon, pyrolidion, pyrazolin, pyrazolidin, imidazolin, imidazolidin, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolan, 1,3-dithiol, 1,3-dithiolan, isoxazolin, isoxazolidin, oxazolin, oxazolidin, oxazolidinon, thiazolin, thiazolidin, và 1,3-oxathiolan. Ví dụ minh họa về nhóm heteroxycloalkyl, cũng được gọi là dị vòng không thơm, bao gồm:



và tương tự. Thuật ngữ dị vòng béo cũng bao gồm tất cả dạng vòng của hydrat cacbon, bao gồm nhưng không giới hạn ở monosacarit, disacarit và oligosacarit. Tùy thuộc vào cấu trúc, nhóm heteroxycloalkyl có thể là một gốc hoặc hai gốc (tức là, nhóm heteroxycloalkylen).

"Heteroaryl" chỉ gốc thu được từ gốc vòng thơm có từ 3 đến 18 cạnh mà bao gồm từ hai đến mười bảy nguyên tử cacbon và từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Như được sử dụng ở đây, gốc heteroaryl là hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, trong đó ít nhất một trong số các vòng trong hệ vòng là chưa no hoàn toàn, tức là, nó chứa hệ điện tử $(4n+2) \pi$ vòng, được khử định vị theo

thuyết Hückel. Heteroaryl bao gồm hệ vòng dung hợp hoặc có cầu. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có năm, sáu, bảy, tám, chín, hoặc nhiều hơn chín nguyên tử vòng. (Các) nguyên tử khác loại trong gốc heteroaryl tùy ý được oxy hóa. Một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, nếu có mặt, tùy ý được thế bậc bốn. Heteroaryl được gắn với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử bất kỳ của (các) vòng. Ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzindolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzo[d]thiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[b][1,4]dioxepinyl, benzo[b][1,4]oxazinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzothieno[3,2-d]pyrimidinyl, benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, xyclopenta[d]pyrimidinyl, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6-dihydrobenzo[h]quinazolinyl, 5,6-dihydrobenzo[h]cinnolinyl, 6,7-dihydro-5H-benzo[6,7]xyclohepta[1,2-c]pyridazinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, furo[3,2-c]pyridinyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydroxycloocta[d]pyrimidinyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydroxycloocta[d]pyridazinyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydroxycloocta[d]pyridinyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, isoquinolyl, indolizinyl, isoxazolyl, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinyl, naphtyridinyl, 1,6-naphtyridinonyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrobenzo[h]quinazolinyl, 1-phenyl-1H-pyrollyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, pyridinyl, pyrido[3,2-d]pyrimidinyl, pyrido[3,4-d]pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinyl, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,5-c]pyridazinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno[2,3-c]pridinyl, và thiophenyl (tức là thienyl). Trừ khi được nêu cụ thể trong bản mô tả, thuật ngữ

"heteroaryl" nghĩa là bao gồm gốc heteroaryl như được xác định ở trên mà tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở dưới và trong bản mô tả này.

"N-heteroaryl" chỉ gốc heteroaryl như được xác định ở trên chứa ít nhất một nitơ và trong đó điểm gắn của gốc heteroaryl với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử nitơ trong gốc heteroaryl. Gốc N-heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả ở trên đối với gốc heteroaryl.

"C-heteroaryl" chỉ gốc heteroaryl như được xác định ở trên và trong đó điểm gắn của gốc heteroaryl với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon trong gốc heteroaryl. Gốc C-heteroaryl tùy ý được thể như được mô tả ở trên đối với gốc heteroaryl.

"Heteroarylalkyl" chỉ gốc có công thức $-R^c$ -heteroaryl, trong đó R^c là mạch alkylen như được xác định ở trên. Nếu heteroaryl là heteroaryl chứa nitơ, thì heteroaryl tùy ý được gắn với gốc alkyl ở nguyên tử nitơ. Mạch alkylen của gốc heteroarylalkyl tùy ý được thể như được xác định ở trên đối với mạch alkylen. Phần heteroaryl của gốc heteroarylalkyl tùy ý được thể như được xác định ở trên đối với nhóm heteroaryl.

"Sulfanyl" chỉ gốc $-S-$.

"Sulfinyl" chỉ gốc $-S(=O)-$.

"Sulfonyl" chỉ gốc $-S(=O)_2-$.

"Amino" chỉ gốc $-NH_2$.

"Cyano" chỉ gốc $-CN$.

"Nitro" chỉ gốc $-NO_2$.

"Oxa" chỉ gốc $-O-$.

"Oxo" chỉ gốc $=O$.

"Imino" chỉ gốc $=NH$.

"Thioxo" chỉ gốc $=S$.

Nhóm "alkoxy" chỉ nhóm (alkyl)O-, trong đó alkyl như được xác định trong bản mô tả này.

Nhóm “aryloxy” chỉ nhóm (aryl)O-, trong đó aryl như được xác định trong bản mô tả này.

“Carboxycylalkyl” nghĩa là gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được thế bằng nhóm carboxycyl. “Xycloalkylalkyl” nghĩa là gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được thế bằng nhóm xycloalkyl. Nhóm xycloalkylalkyl không giới hạn bao gồm xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroalkyl” “heteroalkenyl” và “heteroalkynyl” bao gồm các gốc alkyl, alkenyl và alkynyl tùy ý được thế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử ở mạch chính là nguyên tử khác loại, ví dụ, oxy, nitơ, lưu huỳnh, silic, phospho hoặc tổ hợp của chúng. (Các) nguyên tử khác loại có thể được đặt ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heteroalkyl hoặc ở vị trí tại đó nhóm heteroalkyl được gắn với phần còn lại của phân tử. Ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, và -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Ngoài ra, lên đến hai nguyên tử khác loại có thể liên nhau, chẳng hạn như, ví dụ, -CH₂-NH-OCH₃ và -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” chỉ nguyên tử khác cacbon hoặc hydro. Nguyên tử khác loại thường độc lập được chọn từ trong số oxy, lưu huỳnh, nitơ, silic và phospho, nhưng không bị giới hạn ở các nguyên tử này. Theo các phương án trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có mặt, tất cả hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại này có thể là giống nhau, hoặc một số hoặc tất cả trong số hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại có thể khác các nguyên tử còn lại.

Thuật ngữ “liên kết”, “liên kết trực tiếp” hoặc “liên kết đơn” chỉ liên kết hóa học giữa hai nguyên tử, hoặc hai gốc khi các nguyên tử được nối bởi liên kết được coi là một phần của cấu trúc phụ lớn hơn.

Nhóm “isoxyanato” chỉ nhóm -NCO.

Nhóm “isothioxyanato” chỉ nhóm -NCS.

Thuật ngữ “gốc” chỉ đoạn hoặc nhóm chức cụ thể của phân tử. Các gốc hóa học thường được nhận ra là các thực thể hóa học được gắn vào hoặc nối vào phân tử.

Nhóm “thioalkoxy” hoặc “alkylthio” chỉ nhóm $-S\text{-alkyl}$.

Nhóm “alkylthioalkyl” chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm $-S\text{-alkyl}$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axyloxy” chỉ nhóm có công thức $RC(=O)O-$.

“Carboxy” nghĩa là gốc $-C(O)OH$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axetyl” chỉ nhóm có công thức $-C(=O)CH_3$.

“Acyl” chỉ nhóm $-C(O)R$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “trihalometansulfonyl” chỉ nhóm có công thức $X_3CS(=O)_2-$ trong đó X là halogen.

“Xyanoalkyl” nghĩa là gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được thế bằng ít nhất một nhóm xyano.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “N-sulfonamido” hoặc “sulfonylamino” chỉ nhóm có công thức $RS(=O)_2NH-$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “O-carbamyl” chỉ nhóm có công thức $-OC(=O)NR_2$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “N-carbamyl” chỉ nhóm có công thức $ROC(=O)NH-$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “O-thiocarbamyl” chỉ nhóm có công thức $-OC(=S)NR_2$.

Như được sử dụng ở đây, “N-thiocarbamyl” chỉ nhóm có công thức $ROC(=S)NH-$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C-amido” chỉ nhóm có công thức $-C(=O)NR_2$.

“Aminocacbonyl” chỉ gốc $-CONH_2$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “N-amido” chỉ nhóm có công thức $RC(=O)NH-$.

“Hydroxyalkyl” chỉ gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được thể bằng ít nhất một nhóm hydroxy. Ví dụ không giới hạn về hydroxyalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl và 2-(hydroxymetyl)-3-hydroxypropyl.

“Alkoxyalkyl” chỉ gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được thể bằng nhóm alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này.

Nhóm “alkenyloxy” chỉ nhóm (alkenyl)O-, trong đó alkenyl như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “alkylamin” chỉ nhóm $-N(alkyl)_xH_y$, trong đó x và y được chọn từ trong số x=1, y=1 và x=2, y=0. Khi x=2, các nhóm alkyl, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, có thể tùy ý tạo ra hệ vòng có vòng.

“Alkylaminoalkyl” chỉ gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được thể bằng alkylamin, như được xác định trong bản mô tả này.

“Amit” là gốc hóa học có công thức $-C(O)NHR$ hoặc $-NHC(O)R$, trong đó R được chọn từ trong số alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl (được liên kết thông qua cacbon vòng) và dị vòng béo (được liên kết thông qua cacbon vòng). Gốc amit có thể tạo ra mối liên kết giữa axit amin hoặc phân tử peptit và hợp chất được mô tả ở đây, nhờ đó tạo ra tiền dược chất. Amin bất kỳ, hoặc mạch bên carboxyl trên các hợp chất được mô tả ở đây có thể được amit hóa. Quy trình và các nhóm cụ thể để tạo ra các amit như vậy là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể dễ dàng được tìm thấy trong các nguồn tham khảo chẳng hạn như Greene và Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tái bản lần thứ ba, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến nội dung của tài liệu này.

Thuật ngữ “este” chỉ gốc hóa học có công thức $-COOR$, trong đó R được chọn từ trong số alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl (được liên kết thông qua cacbon vòng) và dị vòng béo (được liên kết thông qua cacbon vòng). Hydroxy bất kỳ, hoặc mạch bên carboxyl trên các hợp chất được mô tả ở đây có thể được este hóa. Quy trình và các nhóm cụ thể để tạo ra các este như vậy là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể dễ dàng được tìm thấy trong các nguồn tham khảo

chẳng hạn như Greene và Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần thứ ba, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến nội dung của tài liệu này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “vòng” chỉ cấu trúc đóng kín bằng liên kết cộng hóa trị bất kỳ. Các vòng bao gồm, ví dụ, vòng cacbon (ví dụ, aryl và xycloalkyl), dị vòng (ví dụ, heteroaryl và dị vòng không thơm), thơm (ví dụ aryl và heteroaryl), và không thơm (ví dụ, xycloalkyl và dị vòng không thơm). Các vòng có thể tùy ý được thế. Các vòng có thể là đơn vòng hoặc đa vòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hệ vòng” chỉ một, hoặc nhiều hơn một vòng.

Thuật ngữ “vòng có cạnh” có thể gồm cấu trúc vòng bất kỳ. Thuật ngữ “có cạnh” nghĩa là chỉ số lượng nguyên tử chính mà cấu thành nên vòng. Do đó, ví dụ, xyclohexyl, pyridin, pyran và thiopyran là vòng có 6 cạnh và xyclopentyl, pyrol, furan, và thiophen là vòng có 5 cạnh.

Thuật ngữ “dung hợp” chỉ cấu trúc trong đó hai hoặc nhiều vòng chia sẻ một hoặc nhiều liên kết.

Như được mô tả ở đây, các hợp chất theo sáng chế có thể “tùy ý được thế”. Nói chung, thuật ngữ “được thế” nếu đứng liền trước là thuật ngữ “tùy ý” hoặc không, nghĩa là một hoặc nhiều hydro của gốc chỉ định được thay thế bằng phần tử thế thích hợp. Trừ khi được chỉ ra khác đi, nhóm “tùy ý được thế” có thể có phần tử thế thích hợp ở mỗi vị trí có thể thế được của nhóm, và khi nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc nhất định này có thể được thế bằng nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhóm cụ thể, thì phần tử thế này có thể là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Sự kết hợp các phần tử thế được minh họa trong sáng chế này chỉ là quá trình dẫn đến sự tạo thành các hợp chất ổn định hoặc có tính khả thi về mặt hóa học. Thuật ngữ “ổn định”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các hợp chất về cơ bản không bị thay đổi khi trải qua các điều kiện cho phép để sản xuất, phát hiện chúng, và theo một số phương án nhất định, quy trình thu hồi, tinh chế và sử dụng chúng cho một hoặc nhiều mục đích được bộc lộ ở đây.

Các phần tử thế hóa trị một thích hợp trên nguyên tử cacbon có thể thế được của nhóm “tùy ý được thế” độc lập là halogen; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, mà có thể được thế bằng R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ mà có thể được thế bằng R° ; $-CH=CHPh$, mà

có thể được thế bằng R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -pyridyl mà có thể được thế bằng R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh) $O-N(R^\circ)_2$; hoặc $-(C_{1-4}$ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, trong đó mỗi R° có thể được thế như được xác định dưới đây và độc lập là hydro, C_{1-6} béo, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh), hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc, bất chấp định nghĩa ở trên, hai lần xuất hiện độc lập của R° , cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tạo ra vòng no có từ 3 đến 12 cạnh, no một phần, hoặc aryl đơn vòng hoặc hai vòng có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, mà có thể được thế như được xác định dưới đây.

Các phần tử thế hóa trị một thích hợp trên R° (hoặc vòng được tạo ra bằng cách có hai lần xuất hiện độc lập của R° cùng với nguyên tử xen vào giữa chúng), độc lập là halogen, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh) $C(O)OR^\bullet$, hoặc $-SSR^\bullet$ trong đó mỗi $R^\bullet$ chưa được thế hoặc được đứng trước bởi “halo” được thế chỉ bằng một hoặc nhiều halogen, và độc lập được chọn từ C_{1-4} béo, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Các

phần tử thế hóa trị hai thích hợp trên nguyên tử cacbon bão hòa của R° bao gồm $=O$ và $=S$.

Các phần tử thế hóa trị hai thích hợp trên nguyên tử cacbon bão hòa của nhóm “tùy ý được thế” bao gồm dưới đây: $=O$, $=S$, $=NNR^*$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, hoặc $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, trong đó mỗi lần xuất hiện độc lập của R^* được chọn từ hydro, C_{1-6} béo mà có thể được thế như được xác định dưới đây, hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh chưa được thế, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Các phần tử thế hóa trị hai thích hợp mà được liên kết với cacbon lân cận có thể được của nhóm “tùy ý được thế” bao gồm: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, trong đó mỗi lần xuất hiện độc lập của R^* được chọn từ hydro, C_{1-6} béo mà có thể được thế như được xác định dưới đây, hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh chưa được thế, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Các phần tử thế thích hợp trên nhóm béo của R^* bao gồm halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, hoặc $-NO_2$, trong đó mỗi $R^\bullet$ chưa được thế hoặc được đứng trước bởi “halo” được thế chỉ bằng một hoặc nhiều halogen, và độc lập là C_{1-4} béo, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_0-1Ph$, hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Các phần tử thế thích hợp trên nitơ có thể thế được của nhóm “tùy ý được thế” bao gồm $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, hoặc $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; trong đó mỗi $R^\dagger$ độc lập là hydro, C_{1-6} béo mà có thể được thế như được xác định dưới đây, $-OPh$ chưa được thế, hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh chưa được thế, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc, bất chấp định nghĩa ở trên, hai lần xuất hiện độc lập của $R^\dagger$, cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng tạo ra vòng no, chưa no một phần có từ 3 đến 12 cạnh chưa được thế, hoặc aryl một vòng hoặc hai vòng có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Các phần tử thế thích hợp trên nhóm béo của $R^\dagger$ độc lập là halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-$

$\text{NR}^{\bullet}_2$, hoặc $-\text{NO}_2$, trong đó mỗi $\text{R}^{\bullet}$ chưa được thế hoặc được đứng trước bởi “halo” được thế chỉ bằng một hoặc nhiều halogen, và độc lập là C_{1-4} béo, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, hoặc vòng no, chưa no một phần có từ 5 đến 6 cạnh, hoặc aryl có từ 0 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ “ái nhân” hoặc “có tính ái nhân” chỉ hợp chất hoặc gốc của nó giàu điện tử.

Thuật ngữ “ái điện tử”, hoặc “có tính ái điện tử” chỉ phân tử hoặc gốc của nó thiếu điện tử hoặc nghèo điện tử. Ví dụ về ái điện tử bao gồm nhưng không giới hạn ở, gốc nhận Michael.

Thuật ngữ “có thể chấp nhận được” hoặc “được dụng”, liên quan đến dạng bào chế, được phẩm hoặc thành phần, như được sử dụng ở đây, nghĩa là không có ảnh hưởng dai dẳng có hại đến sức khỏe chung của đối tượng cần điều trị hoặc không thay thế hoạt tính sinh học hoặc các đặc tính của hợp chất, và tương đối không độc.

Như được sử dụng ở đây, “cải thiện” triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể bằng cách dùng hợp chất hoặc được phẩm cụ thể chỉ sự làm giảm mức độ nghiêm trọng bất kỳ, trì hoãn sự khởi phát, làm chậm tiến trình, hoặc làm rút ngắn thời gian, cho dù là vĩnh viễn hoặc tạm thời, kéo dài hoặc thoáng qua có thể do hoặc liên quan đến việc sử dụng hợp chất hoặc được phẩm.

“Độ sinh khả dụng” là phần trăm trọng lượng của các hợp chất được bộc lộ ở đây, chẳng hạn như, các hợp chất có Công thức (I) - (XLIIIc) bất kỳ được định liều được đưa vào hệ tuần hoàn chung của động vật hoặc con người đang được nghiên cứu. Tổng lượng thuốc tiếp xúc với cơ thể ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) khi được dùng trong tĩnh mạch thường được định nghĩa là 100% độ sinh khả dụng (F%). “Độ sinh khả dụng qua đường miệng” là mức độ mà các hợp chất được bộc lộ ở đây, chẳng hạn như, các hợp chất có Công thức (I) - (XLIIIc) bất kỳ được hấp thụ vào hệ tuần hoàn chung khi được phẩm được dùng bằng đường miệng so với khi tiêm trong tĩnh mạch.

“Nồng độ trong huyết tương” là nồng độ của các hợp chất được bộc lộ ở đây, chẳng hạn như, các hợp chất có Công thức (I) - (XLIIIc) bất kỳ trong thành phần huyết tương của máu đối tượng. Cần hiểu rằng nồng độ trong huyết tương của các hợp chất có Công thức (I) - (XLIIIc) bất kỳ có thể khác nhau đáng kể giữa các đối tượng, do sự thay đổi liên quan đến quá trình chuyển hóa và/hoặc tương tác có thể có với các chất điều trị

khác. Theo một số phương án được bộc lộ ở đây, nồng độ trong huyết tương của các hợp chất có công thức (I) - (XLIIIc) bất kỳ có thể thay đổi tùy theo đối tượng. Tương tự như vậy, các giá trị như nồng độ tối đa trong huyết tương ($C_{\max}$) hoặc thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương ($T_{\max}$), hoặc tổng diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ trong huyết tương ($AUC_{(0-\infty)}$) có thể thay đổi tùy theo đối tượng. Do sự thay đổi này, lượng cần thiết để tạo thành “lượng có tác dụng điều trị” của hợp chất có Công thức (I) - (XLIIIc) bất kỳ có thể thay đổi tùy theo đối tượng.

Các thuật ngữ "cùng dùng" hoặc tương tự, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm việc dùng các chất trị liệu đã chọn cho một bệnh nhân và được dự định bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất này được dùng bằng đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc ở thời điểm giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hiệu quả điều trị”, như được sử dụng ở đây, là lượng chất hoặc hợp chất vừa đủ được dùng mà sẽ làm giảm mức độ của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị. Kết quả này có thể là làm giảm và/hoặc thuyên giảm các dấu hiệu, triệu chứng hoặc nguyên nhân của bệnh, hoặc sự thay đổi mong muốn khác bất kỳ của hệ sinh học. Ví dụ, “lượng hữu hiệu” để sử dụng trong điều trị là lượng dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây được yêu cầu để mang lại sự giảm đáng kể triệu chứng lâm sàng của bệnh trong các triệu chứng bệnh mà không có tác dụng phụ bất lợi quá mức. Có thể xác định được “lượng hữu hiệu” thích hợp trong trường hợp riêng lẻ bất kỳ bằng cách sử dụng các kỹ thuật, chẳng hạn như nghiên cứu tăng liều. Thuật ngữ “lượng hiệu quả điều trị” bao gồm, ví dụ, lượng cho hiệu quả trong điều trị dự phòng. “Lượng hữu hiệu” của hợp chất được bộc lộ ở đây là lượng hữu hiệu để đạt được tác dụng dược lý mong muốn hoặc cải thiện điều trị mà không có tác dụng phụ bất lợi quá mức. Cần hiểu rằng “lượng cho tác dụng” hoặc “lượng cho tác dụng điều trị” có thể thay đổi tùy theo đối tượng, do sự thay đổi trong chuyển hóa của hợp chất có Công thức (I) - (XVII) bất kỳ, độ tuổi, cân nặng, tình trạng bệnh chung của đối tượng, tình trạng bệnh đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh đang được điều trị và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị có thể được xác định bằng thử nghiệm thường quy, bao gồm nhưng không giới hạn ở thử nghiệm lâm sàng tăng liều.

Thuật ngữ “tăng cường” hoặc “sự tăng cường” nghĩa là làm tăng hoặc kéo dài hiệu lực hoặc thời gian của tác dụng mong muốn. Ví dụ, “tăng cường” tác dụng của các

chất điều trị đề cập đến khả năng tăng hoặc kéo dài, về hiệu lực hoặc thời gian, tác dụng của các chất điều trị trong quá trình điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. “Lượng cho tác dụng tăng cường”, như được sử dụng ở đây, là lượng thích hợp để tăng cường tác dụng của chất điều trị trong việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Khi được sử dụng cho bệnh nhân, lượng hữu hiệu cho việc sử dụng này sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và tiến trình của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và phản ứng với thuốc cũng như đánh giá của bác sĩ điều trị.

Thuật ngữ “tương đồng”, như được sử dụng ở đây, chỉ hai hoặc nhiều trình tự hoặc trình tự con giống nhau. Ngoài ra, thuật ngữ “về cơ bản là tương đồng” như được sử dụng ở đây, chỉ hai hoặc nhiều trình tự có tỷ lệ phần trăm các đơn vị trình tự giống nhau khi được so sánh và căn chỉnh để có sự tương ứng tối đa qua cửa sổ so sánh hoặc vùng được chỉ định khi được đo bằng cách thuật toán so sánh hoặc bằng cách căn chỉnh thủ công và kiểm tra trực quan. Ví dụ, hai hoặc nhiều trình tự có thể “về cơ bản là tương đồng” nếu các đơn vị trình tự tương đồng khoảng 60%, tương đồng khoảng 65%, tương đồng khoảng 70%, tương đồng khoảng 75%, tương đồng khoảng 80%, tương đồng khoảng 85%, tương đồng khoảng 90%, hoặc tương đồng khoảng 95% trên vùng cụ thể. Tỷ lệ phần trăm như vậy để mô tả “phần trăm tương đồng” của hai hoặc nhiều trình tự. Độ tương đồng của một trình tự có thể tồn tại trên một vùng có độ dài ít nhất khoảng 75-100 đơn vị trình tự, trên vùng có độ dài khoảng 50 đơn vị trình tự hoặc nếu không được chỉ định, trên toàn bộ trình tự. Định nghĩa này cũng đề cập đến việc bổ sung của trình tự thử nghiệm. Ví dụ, hai hoặc nhiều trình tự polypeptit tương đồng khi các gốc axit amin giống nhau, trong khi hai hoặc nhiều trình tự polypeptit “về cơ bản là tương đồng” nếu các gốc axit amin tương đồng khoảng 60%, tương đồng khoảng 65%, tương đồng khoảng 70%, tương đồng khoảng 75%, tương đồng khoảng 80%, tương đồng khoảng 85%, tương đồng khoảng 90%, hoặc tương đồng khoảng 95% trên vùng cụ thể. Độ tương đồng có thể tồn tại trên vùng có chiều dài ít nhất khoảng 75-100 axit amin, trên vùng có chiều dài khoảng 50 axit amin hoặc nếu không được chỉ định, trên toàn bộ trình tự của trình tự polypeptit. Ngoài ra, chỉ nhằm mục đích ví dụ, hai hoặc nhiều trình tự polynucleotit là tương đồng khi các gốc axit nucleic giống nhau, trong khi hai hoặc nhiều trình tự polynucleotit “về cơ bản là tương đồng” nếu các gốc axit nucleic tương đồng khoảng 60%, tương đồng khoảng 65%, tương đồng khoảng 70%, tương đồng

khoảng 75%, tương đồng khoảng 80%, tương đồng khoảng 85%, tương đồng khoảng 90%, hoặc tương đồng khoảng 95% trên vùng cụ thể. Độ tương đồng có thể tồn tại trên vùng có chiều dài ít nhất khoảng 75-100 axit amin, trên vùng có chiều dài khoảng 50 axit nucleic, hoặc nếu không được chỉ định, trên toàn bộ trình tự của trình tự polynucleotit.

Thuật ngữ “phân tách” như được sử dụng ở đây, chỉ việc tách và lấy thành phần cần quan tâm ra khỏi các thành phần không cần quan tâm. Các chất được phân tách ở trạng thái khô hoặc bán khô, hoặc ở dạng dung dịch, bao gồm nhưng không giới hạn ở dung dịch nước. Các thành phần được phân tách có thể ở trạng thái đồng nhất hoặc các thành phần được phân tách có thể là một phần của dược phẩm mà chứa chất mang và/hoặc tá dược được dùng bổ sung. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, các axit nucleic hoặc protein được “phân tách” khi các axit nucleic hoặc protein này không chứa ít nhất một số trong số các thành phần tế bào mà nó liên kết với ở trạng thái tự nhiên, hoặc axit nucleic hoặc protein được cô đến nồng độ cao hơn nồng độ của nó trong sản xuất in vivo hoặc in vitro. Ví dụ, gen cũng được phân tách khi được tách khỏi khung đọc mở mà ở bên sườn gen và mã hóa protein khác gen cần quan tâm.

“Chất chuyển hóa” của hợp chất được bộc lộ ở đây là dẫn xuất của hợp chất mà được tạo ra khi hợp chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ “chất chuyển hóa có hoạt tính” chỉ dẫn xuất có hoạt tính sinh học của hợp chất mà được tạo ra khi hợp chất được chuyển hóa. Thuật ngữ “được chuyển hóa” như được sử dụng ở đây, chỉ tổng các quy trình (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản ứng thủy phân và các phản ứng được xúc tác bởi enzym, chẳng hạn như, phản ứng oxy hóa) mà chất cụ thể được thay đổi bởi sinh vật. Do đó, enzym có thể tạo ra sự thay đổi cấu trúc cụ thể đối với hợp chất. Ví dụ, xytocrom P450 xúc tác nhiều phản ứng oxy hóa khử trong khi uridin diphosphat glucuronyl transferaza xúc tác việc chuyển phân tử axit glucuronic được hoạt hóa thành rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, amin và nhóm sulfhydryl tự do. Thông tin thêm về sự trao đổi chất có thể được lấy từ *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, tái bản lần thứ 9, McGraw-Hill (1996). Chất chuyển hóa của hợp chất bộc lộ ở đây có thể được xác định bằng cách đưa hợp chất vào vật chủ và phân tích mẫu mô từ vật chủ, hoặc bằng cách ủ hợp chất với tế bào gan in vitro và phân tích hợp chất thu được. Cả hai phương pháp đều được biết rõ trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, chất chuyển hóa của hợp chất được tạo thành bởi các quá trình oxy hóa và tương ứng với hợp chất

chứa hydroxy tương ứng. Theo một số phương án, hợp chất được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính được lý.

Thuật ngữ “điều biến” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là tương tác với mục tiêu một cách trực tiếp hoặc gián tiếp để làm thay đổi hoạt động của mục tiêu, bao gồm, chỉ nhằm mục đích ví dụ, để tăng cường hoạt động của mục tiêu, để ức chế hoạt động của mục tiêu, để hạn chế hoạt động của mục tiêu hoặc mở rộng hoạt động của mục tiêu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất điều biến” dùng để chỉ hợp chất làm thay đổi hoạt tính của phân tử. Ví dụ, chất điều biến có thể gây ra sự tăng hoặc giảm cường độ của một hoạt động nhất định của một phân tử so với cường độ của hoạt động khi không có chất điều biến. Theo các phương án nhất định, chất điều biến là chất ức chế, làm giảm cường độ của một hoặc nhiều hoạt động của phân tử. Theo các phương án nhất định, chất ức chế ngăn chặn hoàn toàn một hoặc nhiều hoạt động của phân tử. Theo các phương án nhất định, chất điều biến là chất hoạt hóa, làm tăng cường độ của ít nhất một hoạt động của phân tử. Theo các phương án nhất định, sự có mặt của chất điều biến dẫn đến một hoạt động mà không xảy ra khi không có chất điều biến.

Thuật ngữ “chất ức chế không thuận nghịch” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hợp chất mà khi tiếp xúc với protein mục tiêu (ví dụ, menin) sẽ tạo ra liên kết cộng hóa trị mới với hoặc bên trong protein, nhờ đó các hoạt động sinh học của một hoặc nhiều protein mục tiêu (ví dụ, hoạt động phosphotransferaza) bị giảm bớt hoặc bị loại bỏ bất kể có mặt hay không có mặt của chất ức chế không thuận nghịch sau đó. Ngược lại, hợp chất ức chế thuận nghịch khi tiếp xúc với protein mục tiêu không gây ra sự hình thành liên kết cộng hóa trị mới với hoặc bên trong protein và do đó có thể liên kết và phân ly khỏi protein mục tiêu.

Thuật ngữ “chất ức chế tương tác protein-protein menin-MLL không thuận nghịch” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ chất ức chế menin mà có thể tạo thành liên kết cộng hóa trị với gốc axit amin của menin. Theo một phương án, chất ức chế không thuận nghịch của menin có thể tạo thành liên kết cộng hóa trị với gốc Cys của menin; theo các phương án cụ thể, chất ức chế không thuận nghịch có thể tạo thành liên kết cộng hóa trị với gốc Cys 329 (hoặc chất tương đồng của nó) của menin.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả phòng bệnh” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ lượng được phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ làm giảm ở mức độ nào đó một hoặc

nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị. Trong các ứng dụng phòng bệnh như vậy, lượng như vậy có thể phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe, cân nặng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự. Việc xác định lượng có hiệu quả phòng bệnh như vậy được coi là phù hợp trong khả năng của lĩnh vực kỹ thuật này bằng thử nghiệm thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thử nghiệm lâm sàng tăng dần liều lượng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất liên kết chọn lọc” dùng để chỉ hợp chất liên kết chọn lọc với phần bất kỳ của một hoặc nhiều protein mục tiêu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “liên kết chọn lọc” dùng để chỉ khả năng của hợp chất liên kết chọn lọc liên kết với protein mục tiêu, chẳng hạn như, ví dụ, menin, với ái lực lớn hơn so với khi nó liên kết với protein không phải mục tiêu. Theo các phương án nhất định, liên kết đặc hiệu dùng để chỉ sự liên kết với mục tiêu có ái lực lớn hơn ít nhất là 10, 50, 100, 250, 500, 1000 lần so với ái lực của liên kết không phải mục tiêu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất điều biến chọn lọc” dùng để chỉ hợp chất điều biến có chọn lọc hoạt động mục tiêu so với hoạt động không phải mục tiêu. Theo các phương án nhất định, chất điều biến cụ thể dùng để chỉ việc điều biến hoạt động mục tiêu nhiều hơn ít nhất 10, 50, 100, 250, 500, 1000 lần so với hoạt động không phải mục tiêu.

Thuật ngữ “về cơ bản được tinh chế” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ thành phần cần quan tâm mà về cơ bản hoặc chủ yếu không có các thành phần khác mà thường đi kèm hoặc tương tác với thành phần cần quan tâm trước khi tinh chế. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, thành phần cần quan tâm có thể “về cơ bản được tinh chế” khi điều chế thành phần cần quan tâm chứa ít hơn khoảng 30%, nhỏ hơn khoảng 25%, nhỏ hơn khoảng 20%, nhỏ hơn khoảng 15%, nhỏ hơn khoảng 10%, nhỏ hơn khoảng 5%, nhỏ hơn khoảng 4%, nhỏ hơn khoảng 3%, nhỏ hơn khoảng 2%, hoặc nhỏ hơn khoảng 1% (theo khối lượng khô) của các thành phần gây ô nhiễm. Do đó, thành phần cần quan tâm “về cơ bản được tinh chế” có thể có mức độ tinh khiết khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98 %, khoảng 99% hoặc cao hơn.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ động vật là đối tượng của việc điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, đối tượng có thể là, nhưng không giới hạn ở, động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, con người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hoạt động mục tiêu” dùng để chỉ hoạt tính sinh học có khả năng được điều biến bằng chất điều biến chọn lọc. Một số hoạt động mục tiêu nhất định làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, ái lực liên kết, truyền tín hiệu, hoạt động enzym, sự phát triển của khối u, quá trình viêm hoặc liên quan đến viêm, và sự cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “protein mục tiêu” dùng để chỉ phân tử hoặc một phần protein có khả năng được liên kết bởi hợp chất liên kết chọn lọc. Theo các phương án nhất định, protein mục tiêu là menin.

Các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị”, như được sử dụng ở đây, bao gồm làm giảm nhẹ, làm giảm bớt hoặc cải thiện bệnh hoặc các triệu chứng của tình trạng bệnh, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc ngăn ngừa các nguyên nhân chuyển hóa tiềm ẩn của các triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh đó, ví dụ, ngăn chặn sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng, làm giảm bệnh hoặc tình trạng, làm bệnh hoặc tình trạng thoái lui, làm giảm tình trạng do bệnh hoặc tình trạng gây ra hoặc dừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng. Các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị”, bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương pháp điều trị phòng ngừa và/hoặc điều trị.

Như được sử dụng ở đây, IC_{50} dùng để chỉ lượng, nồng độ hoặc liều lượng của hợp chất thử nghiệm cụ thể mà đạt được mức ức chế 50% phản ứng tối đa, chẳng hạn như ức chế menin-MLL, trong thử nghiệm đo lường phản ứng đó.

Như được sử dụng ở đây, EC_{50} dùng để chỉ liều lượng, nồng độ hoặc lượng hợp chất thử nghiệm cụ thể tạo ra phản ứng phụ thuộc vào liều ở mức 50% biểu hiện tối đa của phản ứng cụ thể được tạo ra, kích thích hoặc tăng cường bởi hợp chất thử nghiệm cụ thể.

Phương pháp được mô tả ở đây bao gồm sử dụng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất ức chế Menin-MLL được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh tự miễn, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm xương khớp, bệnh Still, bệnh viêm khớp vị thành niên, luput, bệnh tiểu đường, chứng nhược cơ, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Ord, hội chứng Sjögren do bệnh Graves, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Guillain-Barré, bệnh viêm não tủy lan tỏa cấp tính, bệnh Addison, hội chứng rung giật mắt giật cơ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, bệnh thiếu máu không tái tạo, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh không dung nạp gluten, hội chứng Goodpasture, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh viêm thần kinh thị giác, bệnh xơ cứng bì, bệnh xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan máu do tự miễn, bệnh u hạt Wegener, bệnh vảy nến, bệnh rụng tóc toàn bộ, bệnh Behçet, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng, chứng lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, bệnh xơ cứng bì, và chứng đau âm hộ.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh hoặc bệnh miễn dịch của tế bào khác loại, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, cấy, truyền, phản vệ, dị ứng (ví dụ, dị ứng với phấn hoa, latec, dược chất, thực phẩm, chất độc côn trùng, lông động vật, vảy động vật, ve bụi, hoặc khoang trên con gián), quá mẫn typ I, viêm kết mạc do dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, và bệnh viêm da cơ địa.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở bệnh hen, bệnh viêm đường ruột, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm bờ mi, bệnh viêm tiểu phế quản, viêm phế quản, viêm bao hoạt dịch, viêm cổ tử cung, viêm đường mật, viêm túi mật, viêm ruột kết, viêm kết mạc, viêm bàng quang, viêm tuyến lệ, bệnh viêm da, viêm da cơ, viêm não, viêm màng trong tim, viêm màng trong tử cung, viêm ruột non, viêm ruột hoại tử, viêm lòi cầu trong xương, viêm mào tinh hoàn, viêm cân gan bàn chân, viêm mô xơ, viêm dạ dày, viêm dạ dày-ruột, viêm gan, viêm tuyến mồ hôi mủ, viêm thanh quản, viêm vú, viêm màng não, viêm tủy viêm cơ tim, viêm cơ, viêm thận, viêm buồng trứng, viêm tinh hoàn, viêm xương, viêm tai giữa, viêm tụy, viêm tuyến mang tai, viêm màng ngoài tim, viêm màng bụng, viêm họng, viêm màng phổi, viêm tĩnh mạch, viêm phổi khu trú, viêm

phổi, viêm trực tràng, viêm tuyến tiền liệt, viêm bẻ thận, viêm mũi, viêm ống dẫn trứng, viêm xoang, viêm miệng, viêm màng hoạt dịch, viêm gân, viêm amidan, viêm màng bồ đào, viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, và viêm âm hộ.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, rối loạn tăng sinh tế bào B, mà bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán, bệnh u lympho dạng nang, bệnh u lympho lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào B, u lympho tương bào lympho/bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenström, u lympho vùng rìa tại lách, u tủy tương bào, u tương bào, u lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch, u lympho tế bào B vùng rìa hạch, u lympho tế bào vỏ, u lympho tế bào B lớn trung thất (tuyến ức), u lympho tế bào B lớn trong mạch, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho burkitt/bệnh bạch cầu, và u hạt dạng lympho.

Theo một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị rối loạn huyết khối, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực (bao gồm chứng đau thắt ngực không ổn định), tái tắc hoặc tái hẹp sau khi nong mạch vành hoặc phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, đột quy, thiếu máu cục bộ thoáng qua, rối loạn tắc động mạch ngoại vi, thuyên tắc phổi, và chứng huyết khối tĩnh mạch sâu.

Triệu chứng, các kiểm tra chẩn đoán, và các kiểm tra tiên lượng đối với mỗi tình trạng bệnh nêu trên là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem, ví dụ, Harrison's Principles of Internal Medicine[®],” tái bản lần thứ 16, 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24), và hệ thống phân loại “Revised European American Lymphoma” (REAL) (xem, ví dụ, trang web được duy trì bởi Viện ung thư Quốc gia).

Một số mô hình động vật là hữu dụng để thiết lập khoảng liều cho hiệu quả điều trị của hợp chất ức chế Menin-MLL để điều trị bệnh bất kỳ trong số các bệnh nêu trên.

Ví dụ, liều của các hợp chất ức chế Menin-MLL để điều trị bệnh tự miễn có thể được đánh giá trên mô hình chuột bị viêm khớp dạng thấp. Trong mô hình này, bệnh viêm khớp được tạo ra ở chuột Balb/c bằng cách sử dụng kháng thể kháng collagen và lipopolysaccharit. Xem Nandakumar et al. (2003), Am. J. Pathol 163:1827-1837.

Theo một ví dụ khác, có thể kiểm tra liều lượng của các chất ức chế Menin-MLL không thuận nghịch để điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào B trong, ví dụ, mô hình ghép khác loài từ người sang chuột trong đó các tế bào u lympho tế bào B ở người (ví dụ, tế bào Ramos) được cấy ghép vào chuột có hệ miễn dịch kém (ví dụ: chuột “trụi lông”) như được mô tả trong, ví dụ, Pagel et al. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866.

Mô hình động vật để điều trị chứng rối loạn huyết khối cũng được biết đến.

Hiệu quả điều trị của hợp chất được đề xuất đối với một trong các bệnh nêu trên có thể được tối ưu hóa trong quá trình điều trị. Ví dụ, đối tượng đang được điều trị có thể trải qua đánh giá chẩn đoán để so sánh giữa việc giảm các triệu chứng bệnh hoặc bệnh lý với việc ức chế hoạt tính menin-MLL in vivo đạt được bằng cách sử dụng một liều nhất định của chất ức chế Menin-MLL.

Hợp chất

Trong phần mô tả dưới đây, các hợp chất ức chế Menin-MLL thích hợp để sử dụng trong các phương pháp được mô tả ở đây, định nghĩa về các thuật ngữ hóa học tiêu chuẩn được đề cập đến có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo (nếu không được định nghĩa khác ở đây), bao gồm Carey và Sundberg “Advanced Organic Chemistry tái bản lần thứ 4” tập A (2000) và B (2001), Plenum Press, New York. Trừ khi được chỉ ra khác, các phương pháp khối phổ, NMR, HPLC, hóa học protein, hóa sinh, kỹ thuật ADN tái tổ hợp và được học thông thường, trong phạm vi của lĩnh vực kỹ thuật sẽ được sử dụng. Trừ khi có định nghĩa cụ thể khác, các danh pháp được sử dụng liên quan đến, và các quy trình và kỹ thuật phòng thí nghiệm về, hóa học phân tích, hóa học hữu cơ tổng hợp và hóa dược và y tế nêu trong bản mô tả này là đã biết trong lĩnh vực. Các kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng để tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, điều chế, bào chế và đưa dược phẩm vào cơ thể và điều trị cho bệnh nhân.

Các hợp chất ức chế Menin-MLL có thể được sử dụng để sản xuất thuốc điều trị bất kỳ tình trạng nào nêu trên (ví dụ, bệnh tự miễn, bệnh viêm, rối loạn dị ứng, rối loạn tăng sinh tế bào B, rối loạn tăng sinh tế bào tủy, rối loạn tăng sinh tế bào dạng lympho, hoặc rối loạn huyết khối).

Theo một số phương án, hợp chất ức chế Menin-MLL được sử dụng cho phương pháp được mô tả ở đây ức chế hoạt động của Menin-MLL với IC₅₀ in vitro nhỏ hơn khoảng 10 μ M (ví dụ, nhỏ hơn khoảng 1 μ M, nhỏ hơn khoảng 0,5 μ M, nhỏ hơn khoảng

0,4 μM , nhỏ hơn khoảng 0,3 μM , nhỏ hơn khoảng 0,1 μM , nhỏ hơn khoảng 0,08 μM , nhỏ hơn khoảng 0,06 μM , nhỏ hơn khoảng 0,05 μM , nhỏ hơn khoảng 0,04 μM , nhỏ hơn khoảng 0,03 μM , nhỏ hơn khoảng 0,02 μM , nhỏ hơn khoảng 0,01 μM , nhỏ hơn khoảng 0,008 μM , nhỏ hơn khoảng 0,006 μM , nhỏ hơn khoảng 0,005 μM , nhỏ hơn khoảng 0,004 μM , nhỏ hơn khoảng 0,003 μM , nhỏ hơn khoảng 0,002 μM , nhỏ hơn khoảng 0,001 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00099 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00098 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00097 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00096 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00095 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00094 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00093 μM , nhỏ hơn khoảng 0,00092 μM , hoặc nhỏ hơn khoảng 0,00090 μM).

Theo một số phương án, hợp chất ức chế Menin-MLL ức chế chọn lọc dạng được hoạt hóa của menin đích của nó.

Cũng được mô tả ở đây là phương pháp tổng hợp chất ức chế không thuận nghịch này, phương pháp sử dụng chất ức chế không thuận nghịch này trong điều trị bệnh (bao gồm các bệnh trong đó sự ức chế tương tác menin-MLL tạo ra lợi ích điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh). Còn được mô tả là được phẩm mà chứa chất ức chế tương tác menin-MLL. Cụ thể, được mô tả ở đây là hợp chất và phương pháp sử dụng hợp chất này để ức chế tương tác của menin với MLL protein ung thư (oncoprotein) (ví dụ, protein ung thư dung hợp MLL1, MLL2, MLL).

Cụ thể được mô tả ở đây là chất ức chế tương tác menin-MLL không thuận nghịch mà tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc xystein trên menin. Còn được mô tả ở đây là chất ức chế tương tác menin-MLL không thuận nghịch mà tạo ra liên kết cộng hóa trị với gốc Cys329 trên menin. Cũng được mô tả là được phẩm mà chứa chất ức chế không thuận nghịch của menin.

Hợp chất ức chế menin được mô tả ở đây là chọn lọc đối với menin có gốc xystein trong vị trí trình tự axit amin của menin protein mà là đồng nhất với vị trí trình tự axit amin của xystein 329 trong menin. Hợp chất ức chế không thuận nghịch được mô tả ở đây bao gồm gốc nhận Michael.

Thông thường, hợp chất ức chế của menin thuận nghịch hoặc không thuận nghịch được sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây được xác định hoặc được đặc trưng trong thử nghiệm in vitro, ví dụ, thử nghiệm hóa sinh không tế bào hoặc thử nghiệm

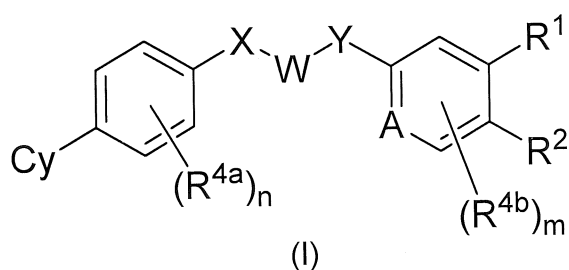
chức năng tế bào. Các thử nghiệm như vậy là hữu dụng để xác định IC₅₀ in vitro đối với hợp chất ức chế menin thuận nghịch hoặc không thuận nghịch.

Hơn nữa, sự hình thành phức hợp cộng hóa trị giữa menin và chất ức chế menin không thuận nghịch ứng viên là dấu hiệu hữu ích về sự ức chế menin không thuận nghịch mà có thể được xác định dễ dàng bằng một số phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, khối phổ). Ví dụ, một số hợp chất ức chế menin không thuận nghịch có thể tạo ra liên kết cộng hóa trị với Cys 329 của menin (ví dụ, qua phản ứng Michael). Xem tài liệu S. Xu et al. *Angewandte Chemie International Ed.* **57(6)**, 1601-1605 (2017) (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ).

Được mô tả ở đây là các hợp chất có công thức (I) – (XIVc) bất kỳ. Cũng được mô tả ở đây là muối được dụng, solvat được dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính được, và tiền chất được dụng của hợp chất này. Được phẩm mà chứa ít nhất một hợp chất như vậy hoặc muối được dụng, solvat được dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính được hoặc tiền chất được dụng của hợp chất này, được đề xuất. Theo một số phương án, khi các hợp chất được bộc lộ ở đây chứa nguyên tử nitơ có thể oxy hóa, nguyên tử nitơ có thể được chuyển hóa thành N-oxit bằng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo các phương án nhất định, các chất đồng phân và dạng được bảo vệ về mặt hóa học của các hợp chất có cấu trúc được thể hiện bằng công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ cũng được đề xuất.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là chất ức chế menin-MLL không thuận nghịch theo các hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:

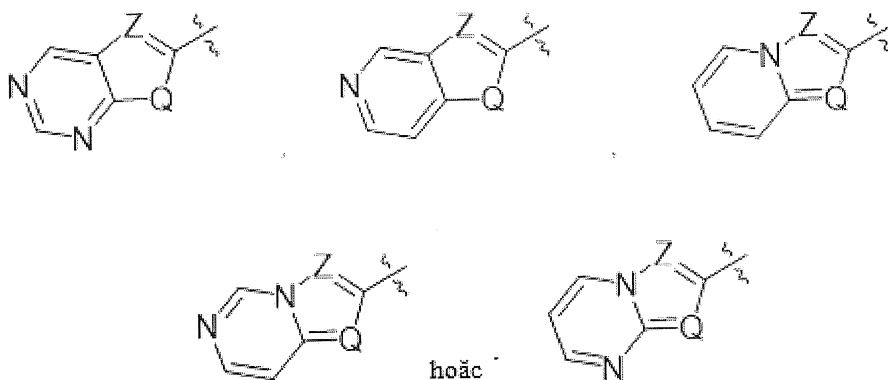


hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

A là C hoặc N;

Cy là



được

thể hoặc chưa được thể;

Q là N, -N(H)-, -O-, hoặc -S-;

Z là $-\text{CR}^{5a}=$ hoặc $-\text{N}=\text{}$;

X là $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc $-\text{O}-$;

Y là liên kết đơn, $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc $-\text{O}-$;

W là $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-$;

một trong số R^1 và R^2 là $\text{Cy}^2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$, hoặc $\text{CH}_2-\text{Cy}^2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$; và còn lại là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, hoặc CN;

Cy^2 là nhóm tùy ý được thể được chọn từ phenyl, pyridyl, hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

mỗi R^{3a} , và R^{3b} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{4a} và R^{4b} độc lập là H, halo, CN, OR, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, hoặc nhóm tùy ý được thể được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

mỗi R độc lập là H, hoặc nhóm tùy ý được thể được chọn từ C_{1-6} béo, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu

huỳnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, hoặc:

hai nhóm R trên cùng nitơ cùng với nguyên tử xen vào giữa chúng để tạo ra vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 0 đến 3 nguyên tử khác loại, ngoài nitơ, độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh;

R^{5a} là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, hoặc CN;

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{6a} và R^{6b} được nối với nhau để tạo ra liên kết;

R^{6c} là H hoặc C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế;

m là 1, 2, hoặc 3; và n là 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, W là $-S(O)-$, hoặc $-S(O)_2-$.

Theo một số phương án, W là $-C(O)-$.

Theo một số phương án, X là $-NR^{3a}-$; và Y là $-C(R^{3b})_2-$, $-NR^{3b}-$, hoặc $-O-$.

Theo một số phương án, Y là liên kết đơn, hoặc $-NR^{3a}-$; và X là $-C(R^{3b})_2-$, $-NR^{3b}-$, hoặc $-O-$.

Theo một số phương án, mỗi trong số X và Y độc lập là $-NR^{3a}-$.

Theo một số phương án, R^{3a} là H.

Theo một số phương án, R^{3b} là H hoặc Me.

Theo một số phương án, mỗi trong số X và Y là $-N(H)-$.

Theo một số phương án, $-X-W-Y-$ là $-N(H)-C(O)-N(H)-$, $-N(H)-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-N(H)-$, $-N(H)-S(O)-N(H)-$, $-N(H)-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-N(H)-$, $-N(H)-S(O)_2-N(H)-$, $-N(H)-S(O)_2-CH_2-$, $-CH_2-S(O)_2-N(H)-$, hoặc $-N(H)-C(O)-$.

Theo một số phương án, R^1 là $Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$, hoặc $CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^2 là H, halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino được thế hoặc chưa được thế, hoặc alkoxy được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^1 là $Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$, hoặc $CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^2 là H, Me, Et, i-Pr, CF_3 , F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

Theo một số phương án, R^1 là $Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$, hoặc $CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^2 là H.

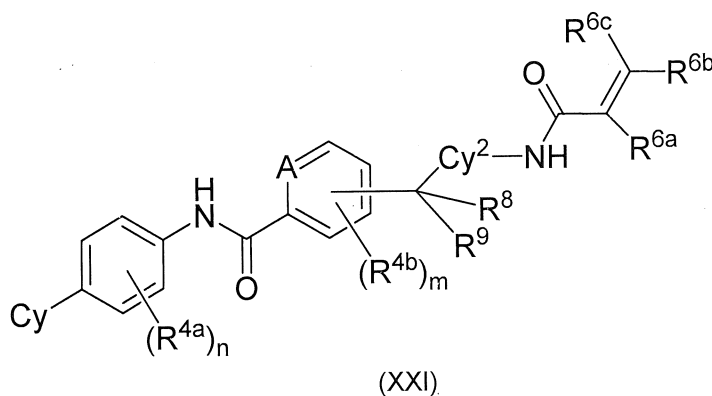
Theo một số phương án, R^2 là $Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$, hoặc $CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^1 là H, halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino được thế hoặc chưa được thế, hoặc alkoxy được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^2 là $Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$, hoặc $CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^1 là H, Me, Et, i-Pr, CF_3 , F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

Theo một số phương án, R^2 là $Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$, hoặc $CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^1 là H.

Hợp chất theo điểm 1, trong đó $-X-W-Y-$ là $-N(H)-C(O)-$; R^1 là $-CH_2-Cy^2-N(H)C(O)-C(R^{6a})=C(R^{6b})(R^{6c})$; và R^2 là H.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXI):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó A, Cy, Cy^2 , R^{4b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , m, và n như được mô tả cho công thức (I); và mỗi R^8 và R^9 độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, hoặc CN.

Theo một số phương án, một trong số R^8 và R^9 là H, halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino được thế hoặc chưa được thế, hoặc alkoxy được thế hoặc chưa được thế; và còn lại là H.

Theo một số phương án, mỗi R^8 và R^9 là H, hoặc Me.

Theo một số phương án, mỗi R^8 và R^9 là H.

Theo một số phương án, A là N.

Theo một số phương án, A là C.

Theo một số phương án, m là 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, n là 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, mỗi R^{4a} độc lập là H, halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino được thế hoặc chưa được thế, hoặc alkoxy được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^{4a} độc lập là H, Me, Et, i-Pr, CF_3 , F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

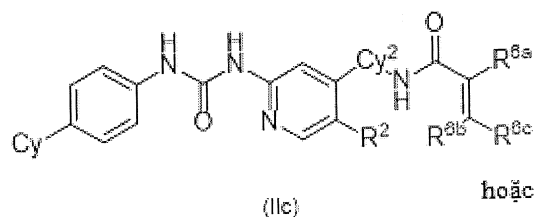
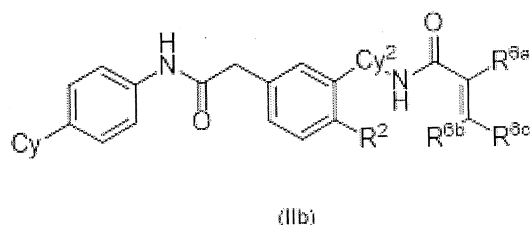
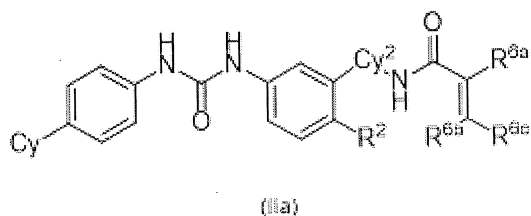
Theo một số phương án, mỗi R^{4a} là H.

Theo một số phương án, mỗi R^{4b} độc lập là H, halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino được thế hoặc chưa được thế, hoặc alkoxy được thế hoặc chưa được thế.

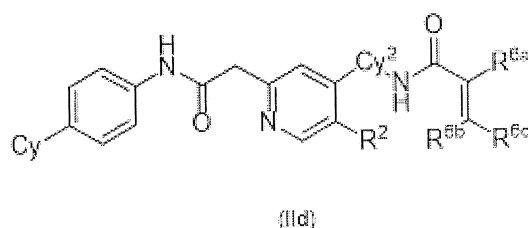
Theo một số phương án, mỗi R^{4b} độc lập là H, Me, Et, i-Pr, CF_3 , F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

Theo một số phương án, mỗi R^{4b} là H.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IIa), (IIb), (IIc) hoặc (IId):



hoặc

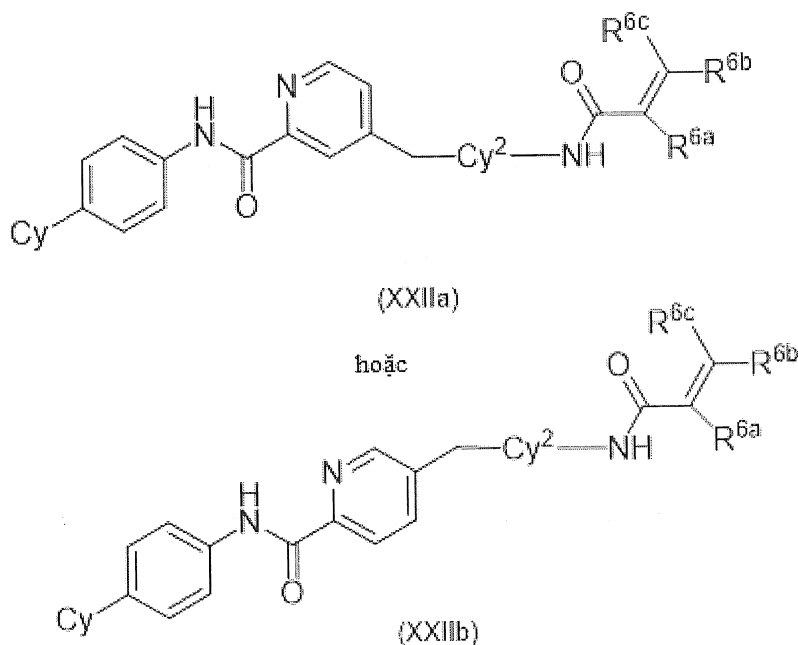


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, R^2 là H, Me, Et, i-Pr, CF_3 , F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

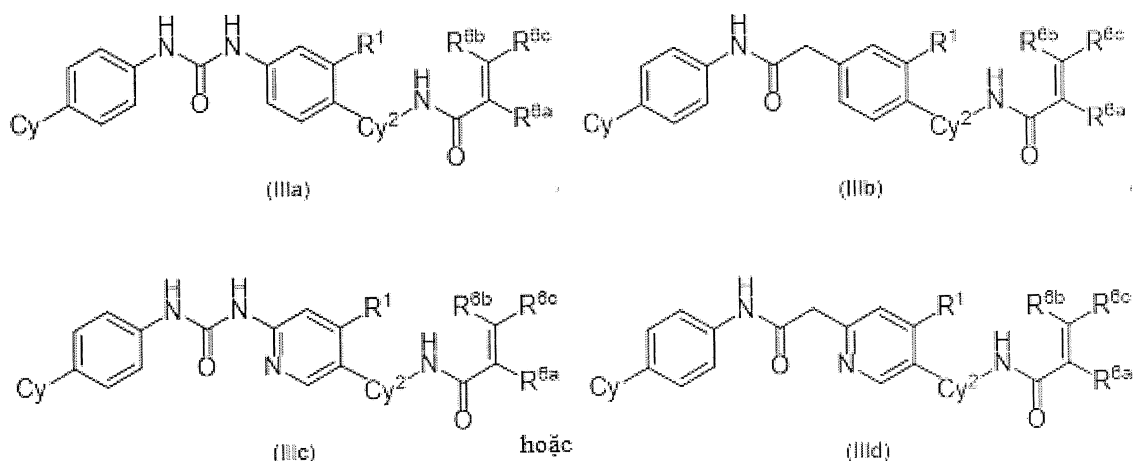
Theo một số phương án, R^2 là H.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXIIa) hoặc (XXIIb):



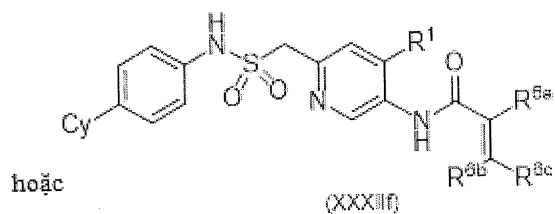
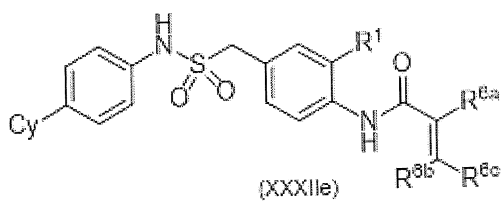
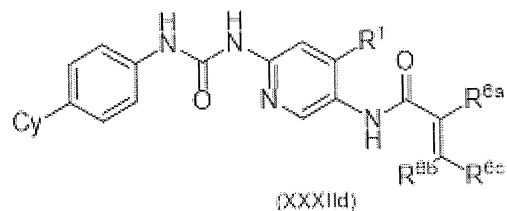
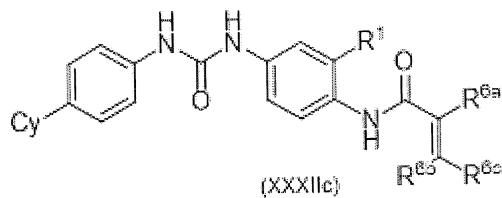
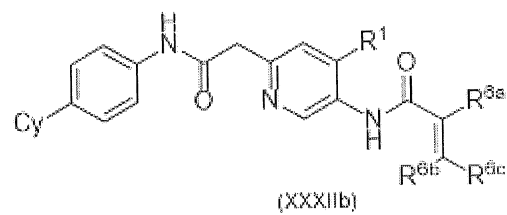
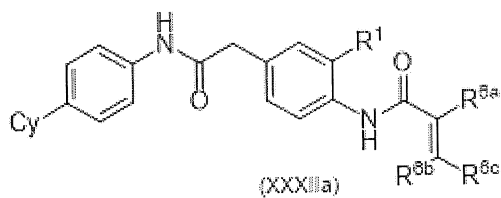
hoặc muối được dụng của nó; trong đó Cy, Cy^2 , R^{6a} , R^{6b} , hoặc R^{6c} như được mô tả đối với công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc) hoặc (IIId):



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (XXXIIa), (XXXIIb), (XXXIIc), (XXXIId), (XXXIIe), hoặc (XXXIIf):



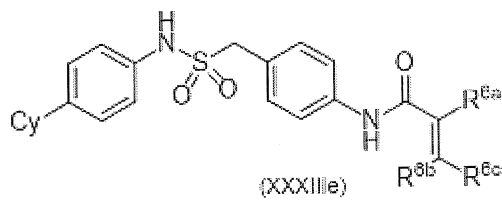
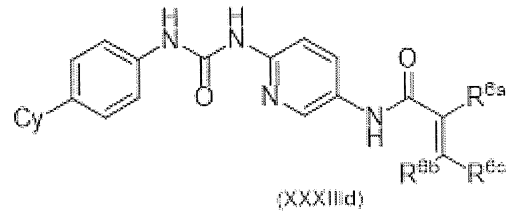
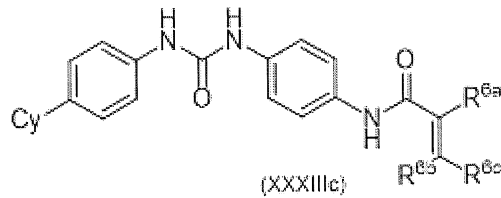
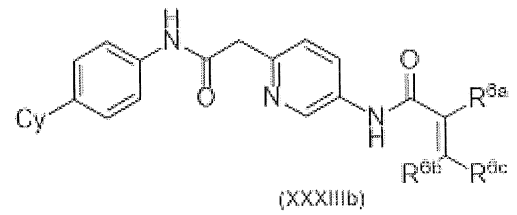
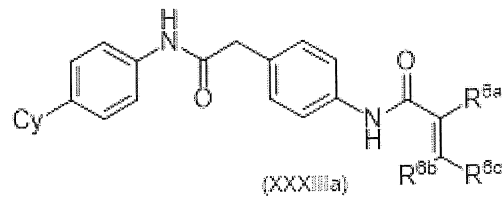
hoặc

hoặc muối được dụng của nó.

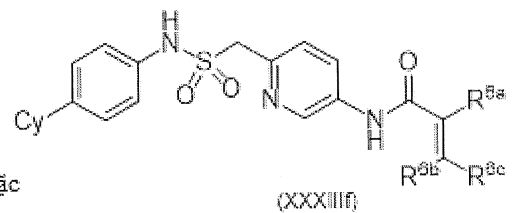
Theo một số phương án, R¹ là H, Me, Et, i-Pr, CF₃, F, Cl, OMe, OEt, hoặc CN.

Theo một số phương án, R¹ là H.

Theo một số phương án, trong đó hợp chất này có công thức (XXXIIIa), (XXXIIIb), (XXXIIIc), (XXXIIId), (XXXIIIe), hoặc (XXXIII f):



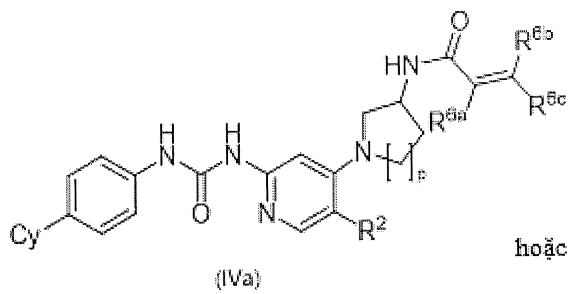
hoặc



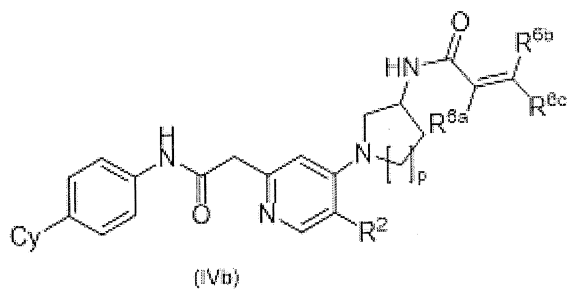
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, Cy² là Ph, pyridyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, hoặc azepinyl được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IVa), hoặc (IVb):

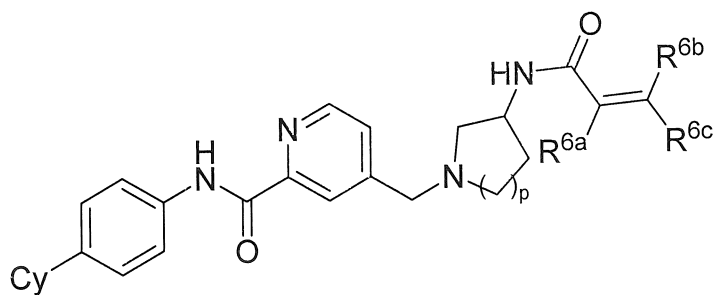


hoặc

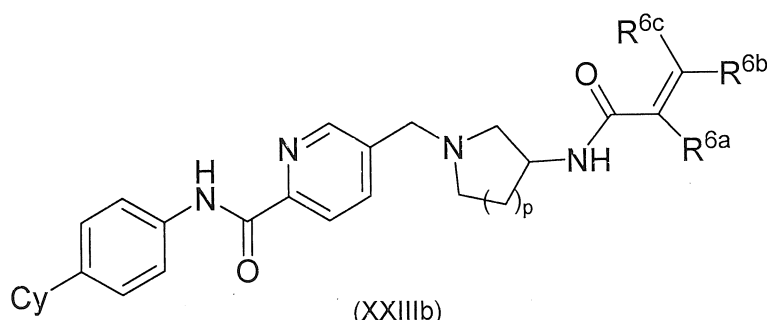


hoặc muối được dụng của nó; và trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXIIIa) hoặc (XXIIIb):



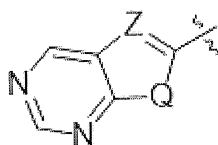
(XXIIIa)



(XXIIIb)

hoặc muối được dụng của nó; và trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, Cy là

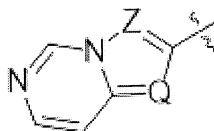
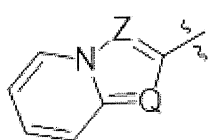


hoặc

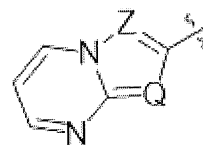


được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, Cy là



hoặc



được thế hoặc

chưa được thế.

Theo một số phương án, Q là $-\text{N(H)}-$.

Theo một số phương án, Q là $-\text{O}-$.

Theo một số phương án, Q là $-\text{S}-$.

Theo một số phương án, Z là $-\text{N}=\text{}$.

Theo một số phương án, Z là $-\text{CR}^{5a}=\text{}$.

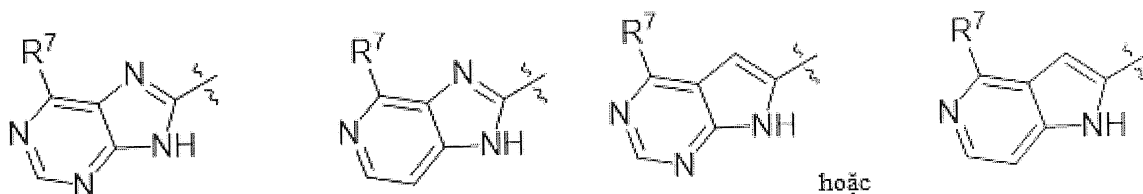
Theo một số phương án, R^{5a} là H, Me, Et, i-Pr, Cl, F, CF_3 , hoặc CN.

Theo một số phương án, R^{5a} là H, Me, hoặc F.

Theo một số phương án, R^{5a} là H.

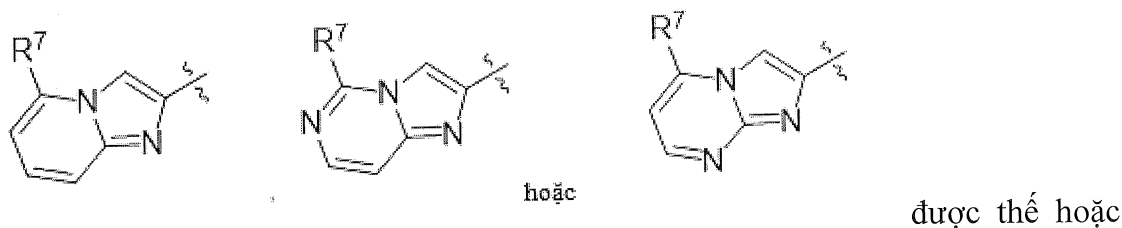
Theo một số phương án, Z là $-C(H)=$.

Theo một số phương án, Cy là



trong đó R^7 là nhóm tùy ý được thể được chọn từ vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

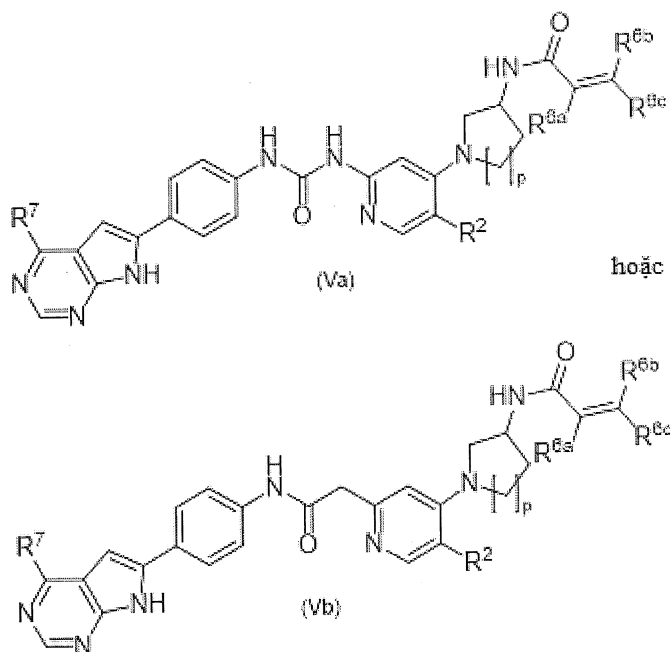
Theo một số phương án, Cy là



chưa được thể;

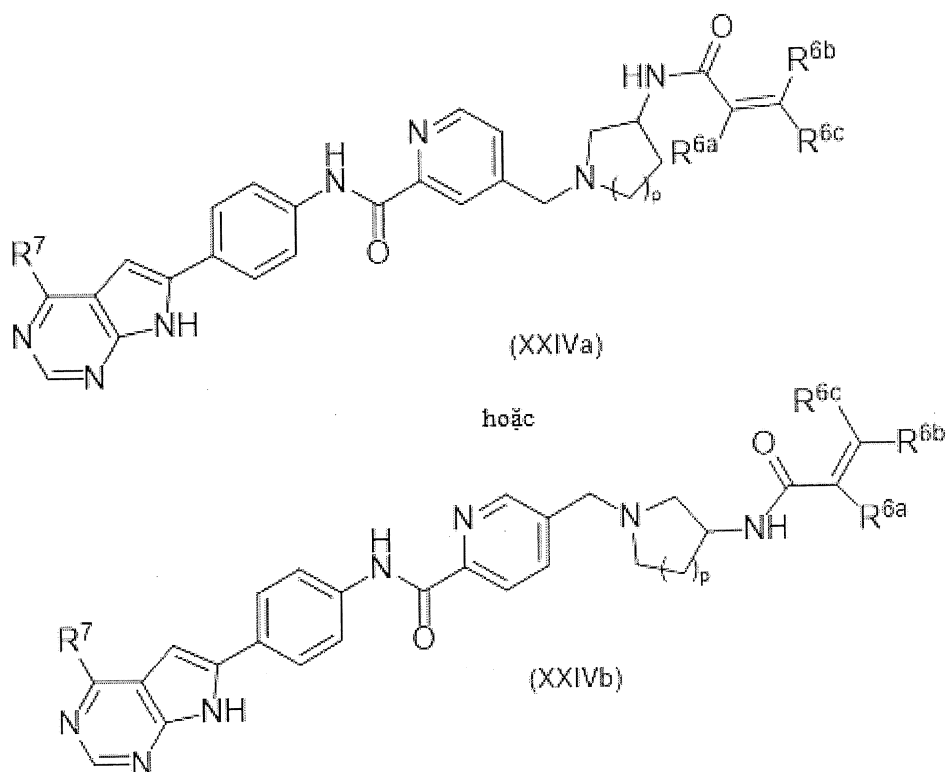
trong đó R^7 là nhóm tùy ý được thể được chọn từ vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Va), hoặc (Vb):



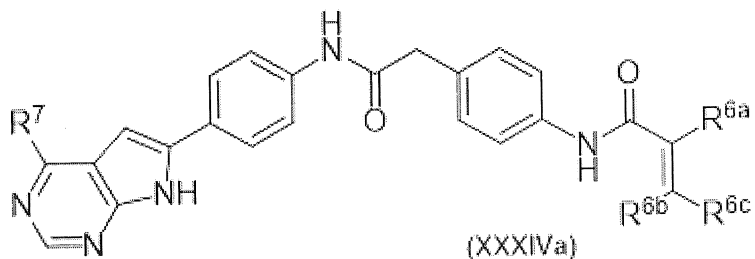
hoặc muối được dụng của nó; và trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3; và R^7 là nhóm tùy ý được thể được chọn từ vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXIVa), hoặc (XXIVb):

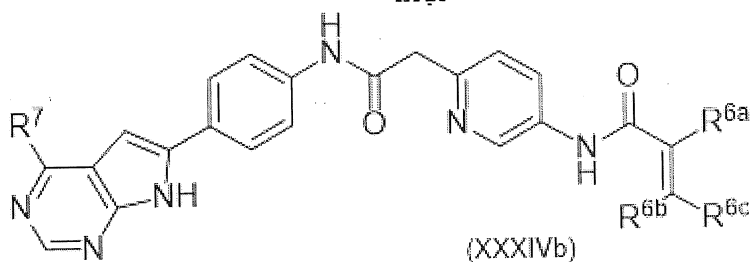


hoặc muối được dụng của nó; và trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3; và R⁷ là nhóm tùy ý được thể được chọn từ vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, và vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXXIVa), hoặc (XXXIVb):

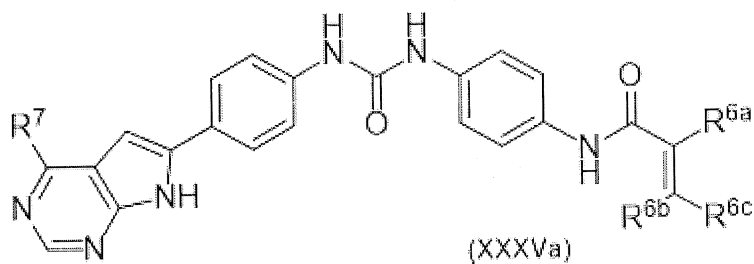


hoặc

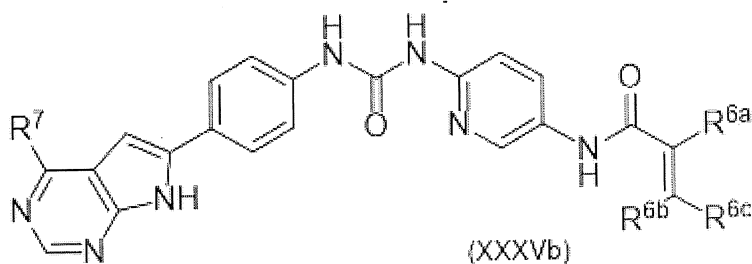


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXXVa), hoặc (XXXVb):

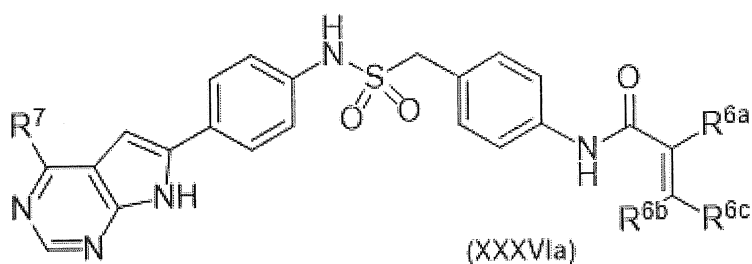


hoặc

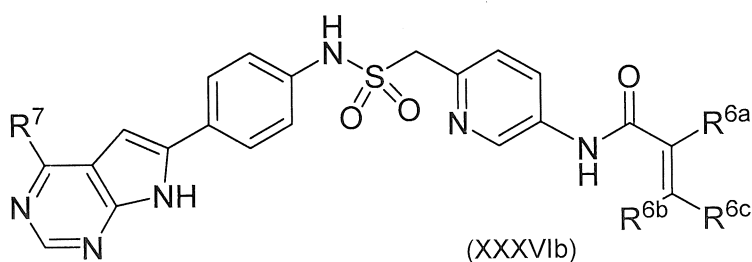


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXXVIa), hoặc (XXXVIb):



hoặc



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, R^7 là vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh được thế bằng Me, Et, hoặc i-Pr.

Theo một số phương án, R^7 là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl.

Theo một số phương án, R^7 là morpholinyl.

Theo một số phương án, R^7 là heteroaryl được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^7 là pyridyl hoặc pyrimidyl được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^7 là pyridyl chưa được thế.

Theo một số phương án, R^7 là pyridyl được thế bằng halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino được thế hoặc chưa được thế, hoặc alkoxy được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^7 là pyridyl được thế bằng Me, Et, i-Pr, OH, Cl, F, CF_3 , CN, hoặc NH_2 .

Theo một số phương án, R^7 là pyridyl được thế bằng Me, Et, i-Pr, Cl, F, CF_3 , hoặc CN.

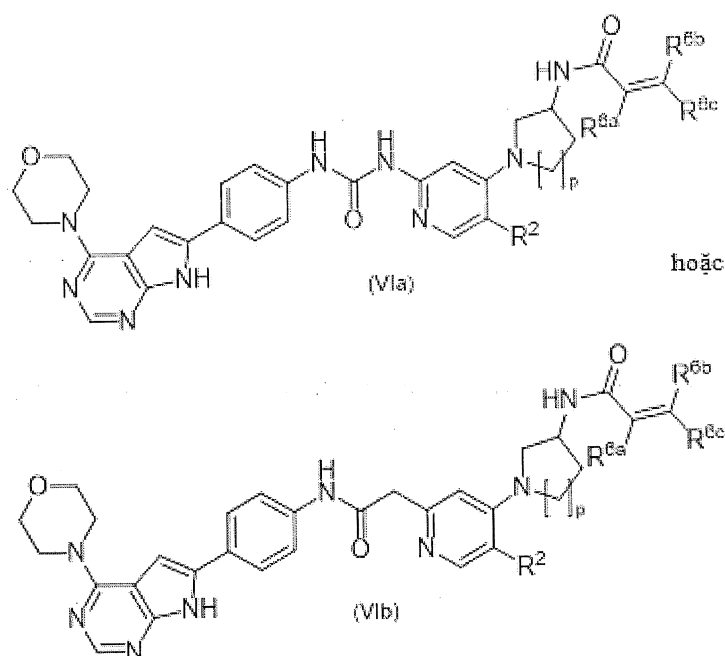
Theo một số phương án, R^7 là pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^7 là imidazolyl được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, R^7 là imidazolyl được thế bằng Me, Et, i-Pr, Cl, F, CF_3 , hoặc CN.

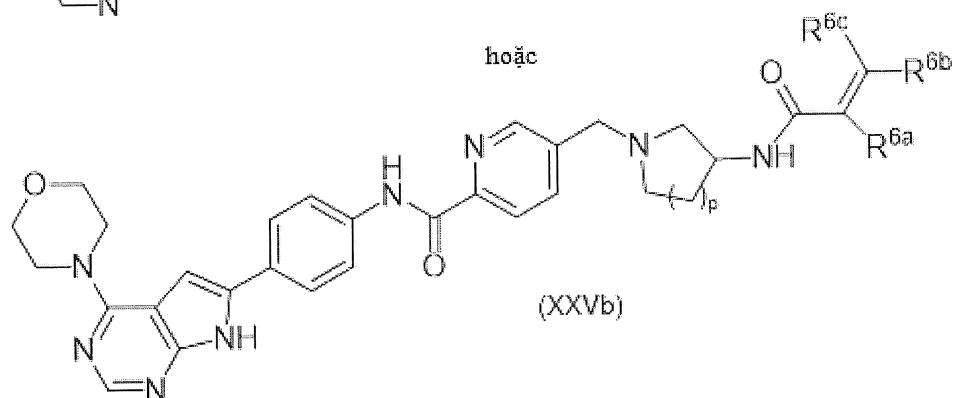
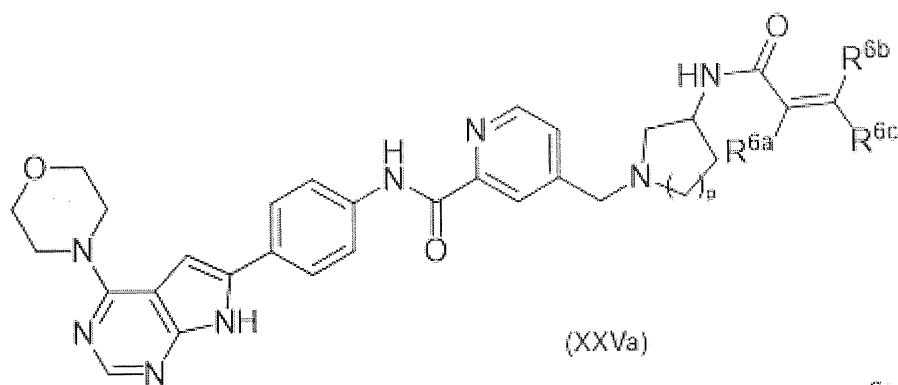
Theo một số phương án, R^7 là imidazolyl được thế bằng Me.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (VIa), hoặc (VIb):



hoặc muối được dụng của nó; và trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXVa), hoặc (XXVb):



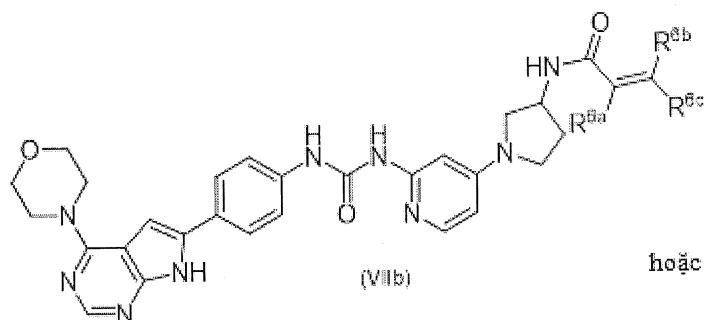
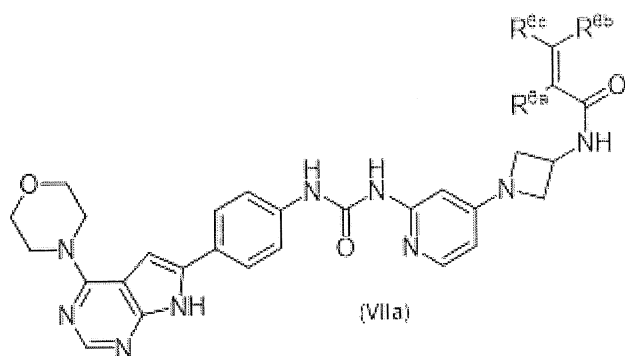
hoặc muối được dụng của nó; và trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, p là 0, 1, hoặc 2.

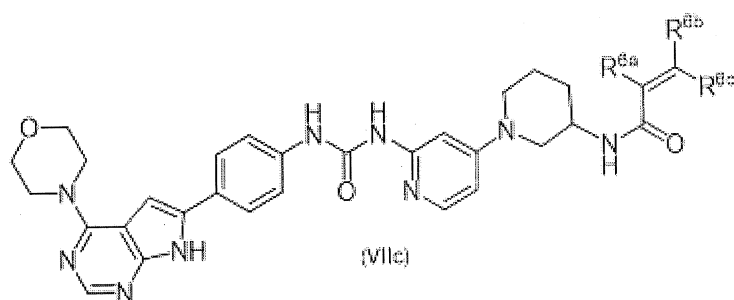
Theo một số phương án, R^2 là H hoặc F.

Theo một số phương án, R^2 là H.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (VIIa), (VIIb), hoặc (VIIc):

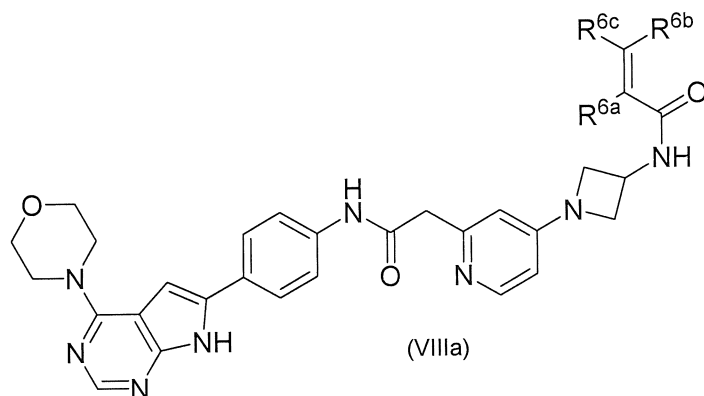


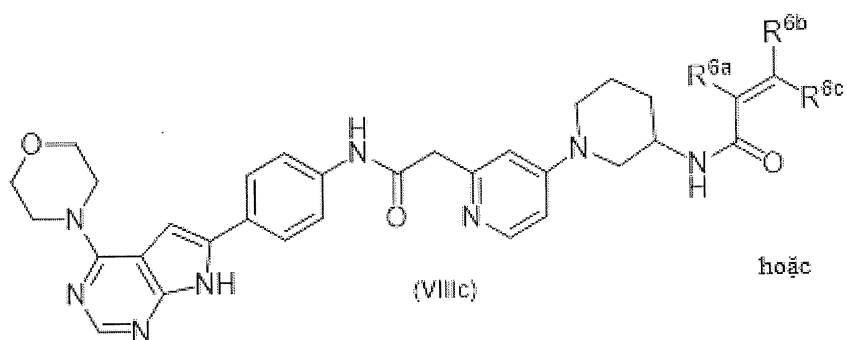
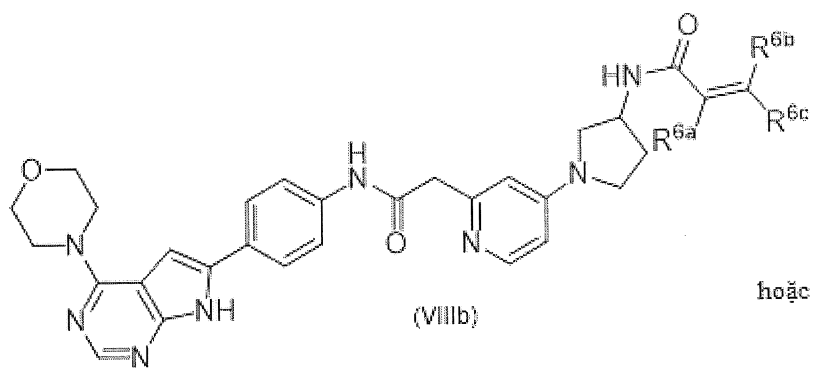
hoặc



hoặc muối được dụng của nó.

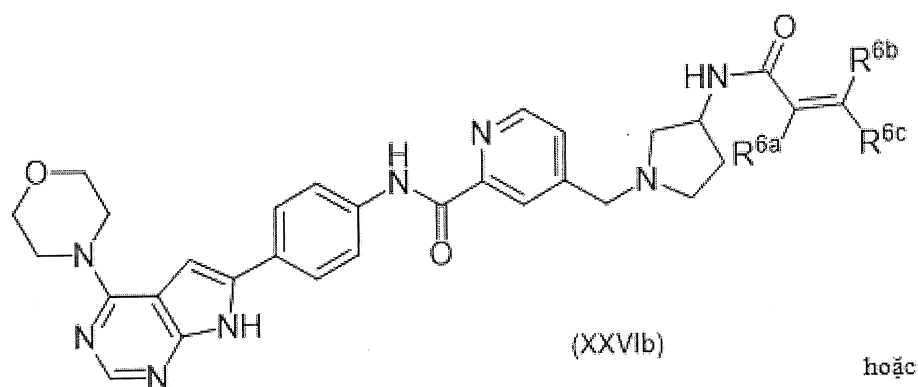
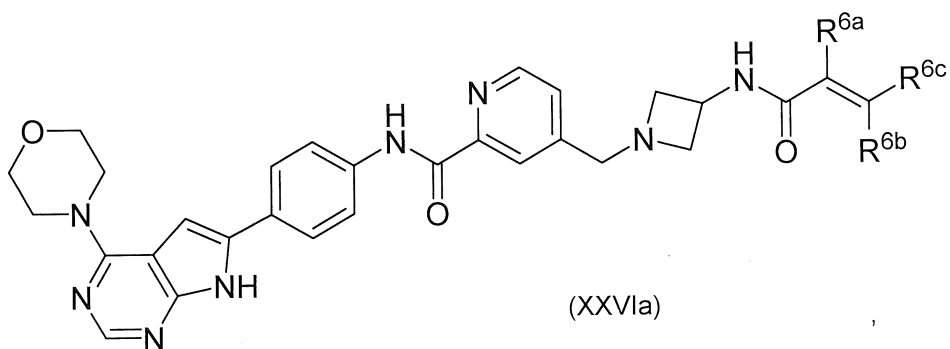
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (VIIIa), (VIIIb), hoặc (VIIIc):

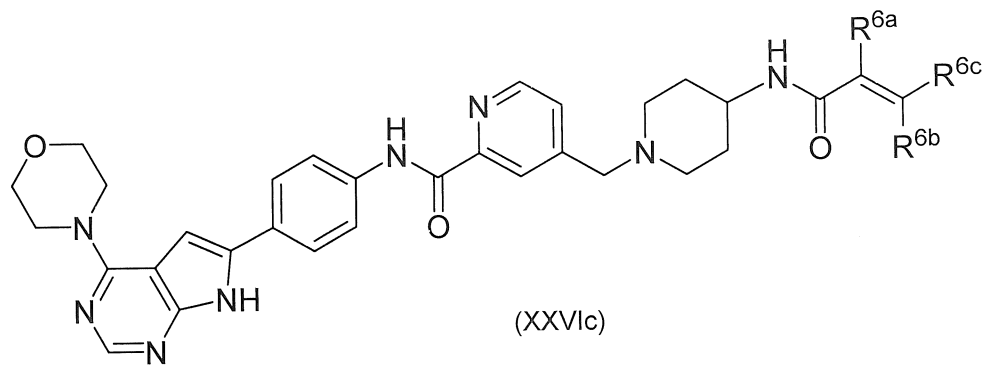




hoặc muối được dụng của nó.

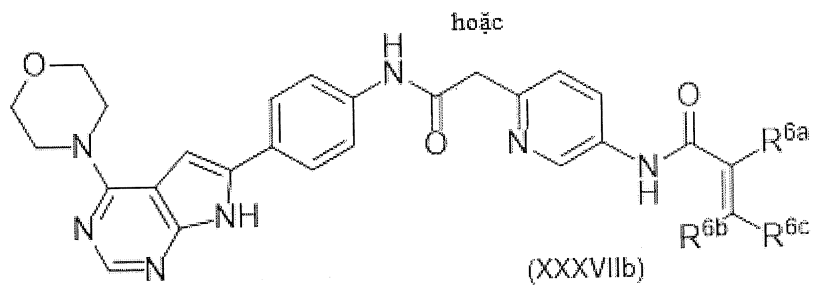
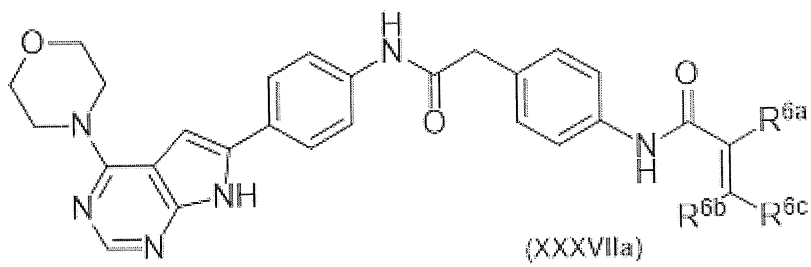
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXVIa), (XXVIb), hoặc (XXVIc):





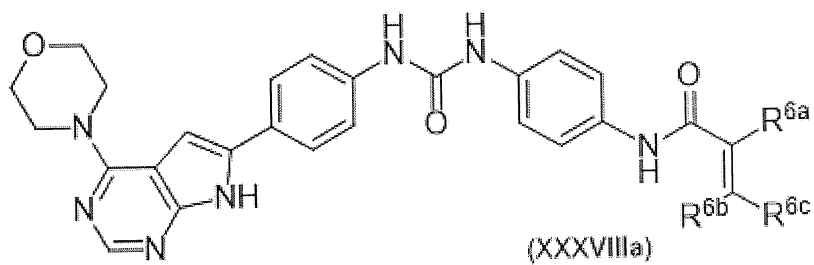
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXXVIIa), hoặc (XXXVIIb):

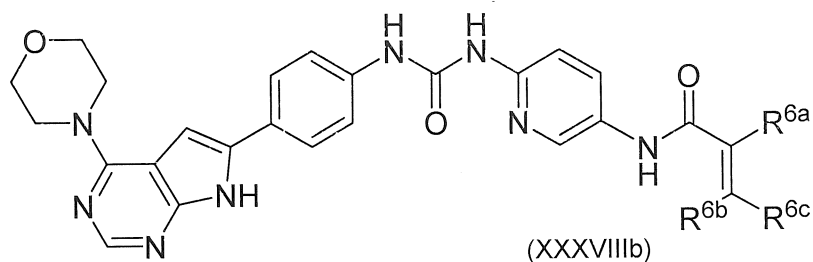


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXXVIIIa), hoặc (XXXVIIIb):

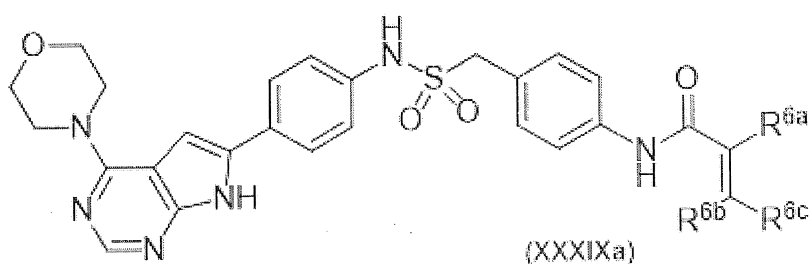


hoặc

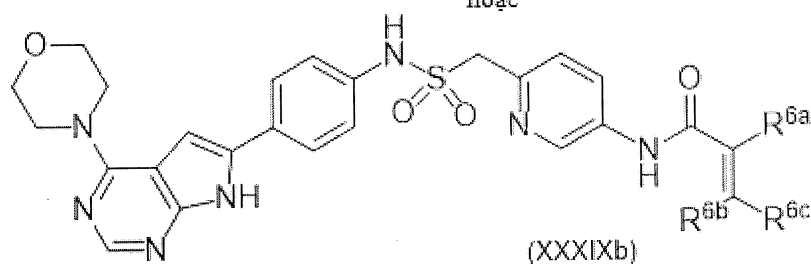


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXXIXa), hoặc (XXXIXb):



hoặc



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a}, R^{6b}, và R^{6c} là H.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a}, và R^{6b} là H; và R^{6c} là alkyl được thế hoặc chưa được thế.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a}, và R^{6b} là H; và R^{6c} là alkyl chưa được thế.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a}, và R^{6b} là H; và R^{6c} là Me, hoặc Et.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a}, và R^{6b} là H; và R^{6c} là alkyl được thế bằng amino, alkylamino hoặc dialkylamino.

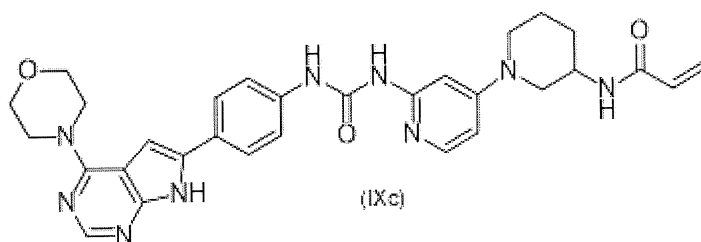
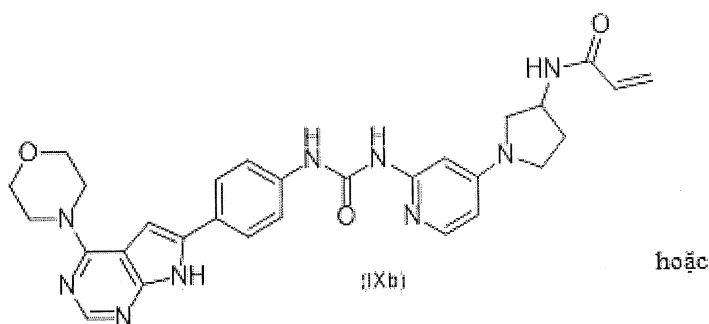
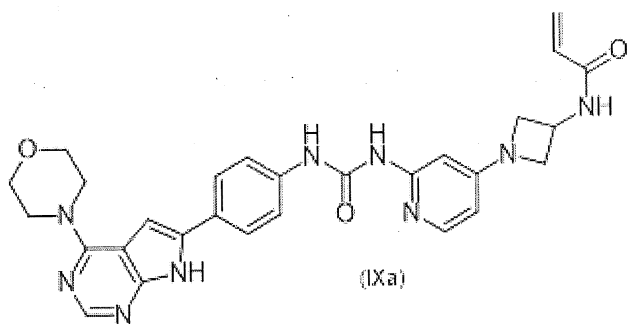
Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a}, và R^{6b} là H; và R^{6c} là alkyl được thế bằng dimethylamino.

Theo một số phương án, mỗi trong số R^{6a} , và R^{6b} là H; và R^{6c} là $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$.

Theo một số phương án, R^{6a} , và R^{6b} tạo ra liên kết; và R^{6c} là H hoặc alkyl được thế hoặc chưa được thế.

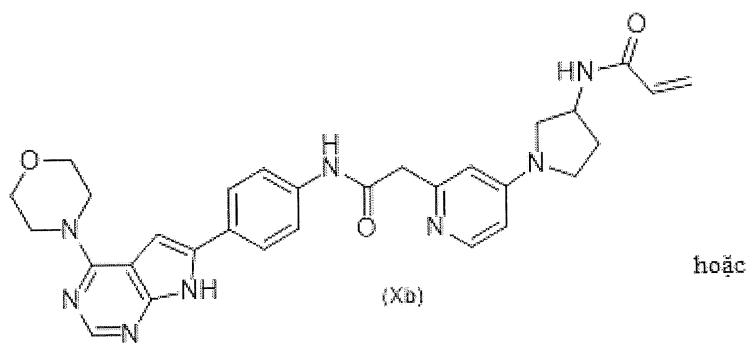
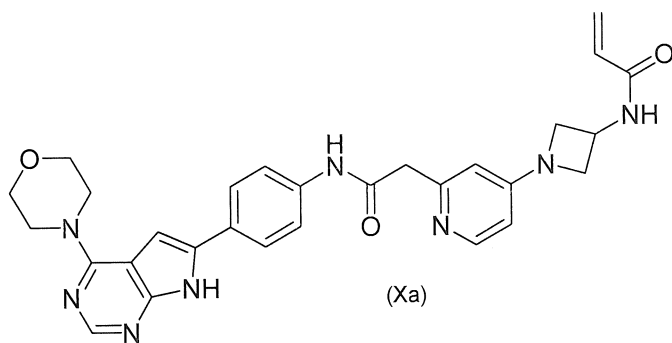
Theo một số phương án, R^{6a} , và R^{6b} tạo ra liên kết; và R^{6c} là Me.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IXa), (IXb), hoặc (IXc):

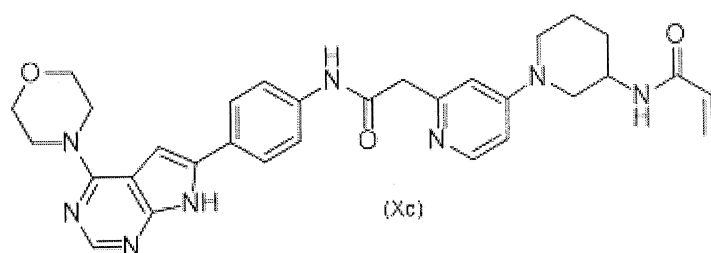


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Xa), (Xb), hoặc (Xc):

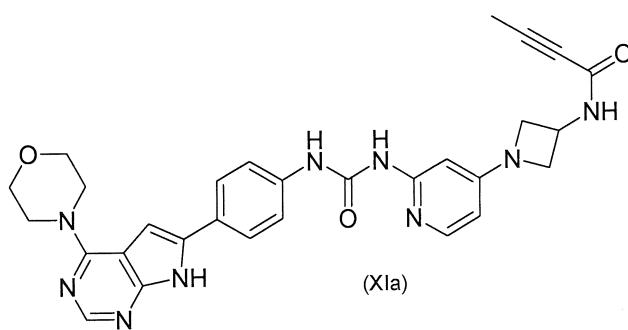


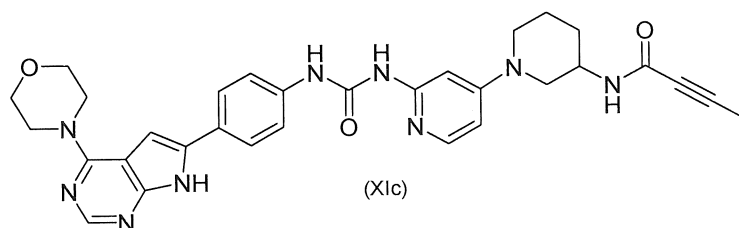
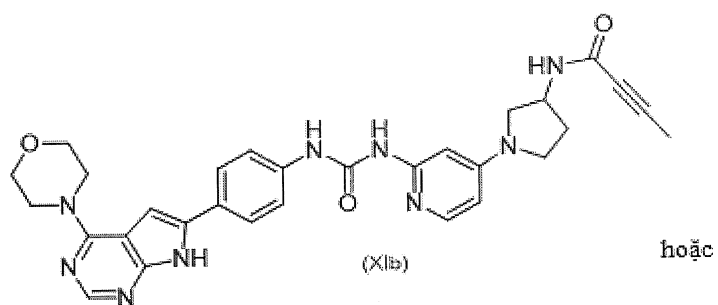
hoặc



hoặc muối được dụng của nó.

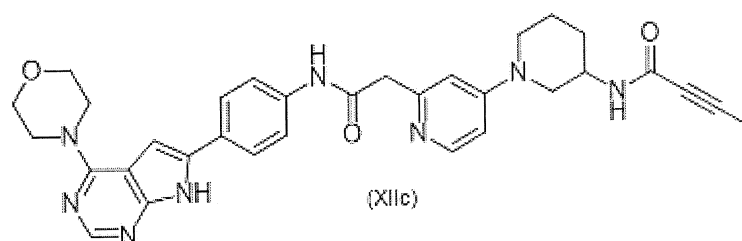
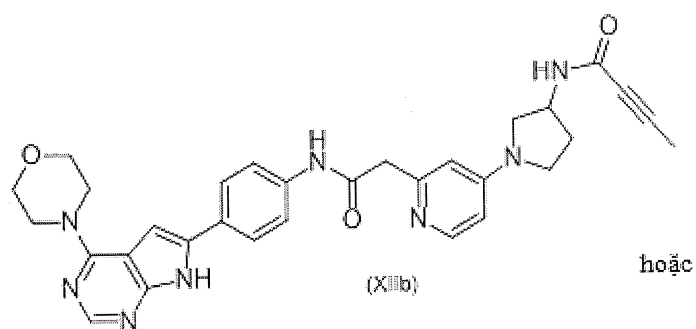
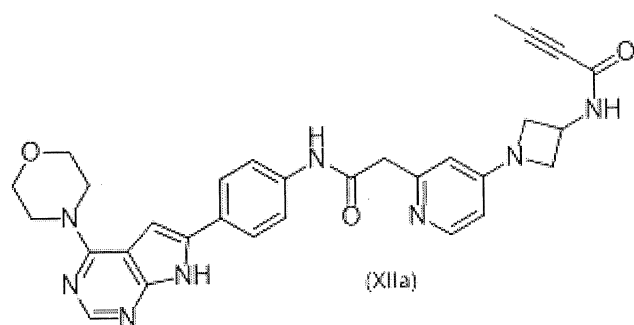
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XIa), (XIb), hoặc (XIc):





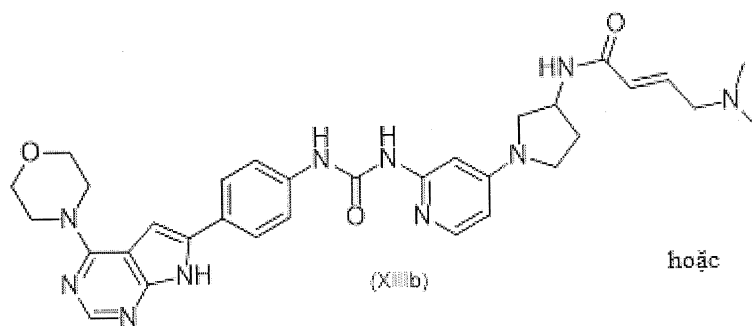
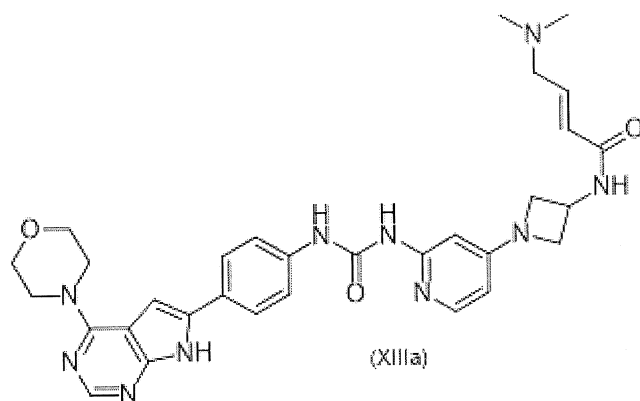
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XIIa), (XIIb), hoặc (XIIc):

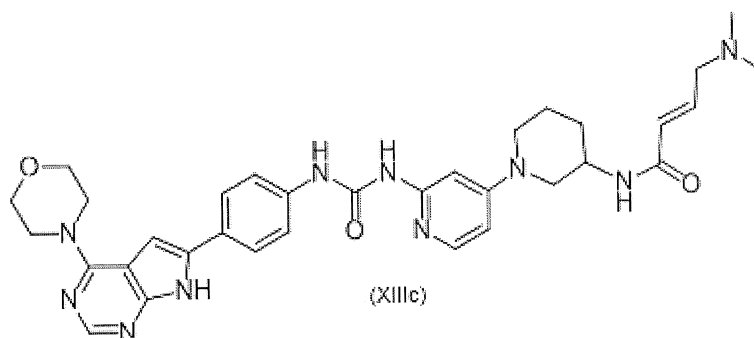


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XIIIa), (XIIIb), hoặc (XIIIc):

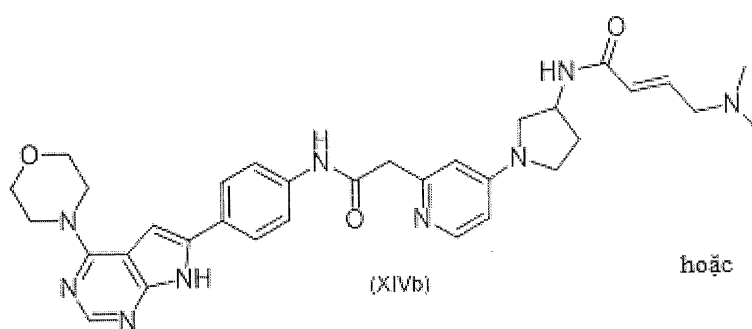
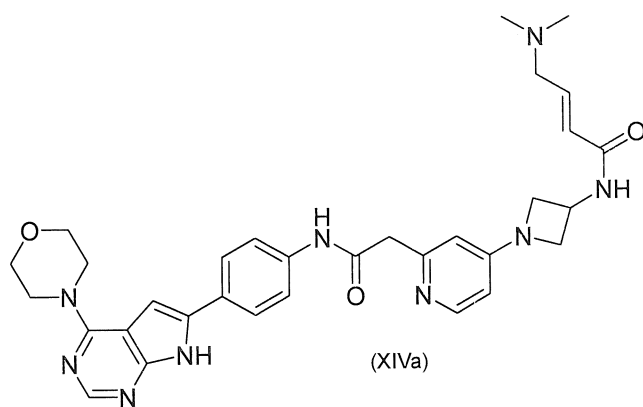


hoặc

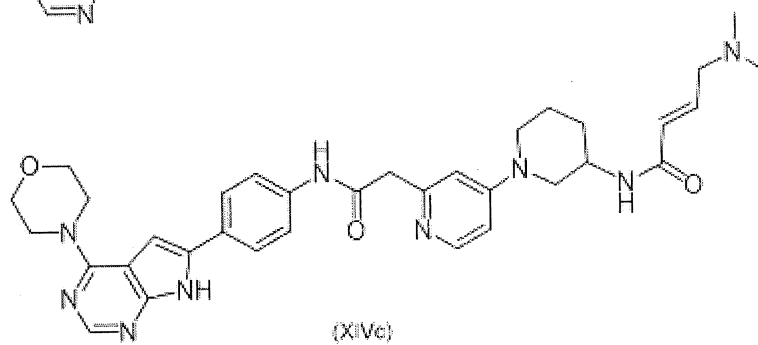


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XIVa), (XIVb), hoặc (XIVc):

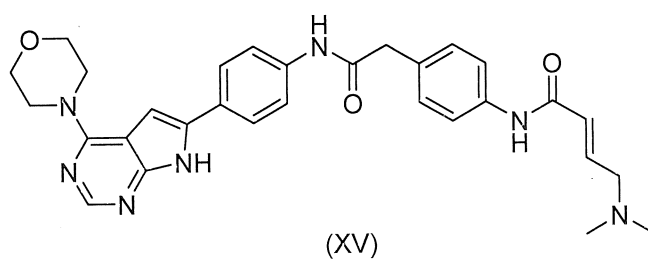


hoặc



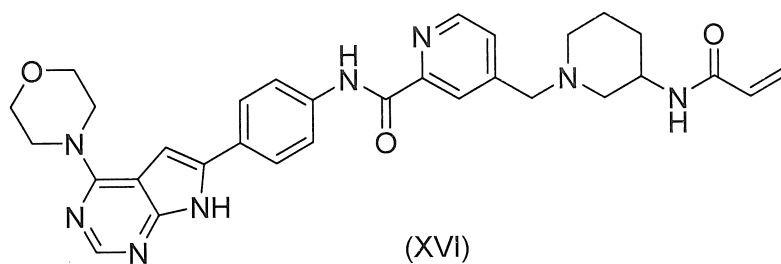
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XV):



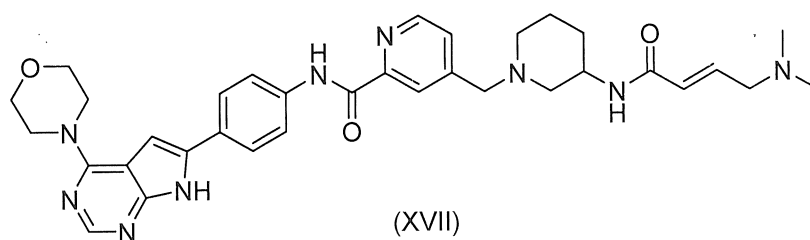
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XVI):



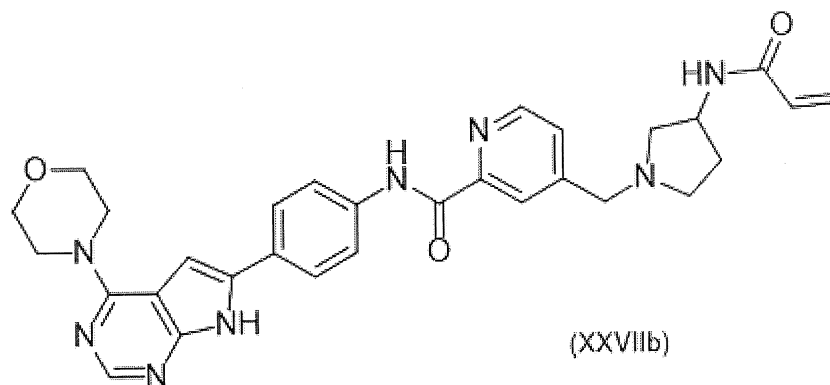
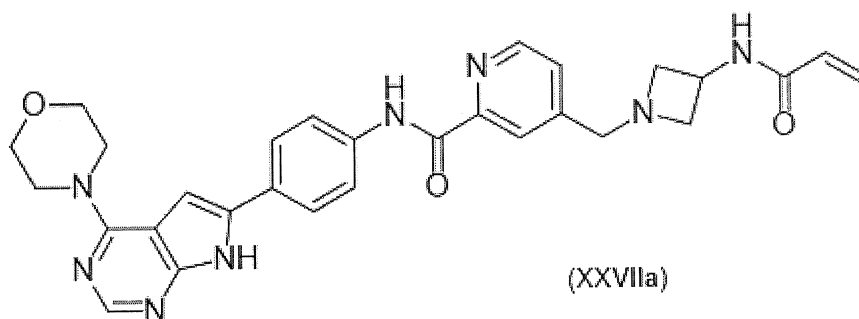
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XVII):

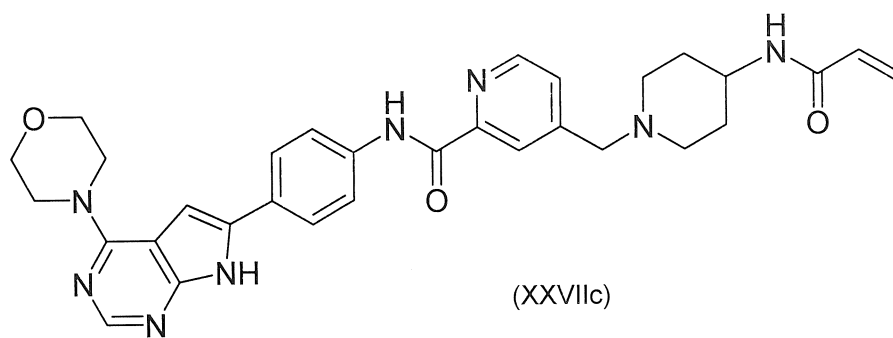


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXVIIa), (XXVIIb), hoặc (XXVIIc):

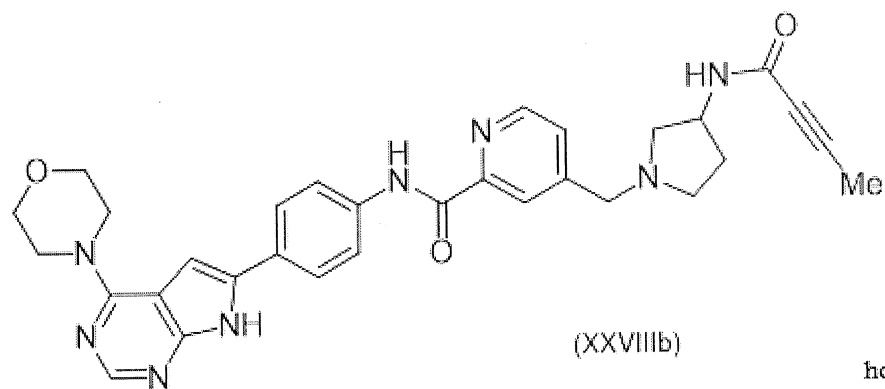
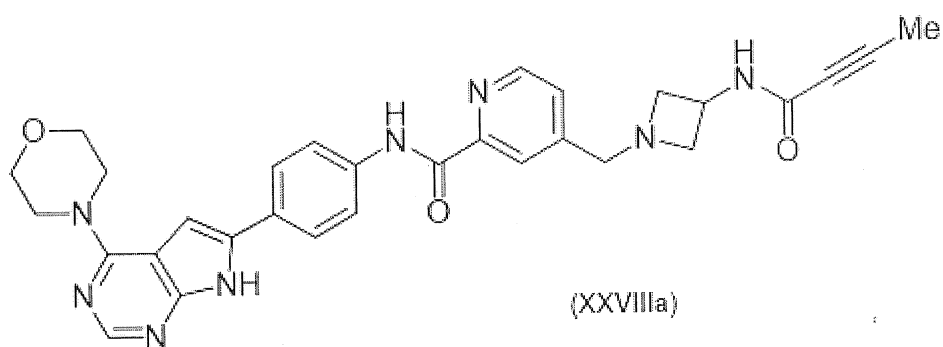


hoặc

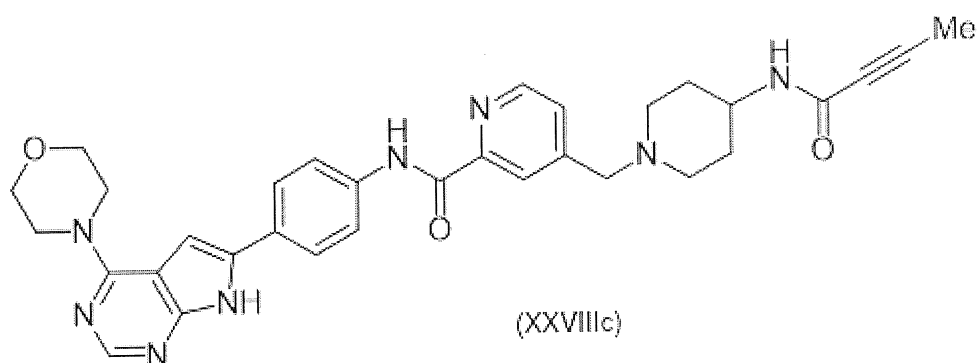


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXVIIIa), (XXVIIIb), hoặc (XXVIIIc):

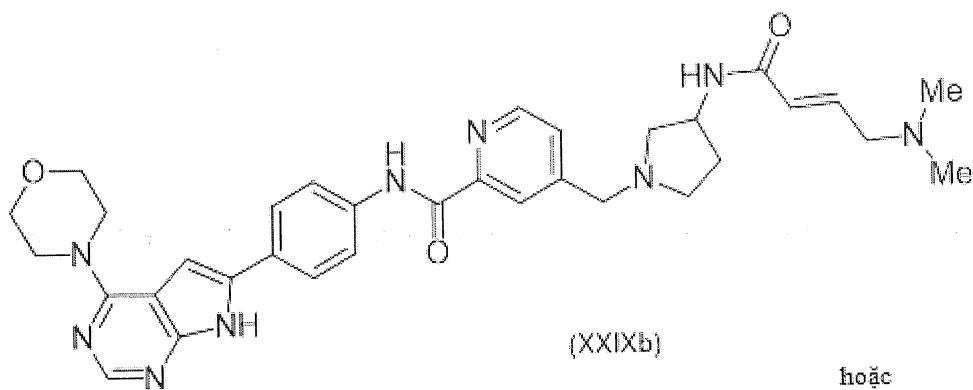
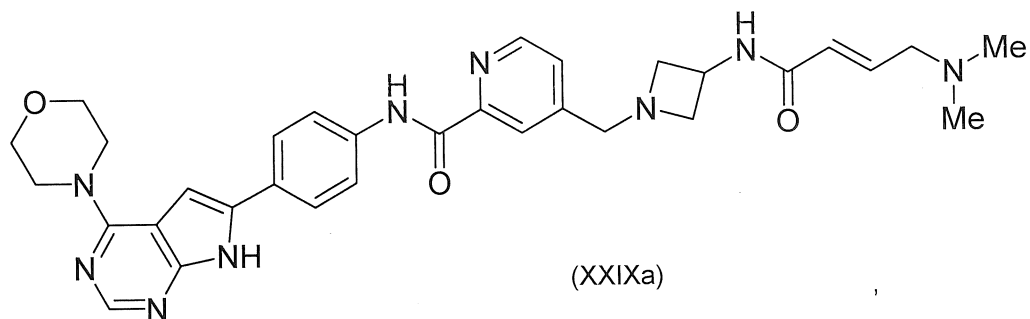


hoặc

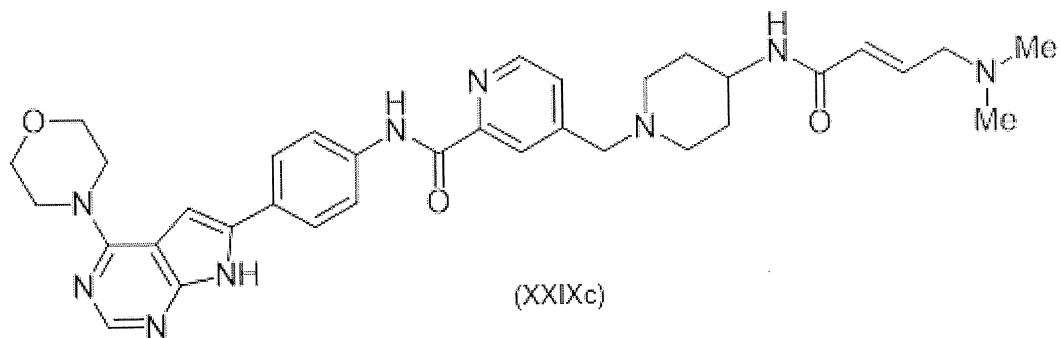


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XXIXa), (XXIXb), hoặc (XXIXc):

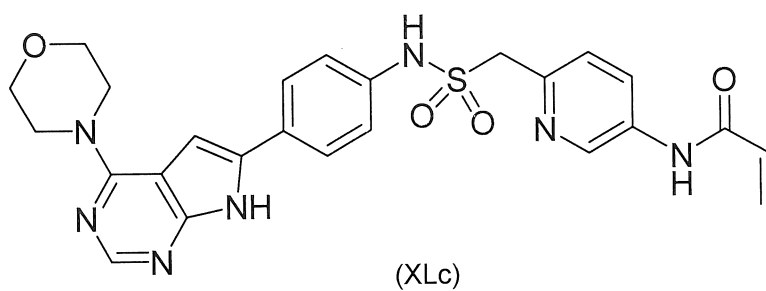
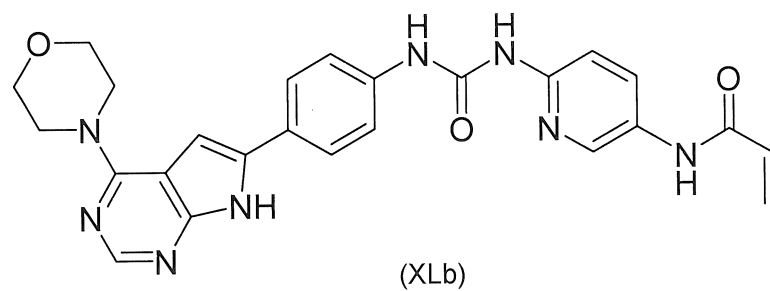
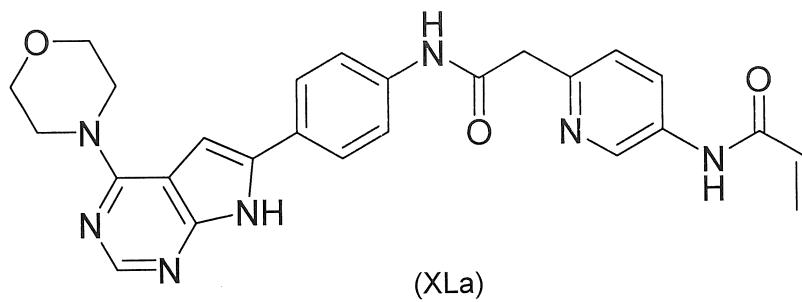


hoặc



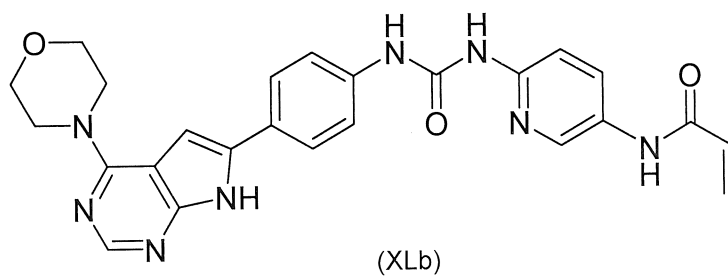
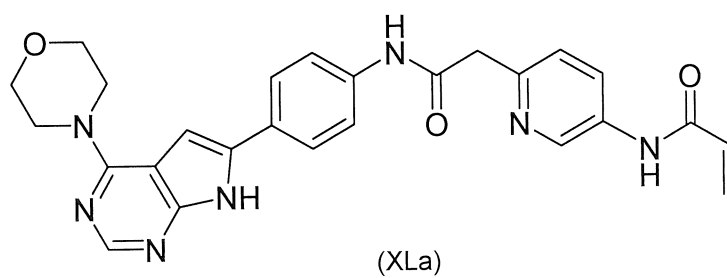
hoặc muối được dụng của nó.

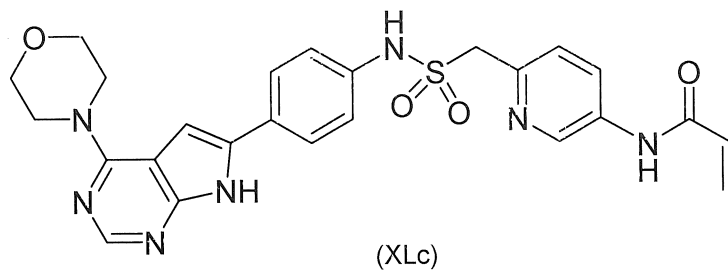
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLa), (XLb), hoặc (XLc):



hoặc muối được dụng của nó.

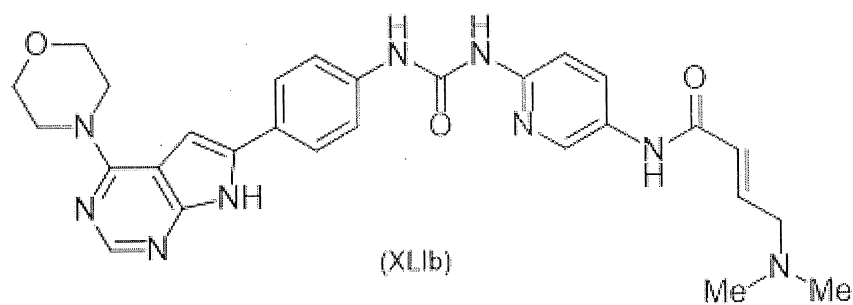
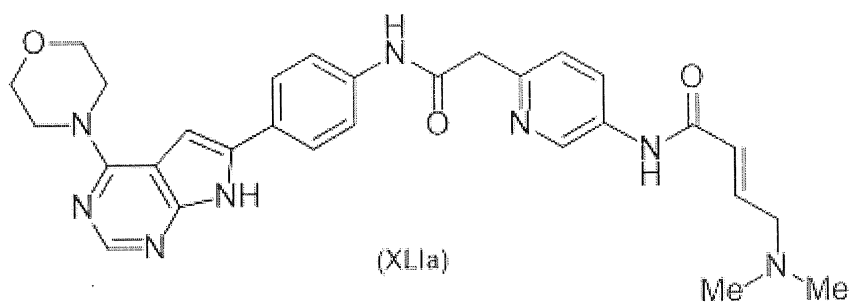
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLla), (XLlb), hoặc (XLlc):



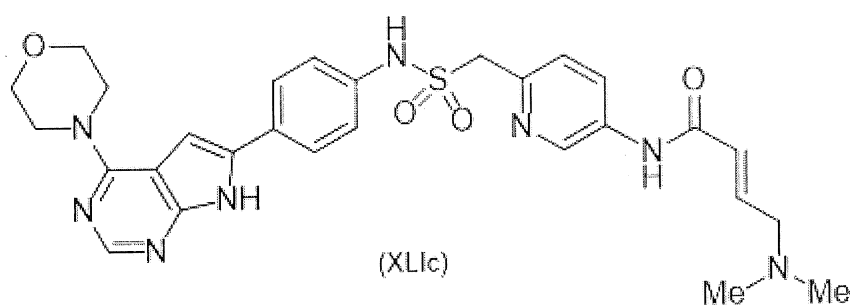


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLla), (XLlb), hoặc (XLlc):

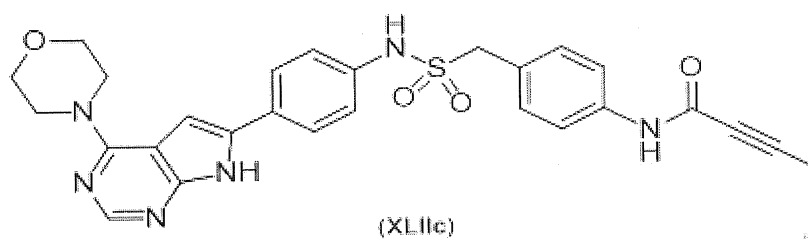
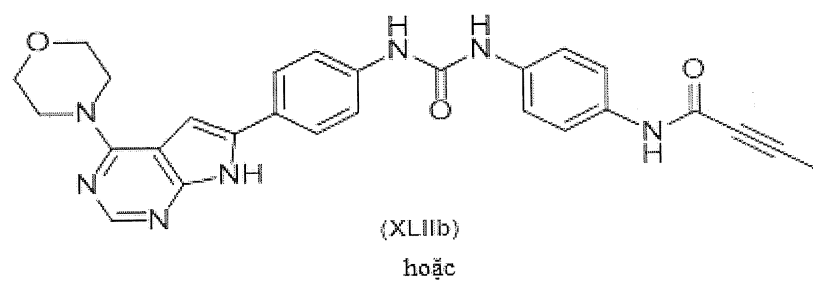
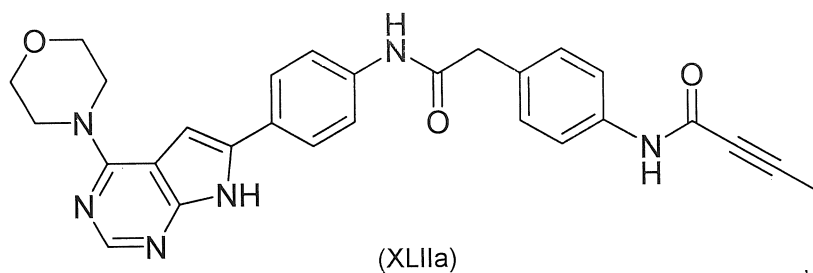


hoặc



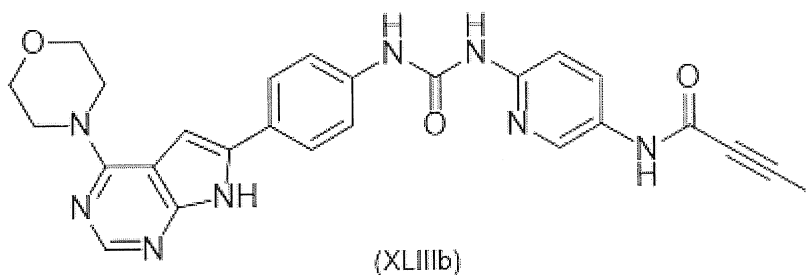
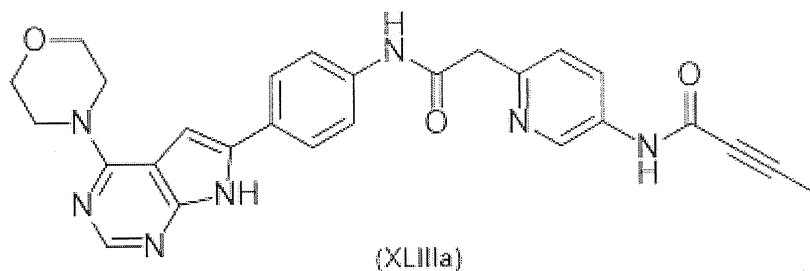
hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLIIa), (XLIIb), hoặc (XLIIc):

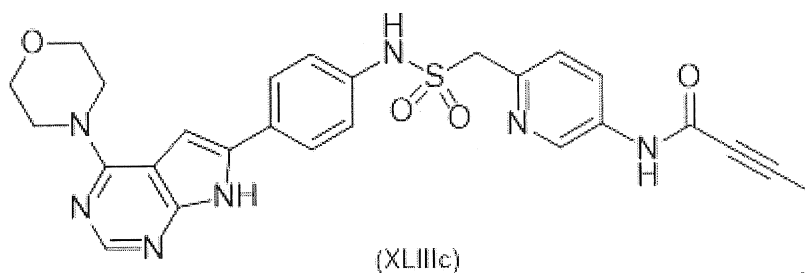


hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLIIIa), (XLIIIb), hoặc (XLIIIc):



hoặc



hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLIIa).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (XLIIIa).

Các phương án về các hợp chất có công thức (I) thể hiện hiệu lực được cải thiện chống lại menin-MLL với giá trị IC_{50} thấp đến mức nhỏ hơn 1 nM hoặc nhỏ hơn 0,1 nM, và/hoặc chiếm tỷ lệ cao vị trí hoạt động của menin (ví dụ, chiếm nhiều hơn 50 %, 70 % hoặc 90%) ở liều lượng thấp dưới 5 mg/kg (ví dụ, bằng hoặc dưới 3 mg/kg) khi được dùng in vivo (ví dụ, ở chuột).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, dược phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I), và tá dược dược dụng.

Theo một số phương án, được phẩm được bào chế cho đường dùng được chọn từ dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng qua miệng, dùng qua đường mũi, dùng tại chỗ, hoặc dùng qua trực tràng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh tự miễn bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh tự miễn được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc luput.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch tế bào khác loại bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, để điều trị bệnh ung thư bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được phẩm sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là rối loạn tăng sinh tế bào B.

Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tế bào B là bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán, bệnh u lympho dạng nang hoặc bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính. Theo một số phương án, rối loạn này là bệnh bạch cầu dạng tủy. Theo một số phương án, rối loạn này là AML. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh tế bào B là bệnh bạch cầu lympho. Theo một số phương án, rối loạn này là ALL. Theo một số phương án, rối loạn này là khối u mô mềm. Theo một số phương án, khối u là u nguyên bào thần kinh đệm. Theo một số phương án, khối u là khối u tuyến tụy. Theo một số phương án, rối loạn này là khối u tế bào thận.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp điều trị bệnh tế bào mast bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp điều trị bệnh loãng xương hoặc rối loạn tiêu xương bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần được phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp điều trị luput bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) là chất ức chế tương tác menin-MLL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh miễn dịch tế bào khác loại bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) là chất ức chế tương tác menin-MLL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, phương pháp điều trị bệnh u lympho tế bào B lớn phân tán, bệnh u lympho dạng nang hoặc bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) là chất ức chế tương tác menin-MLL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tế bào mast, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) là chất ức chế tương tác menin-MLL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh loãng xương hoặc rối loạn tiêu xương bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) là chất ức chế tương tác menin-MLL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị được phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) là chất ức chế tương tác menin-MLL.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất, được phẩm chứa chất mang được dùng và lượng hữu hiệu về mặt được của hợp chất theo công thức bất kỳ trong số công thức được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất bất kỳ có công thức (I)-(XVII).

Theo một số phương án, được phẩm được bào chế cho đường dùng được chọn từ dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng qua miệng, dùng qua đường mũi, dùng tại chỗ, hoặc dùng qua trực tràng.

Theo một số phương án, chất mang là chất mang ngoài đường tiêu hóa.

Theo một số phương án, chất mang là chất mang qua đường miệng.

Theo một số phương án, chất mang là chất mang dùng tại chỗ.

Bất kỳ sự kết hợp nào của các nhóm được mô tả ở trên cho các biến đổi khác nhau đều được dự tính ở đây. Cần hiểu rằng các phân tử thể và mẫu thể đối với các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật để tạo ra hợp chất mà ổn định về mặt hóa học và có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, cũng như các lĩnh vực được nêu ở đây.

Các phương án tiêu biểu khác về các hợp chất có công thức (I), bao gồm các hợp chất được liệt kê trong bảng 1, hoặc solvat hoặc muối được dùng của nó.

Xuyên suốt phần mô tả, các nhóm và phân tử thể của chúng có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật để tạo ra các gốc và hợp chất ổn định.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) ức chế menin-MLL. Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân mắc tình trạng bệnh hoặc bệnh được trung gian bởi tương tác hoặc phụ thuộc menin-MLL, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư, bệnh tự miễn và các bệnh viêm khác.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) ức chế tương tác menin-MLL. Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân mắc tình trạng bệnh hoặc bệnh được trung gian bởi tương tác hoặc phụ thuộc tương tác menin-MLL, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư, bệnh tự miễn và các bệnh viêm khác.

Điều chế các hợp chất

Các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phản ứng tổng hợp chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phản ứng này có thể được sử dụng theo trình tự tuyến tính để tạo ra các hợp chất hoặc chúng có thể được sử dụng để tổng hợp các mảnh mà được liên kết sau đó bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Được mô tả ở đây là các hợp chất mà ức chế hoạt tính của menin-MLL, và quy trình điều chế chúng. Cũng được mô tả ở đây là muối được dùng, solvat được dùng, chất

chuyển hóa có hoạt tính dược và tiền chất dược dụng của hợp chất này. Dược phẩm mà chứa ít nhất một hợp chất như vậy hoặc muối dược dụng, solvat dược dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính dược hoặc tiền chất dược dụng của hợp chất này, được đề xuất.

Nguyên liệu ban đầu được sử dụng để tổng hợp các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tổng hợp hoặc có thể thu được từ các nguồn thương mại, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), hoặc Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Các hợp chất được mô tả ở đây, và các hợp chất liên quan khác có các phần tử thể khác nhau có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật và vật liệu đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn như được mô tả, ví dụ, tháng ba, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY tái bản lần thứ 4, (Wiley 1992); Carey và Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY tái bản lần thứ 4, tập A và B (Plenum 2000, 2001); Green và Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS tái bản lần thứ 3, (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, tập 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, tập 1-5 và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, tập 1-40 (John Wiley và Sons, 1991); và Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). (Tất cả các tài liệu tham khảo được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ). Các phương pháp bổ sung để tổng hợp của các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tìm thấy trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 01/01982901, Arnold et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690. Các phương pháp chung để điều chế hợp chất như được bộc lộ ở đây có thể thu được từ các phản ứng đã biết trong lĩnh vực, và các phản ứng này có thể được cải biến bằng cách sử dụng các chất phản ứng và điều kiện thích hợp, như sẽ được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, để đưa vào các gốc khác nhau được tìm thấy trong công thức như được đề xuất ở đây.

Sản phẩm của các phản ứng này có thể được phân tách và tinh chế, nếu muốn, bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lọc, chưng cất, tinh chế, sắc ký và tương tự. Các vật liệu như vậy có thể được đặc trưng bằng cách sử dụng phương pháp thông thường, bao gồm hằng số vật lý và dữ liệu quang phổ.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế là chất đồng phân duy nhất hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân.

Theo một số phương án, các hợp chất tiêu biểu có công thức (I) được điều chế theo sơ đồ tổng hợp được mô tả ở đây.

Các dạng khác của hợp chất

Các hợp chất bộc lộ ở đây có cấu trúc có Công thức (I)-(XLIIIc). Điều này được hiểu rằng khi tham chiếu đến các hợp chất được mô tả ở đây, có nghĩa là bao gồm các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ cũng như tất cả các hợp chất cụ thể nằm trong phạm vi của các công thức chung này, trừ khi quy định khác.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể có một hoặc nhiều tâm lập thể và mỗi tâm có thể tồn tại ở cấu hình R hoặc S. Các hợp chất được trình bày ở đây bao gồm tất cả các dạng đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh, và epime cũng như hỗn hợp thích hợp của chúng. Nếu muốn, có thể thu được các chất đồng phân lập thể bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, tách các chất đồng phân lập thể bằng cột sắc ký bất đối.

Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ trên cơ sở sự khác nhau về mặt hóa học vật lý của chúng bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Theo một số phương án, chất đồng phân đối ảnh có thể được phân tách bằng cột sắc ký bất đối. Theo một số phương án, các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra bằng cách chuyển hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp (ví dụ, rượu), tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Tất cả các chất đồng phân như vậy, bao gồm các chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp của chúng được coi là một phần của được phẩm được mô tả ở đây.

Các phương pháp và công thức được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng N-oxit, dạng tinh thể (còn được gọi là dạng đa hình), hoặc muối được dùng của các hợp chất được mô tả ở đây, cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính của các hợp chất này có cùng loại hoạt tính. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng chất hỗ

biến. Tất cả các chất hồ biến đều nằm trong phạm vi của các hợp chất được trình bày ở đây. Ngoài ra, các hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như dạng solvat hóa với dung môi được dụng như nước, etanol, và các dạng tương tự. Dạng solvat hóa của hợp chất được trình bày ở đây cũng được coi là được bộc lộ ở đây.

Các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ ở dạng không oxy hóa có thể được điều chế từ N-oxit của các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ bằng cách xử lý với chất khử, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, lưu huỳnh, lưu huỳnh dioxit, triphenyl phosphin, lithi borohydrua, natri borohydrua, phospho trichlorua, tribromua, hoặc chất tương tự trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, axetonitril, etanol, dioxan nước, hoặc chất tương tự ở nhiệt độ từ 0 đến 80°C.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được điều chế ở dạng tiền dược chất. “Tiền dược chất” dùng để chỉ chất được chuyển hóa thành dược chất gốc in vivo. Tiền dược chất thường hữu ích vì trong một số trường hợp, chúng có thể dễ sử dụng hơn dược chất gốc. Ví dụ, chúng có thể khả dụng qua đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Tiền dược chất cũng có thể có độ hòa tan trong dược phẩm cải thiện hơn so với dược chất gốc. Ví dụ, không giới hạn, tiền dược chất sẽ là hợp chất được mô tả ở đây, được sử dụng ở dạng este (“tiền dược chất”) để tạo điều kiện cho sự truyền qua màng tế bào trong đó khả năng hòa tan trong nước gây bất lợi cho khả năng di chuyển nhưng sau đó bị thủy phân về mặt chuyển hóa thành axit carboxylic, thực thể hoạt động, khi ở bên trong tế bào nơi mà khả năng hòa tan trong nước có lợi. Một ví dụ khác về tiền dược chất có thể là peptit ngắn (polyaxit amin) liên kết với nhóm axit trong đó peptit được chuyển hóa để bộc lộ gốc hoạt tính. Theo các phương án nhất định, khi sử dụng in vivo, tiền dược chất được chuyển đổi về mặt hóa học thành dạng có hoạt tính sinh học, dược lý hoặc điều trị của hợp chất. Theo các phương án nhất định, tiền dược chất được chuyển hóa bằng enzym bởi một hoặc nhiều bước hoặc quy trình để tạo thành dạng có hoạt tính sinh học, dược phẩm hoặc điều trị của hợp chất. Để tạo ra tiền dược chất, hợp chất có hoạt tính được dụng được biến đổi sao cho hợp chất hoạt tính này sẽ được tái tạo khi sử dụng in vivo. Tiền dược chất có thể được thiết kế để thay đổi độ ổn định trao đổi chất hoặc đặc tính vận chuyển của dược chất, che dược tác dụng phụ hoặc độc tính, để cải thiện hương vị của dược chất hoặc thay đổi các đặc tính hoặc tính chất khác của dược chất. Nhờ kiến thức về các quá trình dược lực học và chuyển hóa dược chất trong

cơ thể, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, khi đã biết hợp chất có hoạt tính dược lý, có thể thiết kế các tiền dược chất của hợp chất đó. (Ví dụ, xem Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, trang 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, trang 352-401, Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, tập 4, p. 1985).

Dạng tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở đây, trong đó tiền dược chất được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra dẫn xuất như nêu ở đây được bao gồm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ. Trong một số trường hợp, một số hợp chất được mô tả ở đây có thể là tiền dược chất của hợp chất hoạt tính hoặc dẫn xuất khác.

Tiền dược chất thường hữu ích vì trong một số trường hợp, chúng có thể dễ sử dụng hơn dược chất gốc. Ví dụ, chúng có thể khả dụng qua đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Tiền dược chất cũng có thể có độ hòa tan trong dược phẩm cải thiện hơn so với dược chất gốc. Tiền dược chất có thể được thiết kế dưới dạng dẫn xuất dược chất có thể đảo ngược, để sử dụng làm chất biến đổi để tăng cường vận chuyển dược chất đến các mô cụ thể. Theo một số phương án, việc thiết kế tiền dược chất làm tăng khả năng hòa tan trong nước hiệu quả. Xem, ví dụ, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, tập 14 của A.C.S. Symposium Series; và Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, tất cả đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Các vị trí trên phần vòng thơm của các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể nhảy với các phản ứng trao đổi chất khác nhau, do đó việc kết hợp các phần tử thích hợp trên cấu trúc vòng thơm, chẳng hạn như, chỉ nhằm mục đích ví dụ, halogen có thể khử, giảm thiểu hoặc loại bỏ con đường trao đổi chất này.

Các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, giống với các hợp chất được nêu trong các công thức và cấu trúc khác nhau được trình bày ở đây, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng một nguyên

tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất hiện nay bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo và clo lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Một số hợp chất được đánh dấu đồng vị được mô tả ở đây, ví dụ như những hợp chất có chứa các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C , là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố dược chất và/hoặc cơ chất vào mô. Hơn nữa, việc thay thế bằng các đồng vị như đơteri, tức là ^2H , có thể mang lại những lợi ích điều trị nhất định nhờ độ ổn định trao đổi chất cao hơn, ví dụ như tăng thời gian bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều lượng.

Theo các phương án bổ sung hoặc một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây được chuyển hóa khi sử dụng cho sinh vật cần tạo ra chất chuyển hóa mà sau đó được sử dụng để tạo ra tác dụng mong muốn, bao gồm cả tác dụng điều trị mong muốn.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tạo thành và/hoặc được sử dụng làm muối dược dụng. Loại muối dược dụng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (1) muối cộng axit, được tạo thành bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất phản ứng với một chất được dụng: axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit metaphosphoric và các chất tương tự; hoặc với axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanepropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit trifloroaxetic, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit glucohepton, 4,4'-metylenbis-(3-hydroxy-2-en-1-axit carboxylic), axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, và các chất tương tự; (2) muối được tạo thành khi proton axit có trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm (ví dụ lithi, natri, kali), ion kiềm thổ (ví dụ magie hoặc canxi), hoặc ion nhôm; hoặc phối hợp với bazơ hữu cơ. Bazơ hữu cơ được chấp nhận bao gồm etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, tromethamin, N-metylglucamin, và các chất tương tự. Các bazơ vô cơ được chấp nhận bao gồm nhôm

hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri hydroxit, và các chất tương tự.

Các đổi ion tương ứng của muối được dụng có thể được phân tích và xác định bằng cách sử dụng nhiều phương pháp khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sắc ký trao đổi ion, sắc ký ion, điện di mao quản, plasma kết hợp cảm ứng, quang phổ hấp thụ nguyên tử, khối phổ, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Muối được thu hồi bằng cách sử dụng ít nhất một trong các kỹ thuật sau: lọc, kết tủa bằng chất không phải dung môi, sau khi lọc, làm bay hơi dung môi, hoặc đông khô trong trường hợp dung dịch nước.

Cần hiểu rằng việc đề cập đến muối được dụng bao gồm dạng bổ sung dung môi hoặc dạng tinh thể của nó, đặc biệt là solvat hóa hoặc dạng đa hình. Solvat hóa chứa lượng dung môi theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ, và có thể được tạo thành trong quá trình kết tinh với các dung môi được dụng như nước, etanol, và tương tự. Hydrat được tạo thành khi dung môi là nước, hoặc alcolat được tạo thành khi dung môi là rượu. Solvat hóa của các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế hoặc tạo thành một cách thuận tiện trong các quy trình được mô tả ở đây. Ngoài ra, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như ở dạng solvat. Nói chung, dạng solvat hóa được coi là tương đương với dạng không solvat hóa vì mục đích của các hợp chất và phương pháp được đề xuất ở đây.

Cần hiểu rằng việc đề cập đến muối bao gồm dạng bổ sung dung môi hoặc dạng tinh thể của nó, đặc biệt là solvat hoặc dạng đa hình. Solvat hóa chứa lượng dung môi theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ và thường được tạo thành trong quá trình kết tinh với các dung môi được dụng như nước, etanol, và tương tự. Hydrat được tạo thành khi dung môi là nước, hoặc alcolat được tạo thành khi dung môi là rượu. Các dạng đa hình bao gồm các cách sắp xếp tinh thể khác nhau của cùng một thành phần nguyên tố trong một hợp chất. Các dạng đa hình thường có các mẫu nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, mật độ, độ cứng, hình dạng tinh thể, tính chất quang và điện, độ ổn định và độ hòa tan khác nhau. Các yếu tố khác như dung môi kết tinh lại, tốc độ kết tinh và nhiệt độ bảo quản có thể khiến dạng tinh thể đơn lẻ chiếm ưu thế.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể ở nhiều dạng khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở dạng vô định hình, dạng được nghiền và dạng hạt nano. Ngoài ra, các

hợp chất được mô tả ở đây bao gồm dạng tinh thể, còn được gọi là dạng đa hình. Các dạng đa hình bao gồm các cách sắp xếp tinh thể khác nhau của cùng một thành phần nguyên tố trong một hợp chất. Các dạng đa hình thường có các mẫu nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, mật độ, độ cứng, hình dạng tinh thể, tính chất quang và điện, độ ổn định và độ hòa tan khác nhau. Các yếu tố khác như dung môi kết tinh lại, tốc độ kết tinh và nhiệt độ bảo quản có thể khiến dạng tinh thể đơn lẻ chiếm ưu thế.

Việc sàng lọc và xác định đặc tính của muối, dạng đa hình và/hoặc solvat được dung có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân tích nhiệt, nhiễu xạ tia X, quang phổ, hấp thụ hơi và kính hiển vi. Các phương pháp phân tích nhiệt giải quyết sự phân hủy hóa nhiệt hoặc các quá trình lý nhiệt bao gồm nhưng không giới hạn ở các chuyển đổi đa hình và các phương pháp đó được sử dụng để phân tích mối quan hệ giữa các dạng đa hình, xác định sự hao hụt khối lượng, để phát hiện nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh hoặc để nghiên cứu khả năng tương thích tá dược. Các phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phép đo nhiệt lượng quét vi sai được điều biến (MDCS), phân tích bằng phép đo nhiệt lượng (TGA), và phân tích bằng phép đo nhiệt lượng và hồng ngoại (TG/IR). Các phương pháp nhiễu xạ tia X bao gồm nhưng không giới hạn ở máy đo nhiễu xạ bột và tinh thể đơn và nguồn synchrotron. Các kỹ thuật quang phổ khác nhau được sử dụng bao gồm nhưng không giới hạn ở Raman, FTIR, UVIS và NMR (trạng thái lỏng và rắn). Các kỹ thuật kính hiển vi khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn, kính hiển vi ánh sáng phân cực, kính hiển vi điện tử quét (SEM) với phân tích tia X phân tán năng lượng (EDX), kính hiển vi điện tử quét môi trường với EDX (trong môi trường khí hoặc hơi nước), kính hiển vi hồng ngoại và kính hiển vi Raman.

Trong suốt bản mô tả này, các nhóm và phần tử thế của chúng có thể được lựa chọn bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực này để tạo ra các gốc và hợp chất ổn định.

Dược phẩm/Công thức dược phẩm

Dược phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý bao gồm tá dược và chất phụ trợ tạo điều kiện thuận lợi cho việc xử lý các hợp chất hoạt tính thành các chế phẩm có thể được sử dụng trong dược phẩm. Công thức thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được

chọn. Bất kỳ kỹ thuật, chất mang và tá dược đã biết nào cũng có thể được sử dụng phù hợp và được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, có thể tìm thấy bản tóm tắt các dược phẩm được mô tả ở đây trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, phiên bản thứ 19 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, phiên bản thứ 7 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Dược phẩm, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hỗn hợp của hợp chất được mô tả ở đây, chẳng hạn như, hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ với các thành phần hóa học khác, như chất mang, chất ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc và/hoặc tá dược. Dược phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất này cho sinh vật. Khi thực hành các phương pháp điều trị hoặc sử dụng được đề xuất ở đây, lượng hợp chất có hiệu quả điều trị được mô tả ở đây được sử dụng trong dược phẩm cho động vật có vú mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị. Tốt hơn là động vật có vú là con người. Lượng có hiệu quả điều trị có thể thay đổi tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, độ tuổi và tình trạng sức khỏe tương đối của đối tượng, hiệu lực của hợp chất được sử dụng và các yếu tố khác. Các hợp chất này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị là thành phần của hỗn hợp.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH hoặc chất đệm, bao gồm các axit như axit axetic, axit boric, axit xitric, axit lactic, axit phosphoric và axit clohydric; các bazơ như natri hydroxit, natri phosphat, natri borat, natri xitrat, natri axetat, natri lactat và tris-hydroxymetylaminometan; và các chất đệm như xitrat/dextroza, natri bicacbonat và amoni clorua. Các axit, bazơ và chất đệm như vậy được bao gồm ở lượng cần thiết để duy trì độ pH của dược phẩm trong phạm vi có thể chấp nhận được.

Theo một số phương án, dược phẩm cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều muối với lượng cần thiết để đưa độ thẩm thấu của dược phẩm về khoảng có thể chấp nhận được. Các muối này bao gồm các muối có cation natri, kali hoặc amoni và các anion clorua, xitrat, ascorbat, borat, phosphat, bicacbonat, sulfat, thiosulfat hoặc bisulfit; các

muối thích hợp bao gồm natri clorua, kali clorua, natri thiosulfat, natri bisulfit và amoni sulfat.

Thuật ngữ “kết hợp dược phẩm” như được sử dụng ở đây có nghĩa là sản phẩm thu được từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt tính và bao gồm cả sự kết hợp cố định và không cố định của các thành phần hoạt tính này. Thuật ngữ “sự kết hợp cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ như hợp chất được mô tả ở đây và chất đồng tác dụng, đều được dùng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng đơn chất hoặc liều đơn. Thuật ngữ “sự kết hợp không cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ như hợp chất được mô tả ở đây và chất đồng tác dụng, được dùng cho bệnh nhân dưới dạng các thực thể riêng biệt cùng lúc, đồng thời hoặc tuần tự mà không có giới hạn thời gian can thiệp cụ thể, trong đó việc sử dụng này tạo ra nồng độ hữu hiệu của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Điều thứ hai cũng áp dụng cho liệu pháp hỗn hợp thuốc, ví dụ như sử dụng ba hoặc nhiều hơn ba thành phần hoạt tính.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng cho đối tượng bằng nhiều đường dùng, bao gồm nhưng không giới hạn ở đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ), qua đường mũi, qua miệng, tại chỗ, trực tràng hoặc qua da. Dược phẩm được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thể phân tán chất lỏng chứa nước, thể phân tán tự nhũ hóa, dung dịch rắn, thể phân tán liposome, sol khí, dạng liều rắn, bột, chế phẩm giải phóng tức thì, chế phẩm giải phóng có kiểm soát, chế phẩm tan nhanh, viên nén, viên nang, viên tròn, chế phẩm giải phóng chậm, chế phẩm giải phóng kéo dài, chế phẩm giải phóng dạng xung, chế phẩm đa hạt, và chế phẩm hỗn hợp giải phóng ngay tức thì và giải phóng có kiểm soát.

Dược phẩm bao gồm hợp chất được mô tả ở đây có thể được sản xuất theo cách thông thường, chẳng hạn như, chỉ nhằm mục đích ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo chất kéo, tạo bột, nhũ hóa, đóng gói, sấy hoặc nén thông thường.

Dược phẩm sẽ bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, chẳng hạn như, ví dụ, hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ là thành phần hoạt tính ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do, hoặc ở dạng muối dược dụng. Ngoài ra, các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây bao gồm việc sử dụng N-oxit, dạng tinh thể (còn được gọi là dạng đa hình), cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính của các hợp chất này có cùng loại hoạt tính. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến.

Tất cả các chất hồ biến đều nằm trong phạm vi của các hợp chất được trình bày ở đây. Ngoài ra, các hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như dạng solvat hóa với dung môi được dụng như nước, etanol, và các dạng tương tự. Dạng solvat hóa của các hợp chất được trình bày ở đây cũng được coi là được bộc lộ ở đây.

“Chất chống tạo bọt” làm giảm sự tạo bọt trong quá trình xử lý, điều này có thể dẫn đến sự đông tụ của các thể phân tán chứa nước, tạo bọt trong màng thành phẩm hoặc nói chung là làm giảm khả năng xử lý. Chất chống tạo bọt làm ví dụ bao gồm nhũ tương silic hoặc sorbitan sesquoleat.

“Chất chống oxy hóa” bao gồm, ví dụ, hydroxytoluen butylat hóa (BHT), natri ascorbat, axit ascorbic, natri metabisulfít và tocopherol. Theo các phương án nhất định, chất chống oxy hóa tăng cường độ ổn định hóa học khi được yêu cầu.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất bảo quản để ức chế hoạt động của vi sinh vật. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm các chất có chứa thủy ngân như merfen và thiomersal; clo dioxit ổn định; và các hợp chất amoni bậc bốn như benzalkoni clorua, xetyltrimetylamoni bromua và xetylpyridin clorua.

Các chế phẩm được mô tả ở đây có thể được hưởng lợi từ chất chống oxy hóa, chất chelat hóa kim loại, hợp chất chứa thiol và các chất ổn định chung khác. Ví dụ về các chất ổn định như vậy, bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (a) từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% khối lượng/thể tích glyxerol, (b) từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% khối lượng/thể tích methionin, (c) từ khoảng 0,1% đến khoảng 2% khối lượng/thể tích monothioglyxerol, (d) từ khoảng 1 mM đến khoảng 10 mM EDTA, (e) từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% khối lượng/thể tích axit ascorbic, (f) từ 0,003% đến khoảng 0,02% khối lượng/thể tích polysorbat 80, (g) từ 0,001% đến khoảng 0,05% khối lượng/thể tích polysorbat 20, (h) arginin, (i) heparin, (j) dextran sulfat, (k) xyclodextrin, (l) pentosan polysulfat và các heparinoit khác, (m) cation hóa trị hai như magie và kẽm; hoặc (n) tổ hợp của chúng.

“Chất kết dính” tạo ra tính chất kết dính và bao gồm, ví dụ, axit alginic và muối của chúng; các dẫn xuất xenluloza như carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza (ví dụ Metyl xenluloza (methocel)[®]), hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza,

hydroxypropylxenluloza (ví dụ Klucel®), etylxenluloza (ví dụ Ethocel®) và xenluloza vi tinh thể (ví dụ Avicel®); dextroza vi tinh thể; amyloza; magie nhôm silicat; axit polysacarit; bentonit; gelatin; copolyme polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat; crosspovidon; povidon; tinh bột; tinh bột tiền gelatin hóa; tragacanth, dextrin, một loại đường, chẳng hạn như sucroza (ví dụ, Dipac®), glucoza, dextroza, mật đường, manitol, sorbitol, xylitol (ví dụ, Xylitab®) và lactoza; gồm tự nhiên hoặc tổng hợp như acacia, tragacanth, gồm ghatti, chất nhầy của vỏ isapol, polyvinylpyrrolidon (ví dụ, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), larch arabogalactan, Veegum®, polyetylen glycol, sáp, natri alginat, và tương tự.

“Chất mang” hoặc “nguyên liệu mang” bao gồm tá dược được sử dụng phổ biến bất kỳ trong dược phẩm và phải được chọn trên cơ sở tính tương thích với các hợp chất được mô tả ở đây, chẳng hạn như các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ và các đặc tính profin giải phóng dạng bào chế mong muốn. Các vật liệu mang được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, chất kết dính, chất tạo huyền phù, chất phân hủy, chất điền đầy, chất hoạt động bề mặt, chất hòa tan, chất ổn định, chất làm trơn, chất làm ướt, chất pha loãng, và chất tương tự. “Vật liệu mang tương thích về mặt dược phẩm” có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở acacia, gelatin, silic dioxit dạng keo, canxi glyxerophosphat, canxi lactat, maltodextrin, glyxerin, magie silicat, polyvinylpyrrolidon (PVP), cholesterol, este cholesterol, natri caseinat, lexithin đậu nành, axit taurocholic, phosphotidylcholin, natri clorua, tricanxi phosphat, dikali phosphat, thể liên hợp xenluloza và xenluloza, đường natri stearoyl lactylat, carrageenan, monoglyxerit, diglyxerit, tinh bột tiền gelatin hóa, và các chất tương tự. Ví dụ, xem Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, phiên bản thứ 7 (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

“Chất phân tán” và/hoặc “chất điều chỉnh độ nhớt” bao gồm các vật liệu kiểm soát sự khuếch tán và tính đồng nhất của thuốc thông qua môi trường lỏng hoặc phương pháp tạo hạt hoặc phương pháp pha trộn. Theo một số phương án, các chất này cũng làm tăng hiệu quả của lớp phủ hoặc nền ăn mòn. Chất hỗ trợ khuếch tán/chất phân tán được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, polyme ưa nước, chất điện phân, Tween® 60 hoặc 80,

PEG, polyvinylpyrrolidon (PVP; được biết đến trong thương mại là Plasdone®), và chất phân tán gốc hydrat cacbon như, ví dụ, hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, HPC, HPC-SL và HPC-L), hydroxypropyl metylxenluloza (ví dụ, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M và HPMC K100M), carboxymethylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza phtalat, hydroxypropylmethylxenluloza axetat stearat (HPMCAS)), xenluloza không kết tinh, magie nhôm silicat, trietanolamin, rượu polyvinyllic (PVA), copolyme vinyl pyrrolidon/vinyl axetat (S630), polyme 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol với etylen oxit và formaldehyt (cũng được gọi là tyloxapol), poloxame (ví dụ, Pluronic F68®, F88®, và F108®, là các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); và poloxamin (ví dụ, Tetronic 908®, còn được gọi là Poloxamine 908®, là copolyme khối bốn chức thu được từ việc bổ sung tuần tự propylen oxit và etylen oxit vào etylendiamin (BASF Corporation, Parsippany, NJ)), polyvinylpyrrolidon K12, polyvinylpyrrolidon K17, polyvinylpyrrolidon K25, hoặc polyvinylpyrrolidon K30, copolyme polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat (S-630), polyetylen glycol, ví dụ, polyetylen glycol có thể có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 300 đến khoảng 6000, hoặc từ khoảng 3350 đến khoảng 4000, hoặc từ khoảng 7000 đến khoảng 5400, carboxymethylxenluloza natri, metylxenluloza, polysorbat-80, natri alginat, gồm, chẳng hạn như, gồm tragacanth và gồm acacia, gồm guar, xanthan, bao gồm gồm xanthan, đường, xenluloza, chẳng hạn như, ví dụ, carboxymethylxenluloza natri, metylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, polysorbat-80, natri alginat, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, povidon, carbome, rượu polyvinyllic (PVA), alginat, chitosan và tổ hợp của chúng. Các chất dẻo hóa như xenluloza hoặc trietyl xenluloza cũng có thể được sử dụng làm chất phân tán. Các chất phân tán đặc biệt hữu ích trong thể phân tán liposome và thể phân tán tự nhũ hóa là dimyristoyl phosphatidyl cholin, phosphatidyl cholin tự nhiên từ trứng, phosphatidyl glyxerol tự nhiên từ trứng, cholesterol và isopropyl myristat.

Tổ hợp của một hoặc nhiều chất hỗ trợ ăn mòn với một hoặc nhiều chất hỗ trợ khuếch tán cũng có thể được sử dụng trong dược phẩm.

Thuật ngữ “chất pha loãng” dùng để chỉ các hợp chất hóa học được sử dụng để pha loãng hợp chất cần quan tâm trước khi phân phối. Chất pha loãng cũng có thể được sử dụng để làm ổn định các hợp chất vì chúng có thể cung cấp môi trường ổn định hơn.

Muối hòa tan trong dung dịch đậm (cũng có thể giúp kiểm soát hoặc duy trì độ pH) được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở dung dịch muối đậm phosphat. Theo các phương án nhất định, chất pha loãng làm tăng thể tích của chế phẩm để tạo điều kiện nén hoặc tạo ra thể tích đủ cho hỗn hợp đồng nhất để làm đầy viên nang. Các hợp chất như vậy bao gồm ví dụ, lactoza, tinh bột, manitol, sorbitol, dextroza, xenluloza vi tinh thể như Avicel®; canxi phosphat dibazơ, đicacxi phosphat dihydrat; tricanxi phosphat, canxi phosphat; lactoza khan, lactoza sấy phun; tinh bột tiền gelatin hóa, đường nén như Di-Pac® (Amstar); manitol, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat stearat, chất pha loãng gốc sucroza, đường bánh kẹo; canxi sulfat monobazơ, canxi sulfat dihydrat; canxi lactat trihydrat, dextrat; chất rắn ngũ cốc thủy phân, amyloza; bột xenluloza, canxi cacbonat; glyxin, cao lạnh; manitol, natri clorua; inositol, bentonit, và chất tương tự.

Thuật ngữ “phân hủy” bao gồm cả sự hòa tan và phân tán của dạng liều khi tiếp xúc với dịch tiêu hóa. “Các chất phân hủy hoặc chất phân hủy” tạo điều kiện cho một chất bị phá vỡ hoặc phân hủy. Ví dụ về các chất phân hủy bao gồm tinh bột, ví dụ, tinh bột tự nhiên như tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây, tinh bột đã được hồ hóa trước như National 1551 hoặc Amijel®, hoặc tinh bột natri glycolat như Promogel® hoặc Explotab®, xenluloza như sản phẩm gỗ, metyl xenluloza tinh thể, ví dụ Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, và Solka-Floc®, metyl xenluloza, croscarmeloza, hoặc xenluloza liên kết ngang, chẳng hạn như carboxymethyl xenluloza natri liên kết ngang (Ac-Di-Sol®), carboxymethyl xenluloza liên kết ngang, hoặc croscarmeloza liên kết ngang, tinh bột liên kết ngang như natri tinh bột glycolat, polyme liên kết ngang như crosspovidon, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, alginat như axit alginic hoặc muối của axit alginic như natri alginat, đất sét như Veegum® HV (magie nhôm silicat), gôm như thạch, guar, đậu châu châu, Karaya, pectin, hoặc tragacanth, natri tinh bột glycolat, bentonit, bột biển tự nhiên, chất hoạt động bề mặt, nhựa như nhựa trao đổi cation, bột giấy từ cam quýt, natri lauryl sulfat, natri lauryl sulfat trong tinh bột kết hợp, và các chất tương tự.

“Hấp thụ thuốc” hay “hấp thụ” thường đề cập đến quá trình di chuyển của thuốc từ vị trí dùng thuốc qua hàng rào vào mạch máu hoặc vị trí tác dụng, ví dụ, thuốc di chuyển từ đường tiêu hóa vào tĩnh mạch cửa hoặc hệ bạch huyết.

“Bao ruột” là chất về cơ bản vẫn còn nguyên vẹn trong dạ dày nhưng hòa tan và giải phóng thuốc ở ruột non hoặc ruột kết. Nói chung, lớp bao ruột bao gồm vật liệu polyme ngăn chặn sự giải phóng trong môi trường pH thấp của dạ dày nhưng ion hóa ở độ pH cao hơn, thường là độ pH từ 6 đến 7, và do đó hòa tan đủ trong ruột non hoặc ruột kết để giải phóng hoạt chất trong đó.

“Chất hỗ trợ ăn mòn” bao gồm các vật liệu kiểm soát sự ăn mòn của một vật liệu cụ thể trong dịch tiêu hóa. Chất hỗ trợ ăn mòn thường được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chất hỗ trợ ăn mòn làm ví dụ bao gồm, ví dụ, polyme ưa nước, chất điện phân, protein, peptit và axit amin.

“Chất điền đầy” bao gồm các hợp chất như lactoza, canxi cacbonat, canxi phosphat, canxi phosphat dibazơ, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, dextroza, dextrat, dextran, tinh bột, tinh bột tiền gelatin hóa, sucroza, xylitol, lactitol, manitol, sorbitol, natri clorua, polyetylen glycol, và các chất tương tự.

“Chất tạo hương vị” và/hoặc “chất làm ngọt” hữu ích trong các chế phẩm được mô tả ở đây, bao gồm, ví dụ, xi rô acacia, acesulfame K, alitame, hồi, táo, aspartame, chuối, kem Bavarian, quả mọng, nho đen, bánh nướng bơ, canxi xitrat, long não, caramen, quả anh đào, kem anh đào, sô cô la, quế, gừng, cam quýt, nước ép cam quýt, kem cam quýt, kẹo bông, ca cao, cola, anh đào mát, cam quýt mát, cyclamate, cylamate, dextroza, bạch đàn, eugenol, fructoza, nước ép trái cây, gừng, glycyrrhetinate, xi rô glycyrrhiza (cam thảo), nho, bưởi, mật ong, isomalt, chanh vàng, chanh xanh, kem chanh, monoamoni glycyrrhizinate (MagnaSweet®), maltol, manitol, cây phong, kẹo dẻo, tinh dầu bạc hà, kem bạc hà, quả mọng hỗn hợp, neohesperidine DC, neotame, cam, lê, đào, bạc hà, kem bạc hà, bột Prosweet®, quả mâm xôi, nước ngọt root beer, rượu rum, sacarin, safrol, sorbitol, bạc hà, kem bạc hà, dâu tây, kem dâu tây, cỏ ngọt, sucraloza, sucroza, natri sacarin, sacarin, aspartame, acesulfame kali, manitol, talin, sylitol, sucraloza, sorbitol, kem Thụy Sĩ, tagatoza, quýt, thaumatin, tutti frutti, vani, quả óc chó, dưa hấu, anh đào đại, lộc đề xanh, xylitol, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của các thành phần hương liệu này, ví dụ, hồi-tinh dầu bạc hà, anh đào-hồi, quế-cam, anh đào-quế, sô cô la-bạc hà, mật ong-chanh, chanh vàng-chanh xanh, chanh-bạc hà, tinh dầu bạc hà-khuynh diệp, kem cam, vani-bạc hà, và hỗn hợp của chúng.

“Chất làm trơn” và “chất trượt” là những hợp chất ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế sự bám dính hoặc ma sát của vật liệu. Chất làm trơn ví dụ bao gồm, ví dụ, axit stearic, canxi hydroxit, talc, natri stearyl fumerat, hydrocacbon như dầu khoáng, hoặc dầu thực vật hydro hóa như dầu đậu nành hydro hóa (Sterotex®), các axit béo mạch dài và muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của chúng, chẳng hạn như nhôm, canxi, magie, kẽm, axit stearic, natri stearat, glyxerol, talc, sáp, Stearowet®, axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, leuxin, polyetylen glycol (ví dụ PEG-4000) hoặc metoxypolyetylen glycol như Carbowax™, natri oleat, natri benzoat, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, magie hoặc natri lauryl sulfat, silic dioxit keo như Syloid™, Cab-O-Sil®, tinh bột như tinh bột ngô, dầu silicon, chất hoạt động bề mặt và các chất tương tự.

“Nồng độ có thể đo được trong huyết thanh” hoặc “nồng độ có thể đo được trong huyết tương” mô tả nồng độ trong huyết thanh hoặc huyết tương, thường được đo bằng mg, µg hoặc ng của chất điều trị trên mỗi ml, dl hoặc l huyết thanh, được hấp thụ vào máu sau khi dùng. Như được sử dụng ở đây, nồng độ có thể đo được trong huyết tương thường được đo bằng ng/ml hoặc µg/ml.

“Dược lực học” dùng để chỉ các yếu tố xác định phản ứng sinh học quan sát được liên quan đến nồng độ thuốc tại vị trí tác dụng.

“Dược động học” dùng để chỉ các yếu tố quyết định việc đạt được và duy trì nồng độ thích hợp của thuốc tại vị trí tác dụng.

“Chất dẻo hóa” là các hợp chất được sử dụng để làm mềm vật liệu vi bao nang hoặc lớp phủ màng để làm cho chúng ít giòn hơn. Các chất dẻo hóa thích hợp bao gồm, ví dụ, polyetylen glycol như PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, và PEG 800, axit stearic, propylen glycol, axit oleic, trietyl xenluloza và triaxetin. Theo một số phương án, chất dẻo hóa cũng có thể hoạt động như chất phân tán hoặc chất làm ướt.

“Chất hòa tan” bao gồm các hợp chất như triaxetin, trietylxitrat, etyl oleat, etyl caprylat, natri lauryl sulfat, natri doccusat, vitamin E TPGS, dimetylxetamit, N-metylpiprolidon, N-hydroxyetylpiprolidon, polyvinylpyrolidon, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xyclodextrin, etanol, n-butanol, rượu isopropylic, cholesterol, muối mật, polyetylen glycol 200-600, glycofurol, transcitol, propylen glycol, dimetyl isosorbide và các chất tương tự.

“Chất ổn định” bao gồm các hợp chất như chất chống oxy hóa, chất đệm, axit, chất bảo quản và chất tương tự.

“Trạng thái ổn định” như được sử dụng ở đây, là khi lượng thuốc được sử dụng bằng với lượng thuốc được loại bỏ trong một khoảng thời gian dùng thuốc dẫn đến mức độ tiếp xúc với thuốc trong huyết tương ở mức ổn định hoặc ổn định.

“Chất tạo huyền phù” bao gồm các hợp chất như polyvinylpyrrolidon, ví dụ, polyvinylpyrrolidon K12, polyvinylpyrrolidon K17, polyvinylpyrrolidon K25, hoặc polyvinylpyrrolidon K30, copolyme vinyl pyrrolidon/vinyl axetat (S630), polyetylen glycol, ví dụ, polyetylen glycol có thể có khối lượng phân tử từ khoảng 300 đến khoảng 6000, hoặc từ khoảng 3350 đến khoảng 4000, hoặc từ khoảng 7000 đến khoảng 5400, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxymetylxenluloza axetat stearat, polysorbat-80, hydroxyetylxenluloza, natri alginat, gồm, chẳng hạn như, gồm tragacanth và gồm acacia, gồm guar, xanthan, bao gồm gồm xanthan, đường, xenluloza, chẳng hạn như, ví dụ, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, polysorbat-80, natri alginat, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, povidon và các chất tương tự.

“Chất hoạt động bề mặt” bao gồm các hợp chất như natri lauryl sulfat, natri docusat, Tween 60 hoặc 80, triaxetin, vitamin E TPGS, sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polysorbat, polaxome, muối mật, glyxeryl monostearat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, ví dụ, Pluronic® (BASF) và các chất tương tự. Một số chất hoạt động bề mặt khác bao gồm glyxerit của axit béo polyoxyetylen và dầu thực vật, ví dụ, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen (60); và polyoxyetylen alkylete và alkylphenyl ete, ví dụ, octoxynol 10, octoxynol 40. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có thể được đưa vào để tăng cường độ ổn định vật lý hoặc cho các mục đích khác.

“Chất tăng cường độ nhót” bao gồm, ví dụ, metyl xenluloza, gồm xanthan, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat stearat, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, carbome, rượu polyvinyllic, alginat, acacia, chitosan và tổ hợp của chúng.

“Chất làm ướt” bao gồm các hợp chất như axit oleic, glyxeryl monostearat, sorbitan monooleat, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, natri docusat, natri oleat, natri lauryl sulfat, natri doccusat, triaxetin, Tween 80, vitamin E TPGS, muối amoni và các chất tương tự.

Dạng bào chế

Các dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế để dùng cho đối tượng thông qua các cách thông thường bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong tĩnh mạch, dưới da, hoặc trong cơ), qua đường miệng, trong mũi, trực tràng hoặc qua da. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” được sử dụng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, bao gồm cả con người hoặc không phải con người. Các thuật ngữ bệnh nhân và đối tượng có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Hơn nữa, dược phẩm được mô tả ở đây, bao gồm hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể được bào chế thành dạng liều thích hợp bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở, thể phân tán chứa nước qua đường miệng, chất lỏng, gel, xi rô, cồn ngọt, huyền phù đặc, huyền phù và các dạng tương tự, để bệnh nhân được điều trị qua đường uống, dạng bào chế rắn qua đường miệng, sol khí, chế phẩm giải phóng có kiểm soát, chế phẩm tan nhanh, chế phẩm dạng sủi bọt, chế phẩm đông khô, viên nén, bột, viên tròn, viên kéo, viên nang, chế phẩm giải phóng chậm, chế phẩm giải phóng kéo dài, chế phẩm giải phóng dạng xung, chế phẩm đa hạt, và chế phẩm giải phóng tức thì hỗn hợp và giải phóng có kiểm soát.

Các chế phẩm dược phẩm dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách trộn một hoặc nhiều tá dược rắn với một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được và xử lý hỗn hợp dạng hạt, sau khi thêm các tá dược thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi kéo. Tá dược thích hợp bao gồm, ví dụ, chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; các chế phẩm xenluloza như, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacanth, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylmetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri; hoặc các chất khác như: polyvinylpyrrolidon (PVP hoặc povidon) hoặc canxi phosphat. Nếu muốn, có thể thêm phân hủy, chẳng hạn như natri

croscarmelloza liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon, thạch, hoặc axit alginic hoặc muối của chúng như natri alginat.

Lõi kéo được cung cấp với lớp phủ phù hợp. Cho mục đích này, có thể sử dụng dung dịch đường đậm đặc, có thể tùy ý chứa gồm arabic, talc, polyvinylpyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn, và dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp. Thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được thêm vào viên nén hoặc lớp phủ kéo để nhận dạng hoặc để mô tả sự kết hợp khác nhau của liều hợp chất hoạt tính.

Các chế phẩm được phẩm có thể được sử dụng bằng đường miệng bao gồm viên nang dạng đẩy làm bằng gelatin, cũng như viên nang mềm, kín làm bằng gelatin và chất dẻo hóa, chẳng hạn như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang dạng đẩy có thể chứa các thành phần hoạt tính được trộn với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột và/hoặc chất làm trơn như talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất ổn định. Trong viên nang mềm, các hợp chất hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, chẳng hạn như dầu béo, parafin lỏng hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, có thể thêm chất ổn định. Tất cả các chế phẩm dùng qua đường miệng phải có liều lượng phù hợp cho việc sử dụng đó.

Theo một số phương án, dạng liều rắn bột ở đây có thể ở dạng viên nén, (bao gồm viên nén huyền phù, viên nén tan nhanh, viên nén tan khi cắn, viên nén phân rã nhanh, viên sủi, hoặc viên con nhộng), viên tròn, bột (bao gồm bột đóng gói vô trùng, bột có thể phân phối hoặc bột sủi bột), viên nang (bao gồm cả viên nang mềm hoặc cứng, ví dụ, viên nang làm từ gelatin có nguồn gốc từ động vật hoặc HPMC có nguồn gốc từ thực vật, hoặc “viên nang rắn”), thể phân tán rắn, dung dịch rắn, dạng bào chế có thể ăn mòn sinh học, chế phẩm giải phóng có kiểm soát, dạng bào chế giải phóng dạng xung, dạng bào chế đa hạt, viên, hạt hoặc sol khí. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng bột. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng viên nén, bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nén tan nhanh. Ngoài ra, dược phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng ở dạng viên nang đơn hoặc ở dạng liều lượng nhiều viên nang. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng ở dạng hai, hoặc ba, hoặc bốn viên nang hoặc viên nén.

Theo một số phương án, dạng liều rắn, ví dụ, viên nén, viên sủi và viên nang, được điều chế bằng cách trộn các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ với

một hoặc nhiều tá dược được phẩm để tạo thành chế phẩm hỗn hợp dạng khối. Khi coi các chế phẩm trộn dạng khối này là đồng nhất, điều đó có nghĩa là các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ được phân tán đều khắp chế phẩm sao cho chế phẩm này có thể dễ dàng được chia thành các dạng liều lượng đơn vị có hiệu quả như nhau, chẳng hạn như viên nén, viên tròn và viên nang. Các liều đơn vị riêng lẻ cũng có thể bao gồm các lớp phủ màng, chúng phân hủy khi uống vào hoặc khi tiếp xúc với chất pha loãng. Các chế phẩm này có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật dược lý thông thường.

Các kỹ thuật dược lý thông thường bao gồm, ví dụ, một hoặc kết hợp các phương pháp: (1) trộn khô, (2) nén trực tiếp, (3) nghiền, (4) tạo hạt khô hoặc không chứa nước, (5) tạo hạt ướt, hoặc (6) dung hợp. Ví dụ, xem Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Các phương pháp khác bao gồm, ví dụ, sấy phun, phủ chảo, tạo hạt nóng chảy, tạo hạt, sấy hoặc phủ phun tầng sôi (ví dụ, phủ wurster), phủ tiếp tuyến, phun trên cùng, tạo viên, ép đùn và các phương pháp tương tự.

Dạng liều rắn dược phẩm được mô tả ở đây có thể bao gồm hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều chất phụ gia được dùng như chất mang tương thích, chất kết dính, chất điền đầy, chất tạo huyền phù, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất phân hủy, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất màu, chất pha loãng, chất hòa tan, chất làm ẩm, chất dẻo hóa, chất ổn định, chất tăng cường thẩm thấu, chất làm ướt, chất chống tạo bọt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hoặc một hoặc nhiều tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, bằng cách sử dụng quy trình phủ tiêu chuẩn, chẳng hạn như quy trình được mô tả trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, phiên bản thứ 20 (2000), lớp phủ màng được đề xuất xung quanh chế phẩm của hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ. Theo một số phương án, một số hoặc tất cả các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ được phủ. Theo một số phương án, một số hoặc tất cả các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, được vi bao nang. Vẫn theo một số phương án, các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ không được vi bao nang và không được phủ.

Chất mang thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acacia, gelatin, silic dioxit dạng keo, canxi glyxerophosphat, canxi lactat, maltodextrin, glyxerin, magie silicat, natri caseinat, lexithin đậu nành, natri clorua, tricanxi phosphat, dikali phosphat, natri stearyl lactylat, carrageenan, monoglyxerit, diglyxerit, tinh bột tiền gelatin hóa, hydroxypropylmetylxenluloza,

hydroxypropylmethylxenluloza axetat stearat, sucroza, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol và các chất tương tự.

Chất điền đầy thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lactoza, canxi cacbonat, canxi phosphat, canxi phosphat dibazơ, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, dextroza, dextrat, dextran, tinh bột, tinh bột đã được gelatin hóa trước, hydroxypropylmethylenluloza (HPMC), hydroxypropylmethylenluloza phtalat, hydroxypropylmethylxenluloza axetat stearat (HPMCAS), sucroza, xylitol, lactitol, manitol, sorbitol, natri clorua, polyetylen glycol, và các chất tương tự.

Để giải phóng hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ khối nền dạng liều rắn một cách hiệu quả nhất có thể, chất phân hủy thường được sử dụng trong chế phẩm, đặc biệt là khi dạng liều được nén bằng chất kết dính. Các chất phân hủy giúp phá vỡ cấu trúc dạng bào chế bằng cách trương nở hoặc hoạt động mao dẫn khi độ ẩm được hấp thụ vào dạng bào chế. Các chất phân hủy thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột tự nhiên như tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây, tinh bột đã được gelatin hóa trước như National 1551 hoặc Amijel®, hoặc tinh bột natri glycolat như Promogel® hoặc Explotab®, xenluloza như sản phẩm gỗ, methyl xenluloza tinh thể, ví dụ Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, và Solka-Floc®, methylxenluloza, croscarmeloza, hoặc xenluloza liên kết ngang, chẳng hạn như carboxymethylxenluloza natri (Ac-Di-Sol®), carboxymethylxenluloza liên kết ngang, hoặc croscarmeloza liên kết ngang, tinh bột liên kết ngang như natri tinh bột glycolat, polyme liên kết ngang như crospovidon, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, alginat như axit alginic hoặc muối của axit alginic như natri alginat, đất sét như Veegum® HV (magie nhôm silicat), gôm như thạch, guar, đậu châu châu, Karaya, pectin hoặc tragacanth, natri tinh bột glycolat, bentonit, bột biển tự nhiên, chất hoạt động bề mặt, nhựa như nhựa trao đổi cation, bột cam quýt, natri lauryl sulfat, natri lauryl sulfat trong tinh bột kết hợp, và các chất tương tự.

Chất kết dính mang lại sự kết dính cho các chế phẩm dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng: đối với chế phẩm dạng viên nang chứa bột, chúng hỗ trợ hình thành nút có thể được đóng vào các viên nang vỏ mềm hoặc cứng và đối với chế phẩm dạng viên nén, chúng đảm bảo viên nén vẫn nguyên vẹn sau khi nén và giúp đảm bảo sự đồng nhất

của hỗn hợp trước bước nén hoặc nạp vào. Các nguyên liệu thích hợp để sử dụng làm chất kết dính ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở carboxymethylxenluloza, methylxenluloza (ví dụ, Metyl xenluloza (methocel)[®]), hydroxypropylmethylxenluloza (ví dụ Hypromellose USP Pharmacoat-603, hydroxypropylmethylxenluloza axetat stearat (Aquate HS-LF và HS), hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza (ví dụ, Klucel[®]), etylxenluloza (ví dụ, Ethocel[®]), và xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel[®]), dextroza vi tinh thể, amyloza, magie nhôm silicat, axit polysacarit, bentonit, gelatin, copolyme polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat, crospovidon, povidon, tinh bột, tinh bột tiền gelatin hóa, tragacanth, dextrin, đường như sucroza (ví dụ: Dipac[®]), glucoza, dextroza, mật đường, manitol, sorbitol, xylitol (ví dụ: Xylitab[®]), lactoza, gôm tự nhiên hoặc tổng hợp như acacia, tragacanth, gôm ghatti, chất nhầy của vỏ isapol, tinh bột, polyvinylpyrrolidon (ví dụ, Povidon[®] CL, Kollidon[®] CL, Polyplasdone[®] XL-10, và Povidon[®] K-12), larch arabogalactan, Veegum[®], polyetylen glycol, sáp, natri alginat, và các chất tương tự.

Nhìn chung, mức độ chất kết dính từ 20-70% được sử dụng trong chế phẩm dạng viên nang gelatin chứa đầy bột. Mức độ sử dụng chất kết dính trong chế phẩm dạng viên nén khác nhau dù là nén trực tiếp, tạo hạt ướt, nén lặn hay sử dụng các tá dược khác như chất độn mà bản thân chúng có thể hoạt động như chất kết dính vừa phải. Những người lập công thức có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể xác định mức độ chất kết dính cho các chế phẩm, nhưng mức độ sử dụng chất kết dính lên tới 70% trong các chế phẩm dạng viên nén là phổ biến.

Chất làm trơn hoặc chất gây trượt thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit stearic, canxi hydroxit, talc, tinh bột ngô, natri stearyl fumerat, muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, chẳng hạn như nhôm, canxi, magie, kẽm, axit stearic, natri stearat, magie stearat, kẽm stearat, sáp, Stearowet[®], axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, leuxin, polyetylen glycol hoặc metoxypolyetylen glycol như Carbowax[™], PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propylen glycol, natri oleat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl benzoat, magie hoặc natri lauryl sulfat, và các chất tương tự.

Các chất pha loãng thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường (bao gồm lactoza, sucroza, và dextroza),

polysacarit (bao gồm dextrat và maltodextrin), polyol (bao gồm manitol, xylitol, và sorbitol), xyclodextrin và các chất tương tự.

Thuật ngữ “chất pha loãng không tan trong nước” chỉ các hợp chất thường được sử dụng trong chế phẩm dược, chẳng hạn như canxi phosphat, canxi sulfat, tinh bột, tinh bột biến tính và xenluloza vi tinh thể, và xenluloza vi mô (ví dụ, có mật độ khoảng 0,45 g/cm³, ví dụ Avicel, xenluloza dạng bột) và talc.

Chất làm ướt thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, axit oleic, glyxeryl monostearat, sorbitan monooleat, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ, Polyquat 10[®]), natri oleat, natri lauryl sulfat, magie stearat, natri docusat, triaxetin, vitamin E TPGS và các chất tương tự.

Chất hoạt động bề mặt thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, natri lauryl sulfat, monooleat sorbitan, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polysorbat, polaxom, muối mật, glyxeryl monostearat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, ví dụ, Pluronic[®] (BASF), và các chất tương tự.

Các chất tạo huyền phù thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyvinylpyrrolidon, ví dụ, polyvinylpyrrolidon K12, polyvinylpyrrolidon K17, polyvinylpyrrolidon K25, hoặc polyvinylpyrrolidon K30, polyetylen glycol, ví dụ, polyetylen glycol có thể có khối lượng phân tử từ khoảng 300 đến khoảng 6000, hoặc từ khoảng 3350 đến khoảng 4000, hoặc từ khoảng 7000 đến khoảng 5400, copolyme vinyl pyrrolidon/vinyl axetat (S630), carboxymetylxenluloza natri, metyl xenluloza, hydroxy-propylmetylxenluloza, polysorbat-80, hydroxyetylxenluloza, natri alginat, gồm, chẳng hạn như, ví dụ, gồm tragacanth và gồm acacia, gồm guar, xanthan, bao gồm gồm xanthan, đường, xenluloza, chẳng hạn như, ví dụ, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, polysorbat-80, natri alginat, polyetoxyl hóa sorbitan monolaurat, sorbitan monolaurat polyetoxyl hóa, povidon và các chất tương tự.

Chất chống oxy hóa thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, hydroxytoluen butylat hóa (BHT), natri ascorbat, và tocopherol.

Cần hiểu rõ rằng có sự trùng lặp đáng kể giữa các chất phụ gia được sử dụng ở dạng liều rắn được mô tả ở đây. Do đó, các chất phụ gia được liệt kê trên đây chỉ được coi là ví dụ điển hình, và không giới hạn, các loại chất phụ gia có thể được bao gồm trong dạng liều rắn được mô tả ở đây. Lượng chất phụ gia như vậy có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tùy theo các đặc tính cụ thể mong muốn.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều lớp của dược phẩm được dẻo hóa. Để minh họa, chất dẻo hóa nói chung là chất rắn hoặc chất lỏng có nhiệt độ sôi cao. Chất dẻo hóa thích hợp có thể được thêm vào với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 50% khối lượng (w/w) của chế phẩm phủ. Chất dẻo hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, diethyl phtalat, este xitrat, polyetylen glycol, glyxerol, glyxerit axetyl hóa, triaxetin, polypropylen glycol, polyetylen glycol, trietyl xitrat, dibutyl sebacat, axit stearic, stearyl, stearat và dầu thầu dầu.

Viên nén là dạng bào chế rắn được điều chế bằng cách nén hỗn hợp phối trộn khối lượng lớn các chế phẩm được mô tả ở trên. Theo các phương án khác nhau, viên nén được thiết kế để tan trong miệng sẽ bao gồm một hoặc nhiều chất tạo hương vị. Theo một số phương án, viên nén sẽ bao gồm màng bao quanh viên nén cuối cùng. Theo một số phương án, lớp phủ màng có thể tạo ra sự giải phóng chậm hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ từ chế phẩm. Theo một số phương án, lớp phủ màng hỗ trợ sự tuân thủ của bệnh nhân (ví dụ, lớp phủ Opadry® hoặc lớp phủ đường). Lớp phủ màng bao gồm Opadry® thường chiếm từ khoảng 1% đến khoảng 3% khối lượng viên nén. Theo một số phương án, viên nén bao gồm một hoặc nhiều tá dược.

Ví dụ, viên nang có thể được điều chế bằng cách đặt hỗn hợp phối trộn khối lượng lớn của công thức hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, được mô tả ở trên, bên trong viên nang. Theo một số phương án, chế phẩm (dung dịch và huyền phù không chứa nước) được đặt trong viên nang gelatin mềm. Theo một số phương án, chế phẩm này được đặt trong viên nang gelatin tiêu chuẩn hoặc viên nang không chứa gelatin như viên nang chứa HPMC. Theo một số phương án, chế phẩm này được đặt trong viên nang rắn, trong đó viên nang có thể được nuốt toàn bộ hoặc viên nang có thể được mở ra và rắc lượng chứa bên trong vào thức ăn trước khi ăn. Theo một số phương án, liều điều trị được chia thành nhiều viên nang (ví dụ, hai, ba hoặc bốn). Theo một số phương án, toàn bộ liều của chế phẩm được phân phối ở dạng viên nang.

Theo các phương án khác nhau, các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ và một hoặc nhiều tá dược được trộn khô và nén thành khối, chẳng hạn như viên nén, có độ cứng đủ để tạo ra dược phẩm về cơ bản phân hủy trong vòng dưới khoảng 30 phút, dưới khoảng 35 phút, dưới khoảng 40 phút, dưới khoảng 45 phút, dưới khoảng 50 phút, dưới khoảng 55 phút hoặc dưới khoảng 60 phút, sau khi uống, do đó giải phóng chế phẩm vào dịch tiêu hóa.

Theo một số phương án, dạng liều có thể bao gồm chế phẩm được vi bao nang. Theo một số phương án, một hoặc nhiều vật liệu tương thích khác có trong vật liệu vi bao nang. Các vật liệu ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất điều chỉnh độ pH, chất hỗ trợ ăn mòn, chất chống tạo bọt, chất chống oxy hóa, chất tạo hương vị và vật liệu mang như chất kết dính, chất tạo huyền phù, chất phân hủy, chất điền đầy, chất hoạt động bề mặt, chất hòa tan, chất ổn định, chất làm trơn, chất làm ướt và chất pha loãng.

Các nguyên liệu hữu ích cho việc vi bao nang được mô tả ở đây bao gồm các nguyên liệu tương thích với các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có khả năng phân lập đủ hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ khỏi các tá dược không tương thích khác. Các vật liệu tương thích với các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ là các vật liệu làm chậm sự giải phóng của các hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, in vivo.

Các vật liệu vi bao nang được lấy làm ví dụ hữu ích để làm chậm sự giải phóng chế phẩm bao gồm các hợp chất được mô tả ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ete hydroxypropyl xenluloza (HPC) như Klucel[®] hoặc Nisso HPC, ete hydroxypropyl xenluloza được thế thấp (L-HPC), ete hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC) như Seppifilm-LC, Pharmacoat[®], Metolose SR, Metyl xenluloza (methocel)[®]-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, và Benecel MP843, polyme metylxenluloza như Metyl xenluloza (methocel)[®]-A, hydroxypropylmethylxenluloza axetat stearat Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) và Metolose[®], Etylxenluloza (EC) và hỗn hợp của chúng như E461, Ethocel[®], Aqualon[®]-EC, Surelease[®], Polyvinyl Alcohol (PVA) như Opadry AMB, hydroxyetylxenluloza chẳng hạn như Natrosol[®], carboxymetylxenluloza và muối của carboxymetylxenluloza (CMC) như Aqualon[®]-CMC, rượu polyvinyllic và copolyme polyetylen glycol như Kollicoat IR[®], monoglyxerit (Myverol), triglyxerit (KLX), polyetylen glycol, tinh bột thực phẩm biến tính, polyme acrylic và hỗn hợp polyme acrylic với ete xenluloza như Eudragit[®] EPO, Eudragit[®] L30D-55, Eudragit[®] FS 30D

Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D và Eudragit® NE 40D, xenluloza axetat phtalat, sepifilm như hỗn hợp HPMC và axit stearic, xyclodextrin và hỗn hợp của các vật liệu này.

Theo một số phương án, chất dẻo hóa như polyetylen glycol, ví dụ, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, và PEG 800, axit stearic, propylen glycol, axit oleic, và triaxetin được kết hợp vào vật liệu vi bao nang. Theo một số phương án, vật liệu vi bao nang hữu ích để làm chậm sự giải phóng dược phẩm là từ USP hoặc Danh mục thuốc Quốc gia (National Formulary - NF). Theo một số phương án, vật liệu vi bao nang là Klucel. Theo một số phương án, vật liệu vi bao nang là metyl xenluloza (methocel).

Các hợp chất vi bao nang có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp đã biết như vậy bao gồm, ví dụ, quy trình sấy phun, quy trình dung môi đĩa quay, quy trình nóng chảy, phương pháp làm lạnh phun, tăng sôi, lắng tĩnh điện, ép đùn ly tâm, tách huyền phù quay, polyme hóa ở bề mặt khí-lỏng hoặc khí-rắn, ép đùn áp suất, hoặc bể chiết dung môi phun. Ngoài các phương pháp này, một số kỹ thuật hóa học, ví dụ, đông tụ phức hợp, bay hơi dung môi, không tương thích polyme-polyme, polyme hóa bề mặt trong môi trường lỏng, polyme hóa tại chỗ, làm khô trong chất lỏng và khử solvat hóa trong môi trường lỏng cũng có thể được sử dụng. Hơn nữa, các phương pháp khác như nén con lăn, ép đùn/tạo hình cầu, đông tụ hoặc phủ hạt nano cũng có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ được vi bao nang trước khi được tạo công thức thành một trong các dạng trên. Vẫn theo một số phương án, một số hoặc hầu hết các hạt được phủ trước khi được tạo công thức tiếp theo bằng cách sử dụng các quy trình phủ tiêu chuẩn, như các quy trình được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences, phiên bản thứ 20 (2000).

Theo một số phương án, chế phẩm dạng liều rắn của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ được dẻo hóa (phủ) bằng một hoặc nhiều lớp. Để minh họa, chất dẻo hóa nói chung là chất rắn hoặc chất lỏng có nhiệt độ sôi cao. Chất dẻo hóa thích hợp có thể được thêm vào với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 50% khối lượng (w/w) của

chế phẩm phủ. Chất dẻo hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dietyl phthalat, este xitrat, polyetylen glycol, glyxerol, glyxerit axetyl hóa, triaxetin, polypropylen glycol, polyetylen glycol, trietyl xitrat, dibutyl sebacat, axit stearic, stearyl, stearat và dầu thầu dầu.

Theo một số phương án, bột bao gồm các chế phẩm có hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, được mô tả ở đây, có thể được bào chế để bao gồm một hoặc nhiều tá dược và hương vị dược phẩm. Loại bột như vậy có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách trộn chế phẩm này và các tá dược dược phẩm tùy chọn để tạo thành chế phẩm hỗn hợp phối trộn khối lượng lớn. Các phương án bổ sung cũng bao gồm chất tạo huyền phù và/hoặc chất làm ướt. Hỗn hợp phối trộn khối lượng lớn này được chia nhỏ đồng đều thành các đơn vị đóng gói theo liều lượng hoặc các đơn vị đóng gói nhiều liều lượng.

Vẫn còn theo một số phương án, bột sủi bọt cũng được điều chế theo sáng chế. Muối sủi bọt được sử dụng để phân tán thuốc trong nước dùng qua đường miệng. Muối sủi bọt là dạng hạt hoặc bột thô chứa dược chất ở dạng hỗn hợp khô, thường bao gồm natri bicacbonat, axit xitric và/hoặc axit tartric. Khi muối của các dược phẩm được mô tả ở đây được thêm vào nước, axit và bazơ sẽ phản ứng để giải phóng khí cacbon dioxit, do đó gây ra “sủi bọt”. Ví dụ về muối sủi bọt bao gồm, ví dụ, các thành phần sau: natri bicacbonat hoặc hỗn hợp natri bicacbonat và natri cacbonat, axit xitric và/hoặc axit tartric. Bất kỳ sự kết hợp axit-bazơ nào dẫn đến giải phóng carbon dioxit đều có thể được sử dụng thay cho sự kết hợp giữa natri bicacbonat và axit xitric và tartric, miễn là các thành phần này phù hợp cho việc sử dụng dược phẩm và có độ pH khoảng 6,0 hoặc cao hơn.

Theo một số phương án, chế phẩm được mô tả ở đây, bao gồm hợp chất có công thức (A), là thể phân tán rắn. Các phương pháp tạo ra thể phân tán rắn như vậy đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, patent Mỹ số 4,343,789, 5,340,591, 5,456,923, 5,700,485, 5,723,269 và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004/0013734, mỗi tài liệu trong số đó được đưa vào cụ thể bằng cách tham chiếu. Theo một số phương án, chế phẩm được mô tả ở đây là dung dịch rắn. Dung dịch rắn kết hợp chất cùng với thành phần hoạt tính và các tá dược khác sao cho việc đun nóng hỗn hợp sẽ dẫn đến hòa tan dược chất và dược phẩm thu được sau đó được làm lạnh để tạo thành hỗn hợp phối trộn rắn có thể được bào chế thêm hoặc thêm trực tiếp vào viên nang hoặc được nén thành viên nén. Các phương pháp tạo ra dung dịch rắn

như vậy đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, patent Mỹ số 4,151,273, 5,281,420 và 6,083,518, mỗi tài liệu trong số đó được đưa vào cụ thể bằng cách tham chiếu.

Dạng liều rắn được phẩm dùng qua đường miệng bao gồm các chế phẩm được mô tả ở đây, bao gồm hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể được bào chế thêm để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát hợp chất có công thức (A). Giải phóng có kiểm soát đề cập đến việc giải phóng hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ từ dạng bào chế trong đó nó được kết hợp theo profin mong muốn trong một khoảng thời gian dài. Profin giải phóng được kiểm soát bao gồm, ví dụ, profin giải phóng duy trì, giải phóng kéo dài, giải phóng dạng xung, và profin giải phóng chậm. Ngược lại với các chế phẩm giải phóng tức thì, các chế phẩm giải phóng có kiểm soát cho phép phân phối chất đến đối tượng trong một khoảng thời gian dài theo profin định trước. Tốc độ giải phóng như vậy có thể tạo ra mức chất có hiệu quả điều trị trong thời gian dài và do đó tạo ra thời gian đáp ứng được lý lâu hơn đồng thời giảm thiểu tác dụng phụ so với các dạng liều giải phóng nhanh thông thường. Khoảng thời gian đáp ứng dài hơn như vậy mang lại nhiều lợi ích vốn có mà các chế phẩm giải phóng tức thì, tác dụng ngắn tương ứng không thể đạt được.

Theo một số phương án, dạng liều rắn được mô tả ở đây có thể được bào chế ở dạng liều rắn giải phóng chậm được bao tan trong ruột, tức là, dưới dạng dạng liều qua đường miệng của được phẩm như được mô tả ở đây sử dụng lớp bao tan trong ruột để tác động đến sự giải phóng trong ruột non của đường dạ dày-ruột. Dạng liều bao tan trong ruột có thể là viên/khuôn được nén hoặc đúc hoặc ép đùn (được bao hoặc không bao) chứa hạt, bột, viên, hạt nhỏ hoặc hạt của thành phần hoạt tính và/hoặc các thành phần chế phẩm khác, mà bản thân chúng được bao hoặc không bao. Dạng liều dùng qua đường miệng bao tan trong ruột cũng có thể là viên nang (được bao hoặc không bao) chứa các viên, hạt nhỏ hoặc hạt của chất mang rắn hoặc chế phẩm, bản thân chúng được bao hoặc không bao.

Thuật ngữ “giải phóng chậm” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ việc giải phóng sao cho việc giải phóng có thể được thực hiện ở một số vị trí thường có thể dự đoán được trong đường ruột xa hơn vị trí lẽ ra đã đạt được nếu không có sự thay đổi giải phóng chậm. Theo một số phương án, phương pháp làm chậm sự giải phóng là phủ. Lớp phủ bất kỳ cũng phải được phủ với độ dày vừa đủ sao cho toàn bộ lớp phủ không hòa

tan trong dịch tiêu hóa ở độ pH khoảng dưới 5, nhưng hòa tan ở độ pH khoảng từ 5 trở lên. Dự kiến rằng polyme anion bất kỳ thể hiện profin hòa tan phụ thuộc vào độ pH có thể được sử dụng làm lớp phủ tan trong ruột trong các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây để đạt được sự phân phối đến đường dạ dày-ruột ở dưới. Theo một số phương án, polyme được mô tả ở đây là polyme carboxylic anion. Theo một số phương án, polyme và hỗn hợp tương thích của chúng, và một số đặc tính của chúng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Senlac, còn được gọi là lac tinh khiết, sản phẩm tinh chế thu được từ chất tiết nhựa của côn trùng. Lớp phủ này hòa tan trong môi trường có pH >7;

Polyme acrylic. Hiệu suất của polyme acrylic (chủ yếu là độ hòa tan của chúng trong chất lỏng sinh học) có thể thay đổi tùy theo mức độ và loại thay thế. Ví dụ về polyme acrylic thích hợp bao gồm copolyme axit metacrylic và copolyme amoni metacrylat. Dòng Eudragit E, L, S, RL, RS và NE (Rohm Pharma) có sẵn dưới dạng hòa tan trong dung môi hữu cơ, phân tán trong nước hoặc bột khô. Dòng Eudragit RL, NE và RS không hòa tan trong đường dạ dày-ruột nhưng có tính thấm và được sử dụng chủ yếu để nhắm mục tiêu vào đại tràng. Dòng Eudragit E tan trong dạ dày. Dòng Eudragit L, L-30D và S không tan trong dạ dày và tan trong ruột.

Dẫn xuất xenluloza. Ví dụ về các dẫn xuất xenluloza thích hợp là: etyl xenluloza; hỗn hợp phản ứng của este axetat một phần của xenluloza với phtalic anhydrit. Hiệu suất có thể thay đổi tùy theo mức độ và loại thay thế. Xenluloza axetat phtalat (CAP) hòa tan ở pH >6. Aquateric (FMC) là hệ gốc nước và là latec giả CAP được sấy khô với các hạt <1 μm . Các thành phần khác trong Aquateric có thể bao gồm pluronic, Tween và monoglyxerit axetyl hóa. Các dẫn xuất xenluloza thích hợp khác bao gồm: xenluloza axetat trilitat (Eastman); metylxenluloza (Pharmacoat, Methocel); hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat (HPMCP); hydroxypropylmetyl xenluloza suxinat (HPMCS); và hydroxypropylmetylxenluloza axetat suxinat (ví dụ, AQOAT (Shin Etsu)). Hiệu suất có thể thay đổi tùy theo mức độ và loại thay thế. Ví dụ, các loại HPMCP như HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F đều phù hợp. Hiệu suất có thể thay đổi tùy theo mức độ và loại thay thế. Ví dụ, các loại hydroxypropylmetylxenluloza axetat suxinat thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở AS-LG (LF), hòa tan ở độ pH 5, AS-MG (MF), hòa tan ở độ pH 5,5, và AS-HG (HF), hòa tan ở pH cao hơn. Các polyme này được cung cấp dưới dạng hạt hoặc bột mịn để phân tán trong nước

Poly Vinyl Axetat Phtalat (PVAP). PVAP hòa tan ở pH > 5 và ít thấm hơi nước và dịch dạ dày hơn.

Theo một số phương án, lớp phủ có thể và thường chứa chất dẻo hóa và có thể cả các tá dược phủ khác như chất tạo màu, talc, và/hoặc magie stearat, đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất dẻo hóa thích hợp bao gồm trietyl xitrat (Citroflex 2), triaxetin (glyxeryl triaxetat), axetyl trietyl xitrat (Citroflec A2), Carbowax 400 (polyetylen glycol 400), dietyl phtalat, tributyl xitrat, monoglyxerit axetyl hóa, glyxerol, este của axit béo, propylen glycol, và dibutyl phtalat. Đặc biệt, polyme acrylic carboxylic anion thường chứa 10-25% khối lượng chất dẻo hóa, đặc biệt là dibutyl phtalat, polyetylen glycol, trietyl xitrat và triaxetin. Các kỹ thuật phủ thông thường như phun hoặc phủ chảo được sử dụng để áp dụng cho lớp phủ. Độ dày lớp phủ phải đủ để đảm bảo rằng dạng liều dùng qua đường miệng vẫn còn nguyên vẹn cho đến khi đạt được vị trí phân phối thuốc tại chỗ mong muốn trong đường ruột.

Chất tạo màu, chất khử dính, chất hoạt động bề mặt, chất chống tạo bọt, chất làm trơn (ví dụ, sáp carnuba hoặc PEG) có thể được thêm vào lớp phủ bên cạnh chất dẻo hóa để hòa tan hoặc phân tán vật liệu phủ và cải thiện hiệu suất lớp phủ và sản phẩm được phủ.

Theo một số phương án, chế phẩm được mô tả ở đây, bao gồm hợp chất có công thức (A), được phân phối bằng cách sử dụng dạng liều dạng xung. Dạng bào chế dạng xung có khả năng cung cấp một hoặc nhiều xung giải phóng tức thì tại các thời điểm định trước sau thời gian trễ được kiểm soát hoặc tại các vị trí cụ thể. Các dạng liều dạng xung bao gồm các chế phẩm được mô tả ở đây, trong đó bao gồm hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể được sử dụng bằng cách sử dụng nhiều chế phẩm dạng xung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các chế phẩm như vậy bao gồm nhưng không giới hạn ở các chế phẩm được mô tả trong patent Mỹ số 5,011,692, 5,017,381, 5,229,135 và 5,840,329, mỗi tài liệu trong số đó được đưa vào cụ thể bằng cách tham chiếu. Các dạng liều giải phóng dạng xung khác thích hợp để sử dụng với các chế phẩm này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, patent Mỹ số 4,871,549, 5,260,068, 5,260,069, 5,508,040, 5,567,441 và 5,837,284, tất cả các tài liệu này đều được đưa vào cụ thể bằng cách tham chiếu. Theo một số phương án, dạng liều giải phóng có kiểm soát là dạng liều rắn giải phóng qua đường miệng dạng xung bao gồm ít nhất hai nhóm hạt, (tức là nhiều hạt), mỗi nhóm chứa chế phẩm được mô tả ở đây. Nhóm hạt thứ nhất cung cấp liều

lượng gần như tức thì của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ khi động vật có vú ăn vào. Nhóm hạt thứ nhất có thể không được phủ hoặc bao gồm lớp phủ và/hoặc chất bịt kín. Nhóm hạt thứ hai bao gồm các hạt được phủ, bao gồm từ khoảng 2% đến khoảng 75%, từ khoảng 2,5% đến khoảng 70%, hoặc từ khoảng 40% đến khoảng 70%, tính theo khối lượng của tổng liều lượng hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ trong chế phẩm này, ở dạng phụ gia với một hoặc nhiều chất kết dính. Lớp phủ bao gồm thành phần được dụng với lượng đủ để tạo ra sự chậm từ khoảng 2 giờ đến khoảng 7 giờ sau khi uống vào trước khi giải phóng liều thứ hai. Các lớp phủ phù hợp bao gồm một hoặc nhiều lớp phủ có khả năng phân hủy khác nhau, chẳng hạn như, chỉ nhằm mục đích ví dụ, các lớp phủ nhạy với độ pH (lớp phủ tan trong ruột) như nhựa acrylic (ví dụ, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100- 55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, và Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®) riêng lẻ hoặc pha trộn với các dẫn xuất xenluloza, ví dụ, etylxenluloza, hoặc lớp phủ không tan trong ruột có độ dày thay đổi để tạo ra sự giải phóng khác biệt của chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) bất kỳ.

Nhiều loại hệ giải phóng có kiểm soát khác đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến và thích hợp để sử dụng với các chế phẩm được mô tả ở đây. Ví dụ về hệ phân phối như vậy bao gồm, ví dụ, hệ gốc polyme, như axit polylactic và axit polyglycolic, polyanhydrit và polycaprolacton; ma trận xốp, hệ gốc phi polyme là lipid, bao gồm sterol, như cholesterol, este cholesterol và axit béo, hoặc chất béo trung tính, chẳng hạn như mono-, di- và triglycerit; hệ thống giải phóng hydrogel; hệ thống đàn hồi; hệ thống gốc peptit; lớp phủ sáp, dạng bào chế có thể ăn mòn sinh học, viên nén sử dụng chất kết dính thông thường và các chất tương tự. Xem, ví dụ, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, phiên bản thứ 2, tập 1, trang 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, phiên bản thứ 2, trang 751-753 (2002); patent Mỹ số 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 và 6,932,983, mỗi tài liệu trong các tài liệu này được kết hợp cụ thể bằng cách tham chiếu.

Theo một số phương án, được phẩm được đề xuất bao gồm các hạt của hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, được mô tả ở đây và ít nhất một chất phân tán hoặc chất tạo huyền phù để đối tượng dùng qua đường miệng. Các chế phẩm này có thể ở dạng

bột và/hoặc hạt để tạo huyền phù, và khi trộn với nước sẽ thu được huyền phù gần như đồng nhất.

Dạng liều chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể là huyền phù chứa nước được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thể phân tán, nhũ tương, dung dịch, cồn ngọt, gel và xi rô được dùng dùng qua đường miệng. Xem, ví dụ, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, phiên bản thứ 2, trang 754-757 (2002). Ngoài các hạt của hợp chất có công thức (A), dạng liều lỏng có thể bao gồm các chất phụ gia, như: (a) chất phân hủy; (b) chất phân tán; (c) chất làm ướt; (d) ít nhất một chất bảo quản, (e) chất tăng độ nhớt, (f) ít nhất một chất làm ngọt, và (g) ít nhất một chất tạo hương vị. Theo một số phương án, thể phân tán chứa nước còn có thể bao gồm chất ức chế kết tinh.

Huyền phù và thể phân tán chứa nước được mô tả ở đây có thể duy trì ở trạng thái đồng nhất, như được định nghĩa trong *The USP Pharmacists' Pharmacopeia* (phiên bản năm 2005, chương 905), trong ít nhất 4 giờ. Độ đồng nhất phải được xác định bằng phương pháp lấy mẫu phù hợp với việc xác định tính đồng nhất của toàn bộ dược phẩm. Theo một số phương án, huyền phù chứa nước có thể được tái huyền phù thành huyền phù đồng nhất bằng cách khuấy trộn vật lý kéo dài ít hơn 1 phút. Theo một số phương án, huyền phù chứa nước có thể được tái huyền phù thành huyền phù đồng nhất bằng cách khuấy trộn vật lý kéo dài ít hơn 45 giây. Tuy nhiên, theo một số phương án, huyền phù chứa nước có thể được tái huyền phù thành huyền phù đồng nhất bằng cách khuấy trộn vật lý kéo dài ít hơn 30 giây. Vẫn theo một số phương án, không cần khuấy để duy trì thể phân tán nước đồng nhất.

Ví dụ về các chất phân hủy để sử dụng trong huyền phù và thể phân tán chứa nước bao gồm, nhưng không giới hạn, tinh bột, ví dụ, tinh bột tự nhiên như tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây, tinh bột đã được hồ hóa trước như National 1551 hoặc Amijel®, hoặc tinh bột natri glycolat như Promogel® hoặc Explotab®; xenluloza như sản phẩm gỗ, methyl xenluloza tinh thể, ví dụ Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Mینگ Tia®, và Solka-Floc®, methylxenluloza, croscarmeloza, hoặc xenluloza liên kết ngang, chẳng hạn như carboxymethylxenluloza natri (Ac-Di-Sol®), carboxymethylxenluloza liên kết ngang, hoặc croscarmeloza liên kết ngang; tinh bột liên kết ngang như tinh bột natri glycolat; polyme liên kết ngang như crospovidon; polyvinylpyrrolidon liên kết ngang; alginat như axit

alginic hoặc muối của axit alginic như natri alginat; đất sét như Veegum® HV (magie nhôm silicat); gôm như thạch, guar, đậu châu châu, Karaya, pectin hoặc tragacanth; tinh bột natri glycolat; bentonit; bột biển tự nhiên; chất hoạt động bề mặt; nhựa như nhựa trao đổi cation; cùi cam quýt; natri lauryl sulfat; natri lauryl sulfat trong tinh bột đồng hóa; và các chất tương tự.

Theo một số phương án, chất phân tán thích hợp cho huyền phù và thể phân tán chứa nước được mô tả ở đây đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, polyme ưa nước, chất điện phân, Tween® 60 hoặc 80, PEG, polyvinylpyrrolidon (PVP; tên thương mại là Plasdone®), và các chất phân tán gốc hydrat cacbon chẳng hạn như, ví dụ, ete hydroxypropylxenluloza và hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, HPC, HPC-SL, và HPC-L), ete hydroxypropyl metylxenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza (ví dụ, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, và HPMC K100M), carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza phtalat, hydroxypropylmetyl-xenluloza axetat stearat, xenluloza không kết tinh, magie nhôm silicat, trietanolamin, rượu polyvinyllic (PVA), copolyme polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat (Plasdone®, ví dụ, S-630), polyme 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol với etylen oxit và formaldehyt (còn được gọi là tyloxapol), poloxame (ví dụ, Pluronic F68®, F88® và F108®, là copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); và poloxamin (ví dụ, Tetronic 908®, còn được gọi là Poloxamine 908®, là copolyme khối bốn chức có thu được từ việc bổ sung tuần tự propylen oxit và etylen oxit vào etylendiamin (BASF Corporation, Parsippany, NJ)). Theo một số phương án, chất phân tán được chọn từ nhóm không bao gồm một trong các chất sau: polyme ưa nước; chất điện phân; Tween® 60 hoặc 80; PEG; polyvinylpyrrolidon (PVP); ete hydroxypropylxenluloza và hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, HPC, HPC-SL và HPC-L); ete hydroxypropyl metylxenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza (ví dụ, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M và Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboxymetylxenluloza natri; metylxenluloza; hydroxyetylxenluloza; hydroxypropylmetyl-xenluloza phtalat; hydroxypropylmetyl-xenluloza axetat stearat; xenluloza không kết tinh; magie nhôm silicat; trietanolamin; rượu polyvinyllic (PVA); polyme 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol với etylen oxit và formaldehyt; poloxame (ví dụ, Pluronic F68®, F88® và F108®, là các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); hoặc poloxamin (ví dụ, Tetronic 908®, còn được gọi là Poloxamine 908®).

Các chất làm ướt thích hợp cho huyền phù và thể phân tán chứa nước được mô tả ở đây đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rượu xetylic, glyxerol monostearat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan (ví dụ, Tween® có bán trên thị trường chẳng hạn như Tween 20® và Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), và polyetylen glycol (ví dụ, Carbowaxs 3350® và 1450®, và Carbopol 934® (Union Carbide)), axit oleic, glyxeryl monostearat, sorbitan monooleat, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, natri oleat, natri lauryl sulfat, natri docusat, triaxetin, vitamin E TPGS, natri taurocholat, simethicon, phosphotidylcholin và các chất tương tự.

Các chất bảo quản thích hợp cho huyền phù hoặc thể phân tán chứa nước được mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, kali sorbat, paraben (ví dụ, metylparaben và propylparaben), axit benzoic và muối của nó, các este khác của axit parahydroxybenzoic như butylparaben, rượu như rượu etylic hoặc rượu benzylic, các hợp chất phenolic như phenol, hoặc các hợp chất bậc bốn như benzalkoni clorua. Chất bảo quản, như được sử dụng ở đây, được đưa vào dạng liều ở nồng độ đủ để ức chế sự phát triển của vi sinh vật.

Các chất tăng cường độ nhớt thích hợp cho huyền phù hoặc chất phân tán chứa nước được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl xenluloza, gồm xanthan, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, Plasdon® S-630, carbome, rượu polyvinyllic, alginat, acacia, chitosan và tổ hợp của chúng. Nồng độ của chất tăng cường độ nhớt sẽ phụ thuộc vào chất được chọn và độ nhớt mong muốn.

Ví dụ về chất làm ngọt thích hợp cho huyền phù hoặc thể phân tán chứa nước được mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, xi rô acacia, acesulfame K, alitame, hồi, táo, aspartame, chuối, kem Bavarian, quả mọng, nho đen, bánh nướng bơ, canxi xitrat, long não, caramen, quả anh đào, kem anh đào, sô cô la, quế, kẹo cao su, cam quýt, nước ép cam quýt, kem cam quýt, kẹo bông, ca cao, cola, anh đào mát, cam quýt mát, cyclamate, cynamate, dextroza, bạch đàn, eugenol, fructoza, nước ép trái cây, gừng, glycyrrhetinate, xi rô glycyrrhiza (cam thảo), nho, bưởi, mật ong, isomalt, chanh vàng, chanh xanh, kem chanh, monoamoni glycyrrhizinate (MagnaSweet®), maltol, manitol, cây phong, kẹo dẻo, tinh dầu bạc hà, kem bạc hà, quả mọng hỗn hợp, neohesperidine DC, neotame, cam, lê, đào, bạc hà, kem bạc hà, bột Prosweet®, quả mâm xôi, nước ngọt root beer, rượu rum,

sacarin, safrol, sorbitol, bạc hà, kem bạc hà, dâu tây, kem dâu tây, cỏ ngọt, sucraloza, sucroza, natri sacarin, sacarin, aspartame, acesulfame kali, manitol, talin, sylitol, sucraloza, sorbitol, kem Thụy Sĩ, tagatoza, quýt, thaumatin, tutti frutti, vani, quả óc chó, dưa hấu, anh đào đại, lộc đề xanh, xylitol, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của các thành phần hương liệu này, ví dụ, hồi-tinh dầu bạc hà, anh đào-hồi, quế-cam, anh đào-quế, sô cô la-bạc hà, mật ong-chanh, chanh vàng-chanh xanh, chanh-bạc hà, tinh dầu bạc hà-khuynh diệp, kem cam, vani-bạc hà, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, thể phân tán lỏng chứa nước có thể chứa chất làm ngọt hoặc chất tạo hương vị với nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 1,0% thể tích của thể phân tán chứa nước. Theo một số phương án, thể phân tán lỏng chứa nước có thể chứa chất làm ngọt hoặc chất tạo hương vị với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005% đến khoảng 0,5% thể tích của thể phân tán chứa nước. Theo một số phương án, thể phân tán lỏng chứa nước có thể chứa chất làm ngọt hoặc chất tạo hương vị với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến khoảng 1,0% thể tích của thể phân tán chứa nước.

Ngoài các chất phụ gia được liệt kê ở trên, chế phẩm dạng lỏng cũng có thể bao gồm các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, chẳng hạn như nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa. Chất nhũ hóa làm ví dụ là rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylenglycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, natri lauryl sulfat, natri docusat, cholesterol, este cholesterol, axit taurocholic, phosphotidylcholin, dầu, chẳng hạn như dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu mè, glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol, este của axit béo của sorbitan, hoặc hỗn hợp của các chất này và tương tự.

Theo một số phương án, được phẩm được mô tả ở đây có thể là hệ phân phối được chất tự nhũ hóa (SEDDS). Nhũ tương là thể phân tán của một pha không thể trộn lẫn vào một pha khác, thường ở dạng giọt. Nói chung, nhũ tương được tạo ra bằng cách phân tán cơ học mạnh mẽ. SEDDS, trái ngược với nhũ tương hoặc vi nhũ tương, tự hình thành nhũ tương khi được thêm vào lượng nước dư mà không có bất kỳ sự phân tán hoặc khuấy trộn cơ học bên ngoài nào. Ưu điểm của SEDDS là chỉ cần trộn nhẹ nhàng để phân phối các giọt trong toàn bộ dung dịch. Ngoài ra, nước hoặc pha nước có thể được thêm vào ngay trước khi dùng, điều này đảm bảo tính ổn định của thành phần hoạt tính không ổn định hoặc kỵ nước. Do đó, SEDDS cung cấp một hệ thống phân phối hiệu quả

để phân phối các thành phần hoạt tính kỵ nước qua đường miệng và đường ngoài đường tiêu hóa. SEDDS có thể mang lại những cải thiện về độ sinh khả dụng của các thành phần hoạt tính kỵ nước. Các phương pháp sản xuất dạng liều tự nhũ hóa đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, patent Mỹ số 5,858,401, 6,667,048 và 6,960,563, mỗi tài liệu trong các tài liệu này được kết hợp cụ thể bằng cách tham chiếu.

Cần đánh giá rằng có sự chồng chéo giữa các chất phụ gia nêu trên được sử dụng trong thể phân tán hoặc huyền phù chứa nước được mô tả ở đây, vì chất phụ gia nhất định thường được phân loại khác nhau bởi những người thực hành khác nhau trong lĩnh vực này hoặc thường được sử dụng cho chức năng bất kỳ trong số các chức năng khác nhau. Do đó, các chất phụ gia được liệt kê ở trên cần được coi chỉ là ví dụ điển hình, và không giới hạn, các loại chất phụ gia có thể được đưa vào trong các chế phẩm được mô tả ở đây. Lượng chất phụ gia như vậy có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, tùy theo các đặc tính cụ thể mong muốn.

Chế phẩm dùng qua đường mũi

Các chế phẩm dùng qua đường mũi đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ số 4,476,116, 5,116,817 và 6,391,452, mỗi tài liệu trong các tài liệu này được kết hợp cụ thể bằng cách tham chiếu. Các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ được điều chế theo các kỹ thuật này và các kỹ thuật khác đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này được điều chế ở dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc chất bảo quản thích hợp khác, florocacbon, và/ hoặc chất hòa tan hoặc phân tán khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, phiên bản thứ 6 (1995). Tốt hơn là các dược phẩm và chế phẩm này được điều chế bằng các thành phần dược dụng không độc thích hợp. Những thành phần này được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều chế dạng thuốc xịt mũi biết đến và một số thành phần này có thể được tìm thấy trong REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, phiên bản thứ 21, 2005, là tài liệu tham khảo tiêu chuẩn trong lĩnh vực này. Việc lựa chọn chất mang thích hợp phụ thuộc nhiều vào bản chất chính xác của dạng bào chế dùng qua mũi mong muốn, ví dụ như dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ hoặc gel. Các dạng thuốc xịt mũi thường chứa một lượng lớn nước ngoài thành phần hoạt tính. Một lượng nhỏ các thành phần khác như chất điều chỉnh độ pH, chất nhũ

hóa hoặc chất phân tán, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất tạo gel hoặc chất đệm và các chất ổn định và hòa tan khác cũng có thể có mặt. Dạng thuốc xịt mũi mũi nên đăng trương với dịch tiết mũi.

Để dùng bằng cách xông hít, hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, được mô tả ở đây có thể ở dạng sol khí, sương hoặc bột. Dược phẩm được mô tả ở đây được phân phối một cách thuận tiện ở dạng xịt sol khí từ gói được tạo áp hoặc máy khí dung, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclorodiflorometan, trichloroflorometan, diclorotetrafloroetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí có áp suất, đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách cung cấp một van để phân phối một lượng đã định lượng. Viên nang và hộp chứa, chẳng hạn như, chỉ nhằm mục đích ví dụ, gelatin để sử dụng trong ống hít hoặc ống bơm có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất được mô tả ở đây và chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Chế phẩm dùng qua đường miệng

Các chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm các hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) bất kỳ có thể được sử dụng bằng cách sử dụng nhiều chế phẩm khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các chế phẩm như vậy bao gồm nhưng không giới hạn ở patent Mỹ số 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386, và 5,739,136, mỗi tài liệu trong các tài liệu này được kết hợp cụ thể bằng cách tham chiếu. Ngoài ra, dạng liều dùng qua đường miệng được mô tả ở đây còn có thể bao gồm chất mang polyme có khả năng phân huỷ sinh học (thủy phân) mà cũng có tác dụng bám dạng liều này vào niêm mạc miệng. Dạng liều dùng qua đường miệng được bào chế để bào mòn dần dần trong khoảng thời gian định trước, trong đó việc phân phối hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, về cơ bản được cung cấp xuyên suốt. Việc phân phối thuốc qua đường miệng, sẽ được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, tránh được những bất lợi gặp phải khi dùng thuốc qua đường miệng, ví dụ, sự hấp thụ chậm, sự phân huỷ hoạt chất do chất lỏng có trong đường dạ dày-ruột và/hoặc sự bất hoạt lần đầu trong gan. Đối với chất mang polyme có thể phân huỷ sinh học (thủy phân), sẽ được đánh giá cao rằng hầu như bất kỳ chất mang nào như vậy đều có thể được sử dụng, miễn là profin giải phóng được chất mong muốn không bị ảnh hưởng và chất mang tương thích với hợp chất có công thức bất kỳ (I)-(XVII) và thành phần bất kỳ khác có thể có trong đơn vị liều dùng qua đường miệng. Nói chung, chất mang polyme bao gồm các

polyme ưa nước (hòa tan trong nước và có khả năng trương nở trong nước) bám vào bề mặt ẩm ướt của niêm mạc miệng. Ví dụ về chất mang polyme hữu ích ở đây bao gồm polyme và copolyme axit acrylic, ví dụ, các chất được gọi là “carbome” (Carbopol®, có thể thu được từ B.F. Goodrich, là một polyme như vậy). Các thành phần khác cũng có thể được đưa vào dạng liều dùng qua đường miệng được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất phân hủy, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm trơn, hương liệu, chất tạo màu, chất bảo quản, và chất tương tự. Để sử dụng qua đường miệng hoặc dưới lưỡi, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên ngậm hoặc gel được bào chế theo cách thông thường.

Chế phẩm dùng qua da

Các chế phẩm dùng qua da được mô tả ở đây có thể được dùng bằng cách sử dụng nhiều loại thiết bị đã được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các thiết bị như vậy bao gồm nhưng không giới hạn ở patent Mỹ số ,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 và 6,946,144, mỗi tài liệu trong các tài liệu này được kết hợp cụ thể bằng cách tham chiếu.

Các dạng liều dùng qua da được mô tả ở đây có thể chứa một số tá dược được dùng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua da được mô tả ở đây bao gồm ít nhất ba thành phần: (1) chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) bất kỳ; (2) chất tăng cường thâm nhập; và (3) chất hỗ trợ chứa nước. Ngoài ra, chế phẩm dùng qua da có thể bao gồm các thành phần bổ sung như, nhưng không giới hạn ở, chất tạo gel, kem và chất nền thuốc mỡ, và chất tương tự. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua da còn có thể bao gồm vật liệu nền dẹt hoặc không dẹt để tăng cường khả năng hấp thụ và ngăn ngừa sự loại bỏ chế phẩm dùng qua da khỏi da. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua da được mô tả ở đây có thể duy trì trạng thái bão hòa hoặc siêu bão hòa để thúc đẩy sự khuếch tán vào da.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da các hợp chất được mô tả ở đây có thể sử dụng thiết bị phân phối qua da và miếng dán phân phối qua da và có thể là nhũ tương ưa lipit hoặc dung dịch đậm, nước, được hòa tan và/hoặc phân tán trong polyme hoặc

chất kết dính. Các miếng dán này có thể được thiết kế để phân phối được chất liên tục, dạng xung hoặc theo yêu cầu. Hơn nữa, việc phân phối qua da các hợp chất được mô tả ở đây có thể được thực hiện bằng miếng dán ion hóa và tương tự. Ngoài ra, miếng dán dùng qua da có thể cung cấp khả năng phân phối có kiểm soát các hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ. Tốc độ hấp thụ có thể được làm chậm lại bằng cách sử dụng màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách giữ hợp chất trong nền polyme hoặc gel. Ngược lại, chất tăng cường hấp thụ có thể được sử dụng để tăng khả năng hấp thụ. Chất tăng cường hoặc chất mang hấp thụ có thể bao gồm các dung môi được dùng có thể hấp thụ để hỗ trợ đi qua da. Ví dụ, thiết bị dùng qua da ở dạng băng bao gồm bộ phận mặt sau, vùng chứa hợp chất tùy ý với chất mang, tùy ý lớp ngăn kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất đến da của vật chủ ở tốc độ được kiểm soát và định trước trong thời gian kéo dài và phương tiện để cố định thiết bị vào da.

Chế phẩm tiêm

Các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, thích hợp để tiêm trong cơ, dưới da hoặc trong tĩnh mạch có thể bao gồm dung dịch nước hoặc không chứa nước vô trùng chấp nhận được về mặt sinh lý, chất phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương, và bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch tiêm hoặc thể phân tán vô trùng. Ví dụ về chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc chất dẫn thuốc chứa nước và không chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (propylenglycol, polyetylen-glycol, glyxerol, cremophor và các chất tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu) và este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Tính lưu động thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ như lexithin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp thể phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Các chế phẩm thích hợp để tiêm dưới da cũng có thể chứa các chất phụ gia như chất bảo quản, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất phân phối. Việc ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng nhiều chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, chẳng hạn như paraben, clorobutanol, phenol, axit sorbic và các chất tương tự. Cũng có thể mong muốn bao gồm các chất đẳng trương, chẳng hạn như đường, natri clorua, và chất tương tự. Sự hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm tiêm có thể xảy ra do sử dụng các chất làm chậm quá trình hấp thụ, chẳng hạn như nhôm monostearat và gelatin.

Để tiêm vào tĩnh mạch, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được bào chế ở dạng dung dịch chứa nước, tốt hơn là trong các dung dịch đậm tương thích về mặt sinh

lý như dung dịch Hank, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch đệm nước muối sinh lý. Để sử dụng qua niêm mạc, chất thẩm thấu thích hợp với hàng rào cần thẩm thấu được sử dụng trong chế phẩm. Các chất thẩm thấu như vậy thường được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đối với các loại thuốc tiêm ngoài đường tiêu hóa khác, chế phẩm thích hợp có thể bao gồm dung dịch nước hoặc không chứa nước, tốt hơn là có chất đệm hoặc tá dược tương thích về mặt sinh lý. Các tá dược như vậy thường được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Các chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ, ở dạng ống tiêm hoặc trong vật chứa nhiều liều, có bổ sung chất bảo quản. Dược phẩm được mô tả ở đây có thể ở dạng thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa dưới dạng huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương vô trùng trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc nước, và có thể chứa chất tạo công thức như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch chứa nước của hợp chất hoạt tính ở dạng hòa tan trong nước. Ngoài ra, huyền phù của các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế dưới dạng huyền phù tiêm dạng dầu thích hợp. Các dung môi hoặc chất dẫn thuốc ưa lipid thích hợp bao gồm các loại dầu béo như dầu mè, hoặc este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc triglycerit, hoặc liposom. Huyền phù tiêm chứa nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù, chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù cũng có thể chứa chất ổn định hoặc chất thích hợp làm tăng khả năng hòa tan của hợp chất để cho phép điều chế các dung dịch đậm đặc. Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để hoàn nguyên bằng chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước vô trùng không chứa chất gây sốt, trước khi sử dụng.

Chế phẩm

Theo các phương án nhất định, hệ phân phối hợp chất dược phẩm có thể được sử dụng, chẳng hạn như, ví dụ, liposom và nhũ tương. Theo các phương án nhất định, chế phẩm được đề xuất ở đây cũng có thể bao gồm polyme kết dính niêm mạc, được chọn trong số, ví dụ, carboxymethylxenluloza, carbome (axit acrylic polyme), poly(methylmetacrylat), polyacrylamit, polycarbophil, copolyme axit acrylic/butyl acrylat, natri alginat và dextran.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng tại chỗ và có thể được bào chế thành nhiều dạng phẩm có thể sử dụng tại chỗ, như dung dịch, huyền phù, nước thơm, gel, bột nhão, que thuốc, dầu thơm, kem hoặc thuốc mỡ. Các hợp chất được phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường lực, chất đệm và chất bảo quản.

Các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được bào chế ở dạng dược phẩm dùng cho trực tràng như thuốc thụt, gel dùng cho trực tràng, bột dùng cho trực tràng, bình xịt trực tràng, thuốc đạn, thuốc đạn thạch, hoặc thuốc thụt cầm giữ, chứa nền thuốc đạn thông thường như bơ ca cao hoặc các glyxerit khác, cũng như các polyme tổng hợp chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon, PEG, và các chất tương tự. Ở dạng thuốc đạn của dược phẩm, sáp có nhiệt độ nóng chảy thấp như, nhưng không giới hạn ở, hỗn hợp của axit béo glyxerit, tùy ý kết hợp với bơ ca cao, trước tiên được nấu chảy.

Ví dụ về phương pháp dùng liều lượng và phác đồ điều trị

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều chế thuốc ức chế menin hoặc chất tương đồng của nó, hoặc để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có lợi, ít nhất một phần, từ sự ức chế menin hoặc chất tương đồng của chúng. Ngoài ra, phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ được mô tả ở đây ở đối tượng cần được điều trị như vậy, bao gồm việc dùng dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I)-(XVII) bất kỳ, được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, N-oxit dược dụng, chất chuyển hóa có hoạt tính dược dụng, tiền dược chất dược dụng, hoặc solvat dược dụng của chúng, với lượng có hiệu quả điều trị đối với đối tượng này.

Dược phẩm chứa (các) hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị phòng bệnh và/hoặc điều trị. Trong các ứng dụng điều trị, dược phẩm này được dùng cho bệnh nhân đã mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, với lượng đủ để chữa khỏi hoặc ít nhất là ngăn chặn một phần các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đó. Lượng có hiệu quả cho việc sử dụng này sẽ tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng và diễn biến của bệnh hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đó, tình trạng sức khỏe, cân nặng và phản ứng của bệnh nhân với thuốc cũng như phán đoán của bác sĩ điều trị. Việc xác định lượng có hiệu quả điều trị như vậy bằng thử nghiệm thông thường (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thử nghiệm lâm sàng tăng dần liều lượng) được coi là thuộc phạm vi hiểu biết của lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong các ứng dụng phòng bệnh, chế phẩm chứa các hợp chất được mô tả ở đây được dùng cho bệnh nhân nhạy với hoặc có nguy cơ mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Lượng như vậy được định nghĩa là “lượng hoặc liều có hiệu quả phòng bệnh”. Trong việc sử dụng này, lượng chính xác cũng phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe, cân nặng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự. Việc xác định lượng có hiệu quả phòng bệnh như vậy bằng thử nghiệm thông thường (ví dụ, thử nghiệm lâm sàng tăng dần liều lượng) được coi là thuộc phạm vi hiểu biết của lĩnh vực kỹ thuật này. Khi sử dụng cho bệnh nhân, lượng hữu hiệu cho việc sử dụng này sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và diễn biến của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và phản ứng với thuốc cũng như phán đoán của bác sĩ điều trị.

Trong trường hợp tình trạng của bệnh nhân không cải thiện, theo quyết định của bác sĩ, việc dùng các hợp chất này có thể được dùng mạn tính, nghĩa là trong một khoảng thời gian dài, bao gồm cả suốt cuộc đời của bệnh nhân để cải thiện hoặc kiểm soát bệnh hoặc hạn chế các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng của bệnh nhân.

Trong trường hợp tình trạng của bệnh nhân được cải thiện, theo quyết định của bác sĩ, việc dùng các hợp chất này có thể được cung cấp liên tục; theo cách khác, liều thuốc đang dùng có thể được giảm tạm thời hoặc tạm dừng trong một khoảng thời gian nhất định (tức là “ngừng dùng thuốc”). Thời gian ngừng dùng thuốc có thể thay đổi từ 2 ngày đến 1 năm, chỉ nhằm mục đích ví dụ bao gồm 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 12 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 28 ngày, 35 ngày, 50 ngày, 70 ngày, 100 ngày, 120 ngày, 150 ngày, 180 ngày, 200 ngày, 250 ngày, 280 ngày, 300 ngày, 320 ngày, 350 ngày hoặc 365 ngày. Việc giảm liều trong thời gian ngừng dùng thuốc có thể từ 10% đến 100%, bao gồm, chỉ nhằm mục đích ví dụ, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100%.

Một khi tình trạng bệnh nhân được cải thiện, liều duy trì sẽ được dùng nếu cần thiết. Sau đó, liều lượng hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể được giảm xuống, tùy theo các triệu chứng, đến mức mà bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đã cải thiện được duy trì. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể yêu cầu điều trị gián đoạn trong thời gian dài nếu các triệu chứng tái phát.

Lượng của một chất nhất định sẽ tương ứng với lượng sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như hợp chất, bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể và mức độ nghiêm trọng của nó, đặc điểm (ví dụ, cân nặng) của đối tượng hoặc vật chủ cần điều trị, nhưng có thể tùy nhiên, được xác định thường xuyên theo cách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này tùy theo các trường hợp cụ thể xung quanh trường hợp này, bao gồm, ví dụ, chất cụ thể đang được sử dụng, đường dùng, tình trạng đang được điều trị và đối tượng hoặc vật chủ đang được điều trị. Tuy nhiên, nói chung, liều dùng để điều trị cho người trưởng thành thường nằm trong khoảng từ 0,02 đến 5000 mg mỗi ngày hoặc từ khoảng 1 đến 1500 mg mỗi ngày. Liều mong muốn có thể được trình bày một cách thuận tiện dưới dạng một liều duy nhất hoặc chia thành các liều dùng đồng thời (hoặc trong một khoảng thời gian ngắn) hoặc ở các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ như hai, ba, bốn hoặc nhiều liều phụ mỗi ngày.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng một lần với liều lượng chính xác. Ở dạng liều đơn vị, chế phẩm được chia thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của một hoặc nhiều hợp chất. Liều đơn vị có thể ở dạng gói chứa các lượng riêng biệt của chế phẩm. Các ví dụ không giới hạn là viên nén hoặc viên nang đóng gói và bột đựng trong lọ hoặc ống tiêm. Các dược phẩm huyền phù chứa nước có thể được đóng gói trong các vật chứa một liều không thể đóng lại được. Theo cách khác, có thể sử dụng vật chứa có thể đóng lại được nhiều liều, trong trường hợp đó thường thêm chất bảo quản vào dược phẩm. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, chế phẩm dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở ống tiêm, hoặc trong vật chứa nhiều liều, có bổ sung chất bảo quản.

Các phạm vi nêu trên chỉ mang tính gợi ý vì số lượng các biến số liên quan đến phác đồ điều trị riêng lẻ là lớn và sự chênh lệch đáng kể so với các giá trị được khuyến nghị này là phổ biến. Các liều lượng như vậy có thể được thay đổi tùy thuộc vào một số biến số, không giới hạn ở hoạt tính của hợp chất được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh cần điều trị, phương thức sử dụng, yêu cầu của từng đối tượng, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị và sự phán đoán của bác sĩ.

Độc tính và hiệu quả điều trị của các phác đồ điều trị như vậy có thể được xác định bằng các quy trình dược phẩm tiêu chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm, bao gồm nhưng không giới hạn ở việc xác định LD₅₀ (liều gây chết 50% quần thể) và ED₅₀ (liều có hiệu quả điều trị ở 50% quần thể). Tỷ lệ liều giữa tác dụng gây độc

và tác dụng điều trị là chỉ số điều trị và nó có thể được biểu thị bằng tỷ lệ giữa LD_{50} và ED_{50} . Các hợp chất có chỉ số điều trị cao được ưu tiên. Dữ liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và nghiên cứu trên động vật có thể được sử dụng để xây dựng các liều lượng khác nhau để sử dụng cho người. Liều lượng của các hợp chất này tốt nhất là nằm trong khoảng nồng độ tuần hoàn bao gồm ED_{50} với độc tính tối thiểu. Liều lượng có thể thay đổi trong phạm vi này tùy thuộc vào dạng bào chế được sử dụng và đường dùng.

Điều trị kết hợp

Chế phẩm ức chế Menin-MLL được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc thử trị liệu đã biết khác được chọn lọc vì giá trị điều trị của chúng đối với tình trạng bệnh cần điều trị. Nói chung, các dược phẩm được mô tả ở đây và, trong các phương án sử dụng liệu pháp kết hợp, các chất khác không cần phải được sử dụng trong cùng một dược phẩm, và có thể, do các đặc tính vật lý và hóa học khác nhau, phải được sử dụng theo các đường khác nhau. Việc xác định phương thức sử dụng và tính khả thi của việc sử dụng, nếu có thể, trong cùng một dược phẩm, là điều nằm trong tầm hiểu biết của bác sĩ lâm sàng có tay nghề cao. Việc dùng ban đầu có thể được thực hiện theo các quy trình đã được thiết lập đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và sau đó, dựa trên các tác dụng quan sát được, liều lượng, cách sử dụng và thời gian sử dụng có thể được sửa đổi bởi bác sĩ lâm sàng có tay nghề cao.

Trong một số trường hợp nhất định, có thể thích hợp để sử dụng ít nhất một hợp chất ức chế Menin-MLL được mô tả ở đây kết hợp với chất điều trị khác. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, nếu một trong các tác dụng phụ mà bệnh nhân gặp phải khi nhận một trong các hợp chất ức chế Menin-MLL được mô tả ở đây là buồn nôn, thì có thể thích hợp để dùng thuốc chống buồn nôn kết hợp với chất điều trị ban đầu. Hoặc, chỉ nhằm mục đích ví dụ, hiệu quả điều trị của một trong các hợp chất được mô tả ở đây có thể được nâng cao bằng cách dùng tá dược (tức là, chỉ riêng tá dược này có thể có lợi ích điều trị tối thiểu, nhưng khi kết hợp với một chất điều trị khác, thì lợi ích điều trị tổng thể cho bệnh nhân được nâng cao). Hoặc, chỉ nhằm mục đích ví dụ, lợi ích mà bệnh nhân nhận được có thể tăng lên bằng cách dùng một trong các hợp chất được mô tả ở đây cùng với chất điều trị khác (cũng bao gồm phác đồ điều trị) cũng có lợi ích điều trị. Trong mọi trường hợp, bất kể bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị, lợi ích tổng thể mà

bệnh nhân nhận được có thể chỉ đơn giản là sự bổ sung của hai chất điều trị hoặc bệnh nhân có thể nhận được lợi ích hiệp đồng.

Việc lựa chọn cụ thể các hợp chất được sử dụng sẽ phụ thuộc vào chẩn đoán của bác sĩ điều trị và phán đoán của họ về tình trạng của bệnh nhân cũng như phác đồ điều trị thích hợp. Các hợp chất này có thể được sử dụng cùng lúc (ví dụ, đồng thời, về cơ bản là đồng thời hoặc trong cùng một phác đồ điều trị) hoặc tuần tự, tùy thuộc vào bản chất của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, tình trạng của bệnh nhân và sự lựa chọn thực tế các hợp chất được sử dụng. Việc xác định thứ tự sử dụng và số lần dùng lặp lại của từng chất điều trị trong một phác đồ điều trị đều nằm trong tầm hiểu biết của bác sĩ có tay nghề cao sau khi đánh giá bệnh đang được điều trị và tình trạng của bệnh nhân.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rằng liều lượng có hiệu quả điều trị có thể thay đổi khi thuốc được sử dụng trong sự kết hợp điều trị. Các phương pháp xác định bằng thực nghiệm liều lượng có hiệu quả điều trị của thuốc và các chất khác để sử dụng trong phác đồ điều trị kết hợp được mô tả trong tài liệu. Ví dụ, việc sử dụng liều metronomic, tức là cung cấp liều thấp hơn, thường xuyên hơn để giảm thiểu tác dụng phụ độc hại, đã được mô tả rộng rãi trong tài liệu. Điều trị kết hợp còn bao gồm các phương pháp điều trị định kỳ mà bắt đầu và dừng ở nhiều thời điểm khác nhau để hỗ trợ quản lý lâm sàng bệnh nhân.

Đối với các liệu pháp kết hợp được mô tả ở đây, liều lượng của các hợp chất dùng đồng thời tất nhiên sẽ thay đổi tùy thuộc vào loại thuốc dùng chung, loại thuốc cụ thể được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị, v.v.. Ngoài ra, khi được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều chất có hoạt tính sinh học, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng đồng thời với (các) chất có hoạt tính sinh học, hoặc tuần tự. Nếu được sử dụng tuần tự, bác sĩ điều trị sẽ quyết định thứ tự sử dụng protein thích hợp kết hợp với (các) hoạt chất sinh học.

Trong mọi trường hợp, nhiều chất điều trị (một trong số đó là hợp chất có công thức (I)-(XVII), được mô tả ở đây) có thể được dùng theo thứ tự bất kỳ hoặc thậm chí đồng thời. Nếu đồng thời, nhiều chất điều trị có thể được cung cấp ở dạng đơn lẻ, thống nhất hoặc ở nhiều dạng (chỉ nhằm mục đích ví dụ dưới dạng một viên tròn đơn hoặc hai viên tròn riêng biệt). Một trong các chất điều trị có thể được dùng thành nhiều liều, hoặc cả hai có thể được dùng thành nhiều liều. Nếu không đồng thời, thời gian giữa các liều

này có thể thay đổi từ hơn 0 tuần đến dưới 4 tuần. Ngoài ra, các phương pháp, được phẩm và chế phẩm kết hợp không bị giới hạn ở việc chỉ sử dụng hai chất; việc sử dụng nhiều sự kết hợp điều trị cũng được hình dung.

Cần hiểu rằng phác đồ liều lượng để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện (các) tình trạng bệnh cần được điều trị có thể được sửa đổi tùy theo nhiều yếu tố khác nhau. Các yếu tố này bao gồm chứng rối loạn mà đối tượng mắc phải, cũng như độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn uống và tình trạng y tế của đối tượng. Do đó, phác đồ liều lượng được sử dụng thực tế có thể thay đổi rất nhiều và do đó có thể khác với phác đồ liều lượng nêu ở đây.

Dược chất tạo nên liệu pháp kết hợp bộc lộ ở đây có thể là dạng liều kết hợp hoặc ở dạng liều riêng biệt nhằm mục đích sử dụng gần như đồng thời. Các dược chất tạo nên liệu pháp kết hợp cũng có thể được sử dụng tuần tự, trong đó hợp chất điều trị được dùng theo phác đồ yêu cầu dùng hai bước. Phác đồ dùng hai bước có thể yêu cầu dùng tuần tự các hoạt chất hoặc dùng các hoạt chất riêng biệt cách nhau. Khoảng thời gian giữa nhiều bước sử dụng có thể nằm trong khoảng từ vài phút đến vài giờ, tùy thuộc vào đặc tính của từng dược chất, chẳng hạn như hiệu lực, độ hòa tan, độ sinh khả dụng, thời gian bán hủy trong huyết tương và profin động học của dược chất. Sự thay đổi theo chu kỳ sinh học của nồng độ phân tử mục tiêu cũng có thể xác định khoảng cách liều tối ưu.

Ngoài ra, các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng kết hợp với các quy trình có thể mang lại lợi ích bổ sung hoặc hiệp đồng cho bệnh nhân. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, bệnh nhân được mong đợi nhận thấy lợi ích điều trị và/hoặc phòng bệnh trong các phương pháp được mô tả ở đây, trong đó dược phẩm của hợp chất không được bộc lộ ở đây và/hoặc sự kết hợp với các phương pháp điều trị khác được kết hợp với xét nghiệm di truyền để xác định xem cá thể đó có phải là người mang gen đột biến được biết là có liên quan đến một số bệnh hoặc tình trạng bệnh nhất định hay không.

Các hợp chất được mô tả ở đây và các liệu pháp kết hợp có thể được sử dụng trước, trong hoặc sau khi xảy ra bệnh hoặc tình trạng bệnh và thời điểm dùng dược phẩm chứa hợp chất có thể thay đổi. Do đó, ví dụ, các hợp chất này có thể được sử dụng làm thuốc phòng bệnh và có thể được dùng liên tục cho các đối tượng có xu hướng phát triển các tình trạng bệnh hoặc bệnh để ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh đó. Các hợp chất và dược phẩm này có thể được dùng cho đối tượng trong hoặc càng

sớm càng tốt sau khi xuất hiện các triệu chứng. Việc dùng các hợp chất này có thể được bắt đầu trong vòng 48 giờ đầu tiên kể từ khi xuất hiện các triệu chứng, trong vòng 6 giờ đầu tiên kể từ khi xuất hiện các triệu chứng hoặc trong vòng 3 giờ kể từ khi xuất hiện các triệu chứng. Việc dùng lần đầu có thể thực hiện theo bất kỳ đường thực tế nào, chẳng hạn như, ví dụ, tiêm tĩnh mạch, tiêm liều lớn, truyền trong 5 phút đến khoảng 5 giờ, viên tròn, viên nang, miếng dán thấm qua da, phân phối qua miệng, và dạng tương tự, hoặc sự kết hợp của chúng. Hợp chất nên dùng ngay khi có thể thực hiện được sau khi phát hiện hoặc nghi ngờ khởi phát bệnh hoặc tình trạng bệnh và trong khoảng thời gian cần thiết để điều trị bệnh, chẳng hạn như từ khoảng 1 tháng đến khoảng 3 tháng. Thời gian điều trị có thể thay đổi đối với từng đối tượng và thời gian có thể được xác định bằng cách sử dụng các tiêu chí đã biết. Ví dụ, hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất này có thể được dùng trong ít nhất 2 tuần, từ khoảng 1 tháng đến khoảng 5 năm, hoặc từ khoảng 1 tháng đến khoảng 3 năm.

Chất điều trị làm ví dụ để sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL

Trong trường hợp đối tượng đang mắc phải hoặc có nguy cơ mắc bệnh tự miễn, bệnh viêm hoặc bệnh dị ứng, hợp chất ức chế Menin-MLL có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều chất điều trị sau đây ở dạng kết hợp bất kỳ: chất ức chế miễn dịch (ví dụ, tacrolimus, cyclosporin, rapamycin, methotrexat, cyclophosphamid, azathioprin, mercaptopurin, mycophenolat hoặc FTY720), glucocorticoid (ví dụ, prednison, cortison axetat, prednisolon, methylprednisolon, dexamethason, betamethason, triamcinolon, beclometason, fludrocortison axetat, deoxycorticosteron axetat, aldosteron), thuốc chống viêm không steroid (ví dụ, salicylat, axit arylalkanoic, axit 2-arylpropionic, axit N-arylanthranilic, oxicam, coxib hoặc sulphonanilic), chất ức chế không thuận nghịch đặc hiệu Cox-2 (ví dụ, valdecoxib, celecoxib hoặc rofecoxib), leflunomit, thioglucoza vàng, thiomalat vàng, aurofin, sulfasalazin, hydroxycloquinin, minoxycilin, protein liên kết TNF- α (ví dụ, infliximab, etanercept hoặc adalimumab), abatacept, anakinra, interferon- β , interferon- γ , interleukin-2, vắc xin dị ứng, chất kháng histamin, chất kháng leukotrien, chất chủ vận beta, theophylin hoặc thuốc kháng cholinergic.

Trong trường hợp đối tượng đang mắc phải hoặc có nguy cơ mắc chứng rối loạn tăng sinh tế bào B (ví dụ, u tủy tế bào plasma), đối tượng có thể được điều trị bằng hợp chất ức chế Menin-MLL dưới bất kỳ hình thức kết hợp nào với một hoặc nhiều chất

chống ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất chống ung thư là chất tạo ra sự chết tế bào theo chương trình. Ví dụ về các chất chống ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn, bất kỳ chất nào sau đây: gossyphol, genasense, polyphenol E, clorofusin, tất cả axit trans-retinoic (ATRA), bryostatin, phối tử gây ra sự chết tế bào theo chương trình liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAIL), 5-aza-2'-deoxyxytidin, tất cả axit trans retinoic, doxorubixin, vincristin, etoposit, gemcitabin, imatinib (Gleevec®), geldanamycin, 17-N-allylamino-17-demetoxygeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, hoặc PD184352, Taxol™, còn được gọi là “paclitaxel”, là một loại thuốc chống ung thư đã biết hoạt động bằng cách làm tăng cường và ổn định sự hình thành vi ống và các chất tương tự của Taxol™, chẳng hạn như Taxotere™. Các hợp chất có bộ khung taxan cơ bản khi đặc điểm cấu trúc, cũng đã được thể hiện là có khả năng ngăn chặn các tế bào ở pha G2-M do các vi ống được làm ổn định và có thể hữu ích để điều trị bệnh ung thư khi kết hợp với các hợp chất được mô tả ở đây.

Các chất chống ung thư khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm adriamycin, dactinomycin, bleomycin, vinblastin, cisplatin, acivicin; aclarubixin; acodazol hydroclorua; acronin; adozelesin; aldesleukin; altretamin; ambomycin; ametantron axetat; aminoglutethimit; amsacrin; anastrozol; anthramycin; asparaginas; asperlin; azacitidin; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamit; bisantren hydroclorua; bisnafir dimesylat; bizelesin; bleomycin sulfat; natri brequinar; bropirimin; busulfan; cactinomycin; calusteron; caracemit; carbetime; carboplatin; carmustin; carubixin hydroclorua; carzelesin; cedefingol; clorambucil; cirolemyxin; cladribin; crisnatol mesylat; xyclophosphamit; cytarabin; dacarbazin; daunorubixin hydroclorua; decitabin; dexormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesylat; diaziqun; doxorubixin; doxorubixin hydroclorua; droloxifen; droloxifen xitrat; dromostanolon propionat; duazomycin; edatrexat; eflornithin hydroclorua; elamitrucin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubixin hydroclorua; erbulozol; esorubixin hydroclorua; estramustin; estramustin phosphat natri; etanidazol; etoposide; etoposide phosphat; etoprin; fadrozol hydroclorua; fazarabin; fenretinit; floxuridin; fludarabin phosphat; florouraxil; flurocitabin; fosquidon; natri fosriecin; gemcitabin; gemcitabin hydroclorua; hydroxyure; idarubixin hydroclorua; ifosfamid; iimofosin; interleukin II (bao gồm interleukin II tái tổ hợp, hoặc rIL2), interferon α -2a;

interferon α -2b; interferon α -n1; interferon α -n3; interferon β -la; interferon γ -lb; iproplatin; irinotecan hydroclorua; lanreotide axetat; letrozole; leuprolit axetat; liarazol hydroclorua; natri lometxol; lomustin; losoxantron hydroclorua; masoprocol; maytansin; mechlorethamin hydroclorua; megestrol axetat; melengestrol axetat; melphalan; menogaril; mercaptopurin; methotrexat; methotrexat natri; metoprin; metedepa; mitindomit; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotan; mitoxantron hydroclorua; axit mycophenolic; nocodazoie; nogalamyxin; ormaplatin; oxisuran; pegaspargase; peliomyxin; pentamustin; peplomyxin sulfat; perfosfamid; pipobroman; piposulfan; piroxantron hydroclorua; plicamycin; plomestan; natri porfime; porfiromyxin; prednimustin; procarbazin hydroclorua; puromyxin; puromyxin hydroclorua; pyrazofurin; riborin; rogletamid; safeol; safegol hydroclorua; semustin; simtrazen; natri sparfosat; sparsomycin; spirogermanium hydroclorua; spiromustin; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; natri tecogalan; tegafur; teloxantron hydroclorua; temoporfin; teniposit; teroxiron; testolacton; thiamiprin; thioguanin; thiotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifen xitrat; trestolon axetat; triciribin phosphat; trimetxat; trimetxate glucuronat; triptorelin; tubulozol hydroclorua; uraxil mù tạt; uredepa; vapreotit; verteporfin; vinblastin sulfat; vincristin sulfat; vindesin; vindesin sulfat; vinepidin sulfat; vinglycinat sulfat; vinleurosin sulfat; vinorelbin tartrat; vinrosidin sulfat; vinzolidin sulfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin; zorubixin hydroclorua.

Các chất chống ung thư khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm: 20-epi-1, 25 dihydroxyvitamin D3; 5-etynyluraxil; abirateron; aclarubixin; acylfulven; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; chất đối kháng ALL-TK; altretamin; ambamustin; amidox; amifostin; axit aminolevulinic; amrubixin; amsacrin; anagrelit; anastrozol; andrographolit; chất ức chế hình thành mạch không thuận nghịch; chất đối kháng D; chất đối kháng G; antarelix; protein hình thái chống lung 1; kháng androgen, caxinom tuyến tiền liệt; kháng estrogen; kháng neoplaston; oligonucleotit đối nghĩa; aphidicolin glyxinat; chất điều biến gen chết tế bào theo chương trình; chất điều hòa sự chết tế bào theo chương trình; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; asulacrin; atamestan; atrimustin; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosin; dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; chất đối kháng BCR/ABL; benzochlorin; benzoylstauosporin; dẫn xuất beta lactam; beta-

alethin; betaclamycin B; axit betulinic; chất ức chế bFGF; bicalutamid; bisantren; bisaziridinylspermin; bisnafit; bistraten A; bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; buthionin sulfoximin; calcipotriol; calphostin C; dẫn xuất camptothecin; canarypox IL-2; capecitabin; carboxamit-amino-triazol; carboxyamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; chất ức chế có nguồn gốc từ sụn; carzelesin; chất ức chế casein kinaza không thuận nghịch (ICOS); castanospermin; cecropin B; cetorelix; clorin; cloroquinoxalin sulfonamid; cicaprost; cis-porphyrin; cladribin; chất tương tự clomifen; clotrimazol; collismyxin A; collismyxin B; combretastatin A4; chất tương tự combretastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; dẫn xuất cryptophycin A; curacin A; xyclopentantraquinon; xycloplatam; cypemyxin; cytarabin ocfosfat; yếu tố tế bào học; cytostatin; dacliximab; decitabin; dehydroidemnin B; deslorelin; dexamethason; dexifosfamid; dexrazoxan; dexverapamil; diaziquon; didemnin B; didox; dietylnorspermin; dihydro-5-azaxytidin; 9-dioxamycin; diphenyl spiromustin; docosanol; dolasetron; doxifluridin; droloxifen; dronabinol; duocromycin SA; ebselen; ecomustin; edelfosin; edrecolomab; eflornithin; elemen; emitefur; epirubixin; epristerit; chất tương tự estramustin; chất chủ vận estrogen; chất đối kháng estrogen; etanidazol; etoposid phosphat; exemestan; fadrozol; fazarabin; fenretinit; phim ảnh; filgrastim; flavopiridol; flezelastin; fluasteron; fludarabin; florodaunorunicin hydroclorua; forfenimex; formestan; fostriecin; fotemustin; gadolini texaphyrin; gali nitrat; galocitabin; ganirelix; chất ức chế gelatinaza không thuận nghịch; gemcitabin; chất ức chế không thuận nghịch glutathion; hepsulfam; heregulin; hexametylen bisaxetamid; hypericin; axit ibandronic; idarubixin; idoxifen; idramanton; ilmofosin; ilomastat; imidazoacridon; imiquimod; peptit kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng 1 giống insulin; chất chủ vận interferon; interferon; interleukin; iobenguan; iododoxorubixin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladin; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolit; kahalalit F; lamellarin-N triaxetat; lanreotit; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfat; leptolstatin; letrozol; yếu tố ức chế bệnh bạch cầu; bạch cầu alpha interferon; leuprolit+estrogen+progesteron; leuprorelin; levamisol; liarozol; chất tương tự polyamin tuyến tính; peptit disacarit ưa béo; hợp chất platin ưa lipid; lissoclinamid 7; lobaplatin; lombricin; lometrexol; lonidamin; losoxantron; lovastatin; loxoribin; lurtotecan; luteti texaphyrin; lysofyllin; peptit ly giải; maitansin; manostatatin A; marimastat; masoprocol; maspin; chất ức chế matrilysin không thuận nghịch; chất ức

chế metalloproteinaza nên không thuận nghịch; menogaryl; merbaron; meterelin; methioninaza; metoclopramit; chất ức chế MIF; mifepriston; miltefosin; mirimostim; ARN sợi đôi không khớp; mitoguazon; mitolactol; chất tương tự mitomycin; mitonafit; yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi mitotoxin-saporin; mitoxantron; mofaroten; molgramostim; kháng thể đơn dòng, gonadotrophin màng đệm ở người; monophosphoryl lipid A+vách tế bào mycobacterium; mopidamol; chất ức chế nhiều gen kháng thuốc; liệu pháp dựa trên chất ức chế nhiều khối u 1; chất chống ung thư mù tạt; mycaperoxid B; chiết xuất thành tế bào mycobacteria; myriaporon; N-acetyldinalin; benzamit được thể bằng N; nafarelin; nagrestip; naloxon+pentazocin; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubixin; axit neridronic; endopeptidaza trung tính; nilutamit; nisamyxin; chất điều biến oxit nitric; chất chống oxy hóa nitroxit; nitrullyn; O6-benzylguanin; octreotit; okicenon; oligonucleotit; onapriston; ondansetron; ondansetron; oracin; chất cảm ứng xytokin đường uống; ormaplatin; osateron; oxaliplatin; oxaunomyxin; palauamin; palmitoylrhizoxin; axit pamidronic; panaxytriol; panomifen; parabactin; pazeliptin; pegaspargaza; peldesin; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pentozol; perflubron; perfosfamid; rượu perilylic; phenazinomyxin; phenylaxetat; chất ức chế phosphatase không thuận nghịch; picibanil; pilocarpin hydroclorua; pirarubixin; piritrexim; placetin A; placetin B; chất ức chế hoạt hóa plasminogen; phức hợp platin; hợp chất platin; phức hợp platin-triamin; porfime natri; porfiromyxin; prednison; propyl bis-acridon; prostaglandin J2; chất ức chế proteasom không thuận nghịch; chất điều biến miễn dịch gốc protein A; chất ức chế protein kinaza C; chất ức chế protein kinaza C không thuận nghịch, microalgal; chất ức chế protein tyrosin phosphatase không thuận nghịch; chất ức chế purin nucleosit phosphorylaza không thuận nghịch; purpurin; pyrazoloacridin; thể liên hợp hemoglobin polyoxyetylerie pyridoxyl hóa; chất đối kháng raf; raltitrexed; ramosetron; chất ức chế ras farnesyl protein transferaza không thuận nghịch; chất ức chế ras không thuận nghịch; chất ức chế ras-GAP; reteliptin demetyl hóa; rheni Re 186 etidronat; rhizoxin; ribozym; RII retinamit; rogletimit; rohitukin; romurtit; roquinimex; rubiginon B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; chất mô phỏng Sdi 1; semustin; chất ức chế có nguồn gốc lão hóa 1; oligonucleotit có nghĩa; chất ức chế truyền tín hiệu không thuận nghịch; chất điều biến truyền tín hiệu; protein liên kết kháng nguyên mạch đơn; sizofiran; sobuzoxan; natri borocaptat; natri phenylaxetat; solverol;

protein liên kết somatomedin; sonermin; axit sparfosic; spicamyxin D; spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; squalamin; chất ức chế tế bào gốc; chất ức chế phân chia tế bào gốc không thuận nghịch; stipiamit; chất ức chế stromelysin không thuận nghịch; sulfinosin; chất đối kháng peptit vận mạch đường ruột siêu hoạt động; suradista; suramin; swainsonin; glycosaminoglycan tổng hợp; talimustin; tamoxifen methiodide; tauromustin; tazaroten; tecogalan natri; tegafur; telurapyryli; chất ức chế không thuận nghịch telomeraza; temoporfin; temozolomit; teniposit; tetraclorodecaoxit; tetrazomin; thaliblastin; thiocoralin; thrombopoietin; chất mô phỏng thrombopoietin; thymalfasin; chất chủ vận thụ thể thymopoietin; thymotrinan; hocmon kích thích tuyến giáp; thiếc etyl etiopurpurin; tirapazamin; titanocen biclorua; topsentin; toremifen; yếu tố tế bào gốc toàn năng; chất ức chế dịch mã không thuận nghịch; tretinoin; triaxetyluridin; triciribin; trimetrexat; triptorelin; tropisetron; turosterit; chất ức chế tyrosin kinaza không thuận nghịch; tyrphostin; chất ức chế UBC không thuận nghịch; ubenimex; yếu tố ức chế tăng trưởng có nguồn gốc từ niệu đạo; chất đối kháng thụ thể urokinaza; vapreotit; variolin B; hệ thống vectơ, liệu pháp gen hồng cầu; velaresol; veramin; verdin; verteporfin; vinorelbin; vinxaltin; vitaxin; vorozol; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; và chất kích thích zinostatin.

Tuy nhiên, các chất chống ung thư khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, sản phẩm tự nhiên hoặc hocmon, ví dụ, nitơ mù tạt (ví dụ, mecloroetamin, xyclophosphamit, chlorambuxil, v.v.), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin, lomusitn, v.v.) hoặc triazen (decarbazine, v.v.). Ví dụ về chất chống chuyển hóa bao gồm nhưng không giới hạn ở chất tương tự axit folic (ví dụ, methotrexat) hoặc chất tương tự pyrimidin (ví dụ, cytarabin), chất tương tự purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin).

Ví dụ về các sản phẩm tự nhiên hữu ích kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm nhưng không giới hạn ở vinca alkaloit (ví dụ, vinblastin, vincristin), epipodophylotoxin (ví dụ, etoposid), kháng sinh (ví dụ, daunorubixin, doxorubixin, bleomycin), enzym (ví dụ, L-asparaginaza) hoặc chất cải biến phản ứng sinh học (ví dụ, interferon alpha).

Ví dụ về các chất alkyl hóa có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nitơ mù tạt (ví dụ, mecloroetamin,

xyclophosphamit, clorambuxil, meiphalan, v.v.), etylenimin và metylmelamin (ví dụ, hexamethylmelamin, thiotepa), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin, lomusitn, semustin, streptozocin, v.v.), hoặc triazen (decarbazin, v.v.). Ví dụ về chất chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở chất tương tự axit folic (ví dụ, metotrexat) hoặc chất tương tự pyrimidin (ví dụ, florouraxil, floxouridin, cytarabin), chất tương tự purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin).

Ví dụ về hocmon và chất đối kháng hữu ích khi kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm, nhưng không giới hạn ở, adrenocorticosteroid (ví dụ, prednison), progestin (ví dụ, hydroxyprogesteron caproat, megestrol axetat, medroxyprogesteron axetat), estrogen (ví dụ, diethylstilbestrol, ethinyl estradiol), chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen), androgen (ví dụ, testosterone propionat, fluoxymesteron), chất kháng androgen (ví dụ, flutamit), chất tương tự hocmon giải phóng gonadotropin (ví dụ, leuprolit). Các chất khác có thể được sử dụng trong các phương pháp và dược phẩm được mô tả ở đây để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư bao gồm phức hợp phối hợp platin (ví dụ, cisplatin, carboblatin), antracenedion (ví dụ, mitoxantron), ure được thể (ví dụ, hydroxyure), dẫn xuất metyl hydrazin (ví dụ, procarbazin), chất ức chế vỏ thượng thận (ví dụ, mitotan, aminoglutethimit).

Ví dụ về các chất chống ung thư hoạt động bằng cách ngăn chặn các tế bào ở pha G2-M do các vi ống ổn định và có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất ức chế Menin-MLL bao gồm nhưng không giới hạn các loại thuốc được bán trên thị trường sau đây và các loại thuốc đang được phát triển: Erbulozol (còn được gọi là R-55104), Dolastatin 10 (còn được gọi là DLS-10 và NSC-376128), Mivobulin isethionat (còn được gọi là CI-980), Vincristin, NSC-639829, Discodermolit (còn được gọi là NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, còn được gọi là E-7010), Altorhyrtin (chẳng hạn như Altorhyrtin A và Altorhyrtin C), Spongistatin (chẳng hạn như Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8, và Spongistatin 9), Cemadotin hydroclorua (còn được gọi là LU-103793 và NSC-D-669356), Epothilon (chẳng hạn như Epothilon A, Epothilon B, Epothilon C (còn được gọi là desoxyepothilon A hoặc dEpoA), Epothilon D (còn được gọi là KOS-862, dEpoB, và desoxyepothilon B), Epothilon E, Epothilon F, Epothilon B N-oxit, Epothilon A N-oxit, 16-aza-epothilon B, 21-aminoepothilon B (còn được gọi là BMS-310705), 21-hydroxyepothilon D (còn được gọi là Desoxyepothilon F và dEpoF), 26-

fluoropothilon), Auristatin PE (còn được gọi là NSC-654663), Soblidotin (còn được gọi là TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, còn được gọi là LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, còn được gọi là LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristin sulfat, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, còn được gọi là WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, còn được gọi là ILX-651 và LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (còn được gọi là LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, còn được gọi là AVE-8063A và CS-39.HCI), AC-7700 (Ajinomoto, còn được gọi là AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCI, và RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (còn được gọi là NSC-106969), T-138067 (Tularik, còn được gọi là T-67, TL-138067 và TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, còn được gọi là DDE-261 và WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A1 (còn được gọi là BTO-956 và DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, còn được gọi là SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, còn được gọi là MF-569), Narcosine (còn được gọi là NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, còn được gọi là MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadocene axetylacetonat, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (còn được gọi là NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, còn được gọi là T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleutherobin (chẳng hạn như Desmetyeleutherobin, Desacetyeleutherobin, Isoeleutherobin A, và Z-Eleutherobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamide A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenylahistin (còn được gọi là NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, còn được gọi là D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (còn được gọi là SPA-110, muối trifluoroaxetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318

(Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin phosphate natri, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), và SSR-250411 (Sanofi).

Khi đối tượng đang mắc phải hoặc có nguy cơ mắc chứng rối loạn huyết khối tắc mạch (ví dụ, đột quy), đối tượng có thể được điều trị bằng hợp chất ức chế Menin-MLL kết hợp bất kỳ với một hoặc nhiều chất chống huyết khối tắc mạch khác. Ví dụ về các chất chống huyết khối tắc mạch bao gồm, nhưng không giới hạn bất kỳ chất nào sau đây: chất làm tan huyết khối (ví dụ, alteplaza anistreplaza, streptokinaza, urokinaza hoặc chất hoạt hóa plasminogen mô), heparin, tinzaparin, warfarin, dabigatran (ví dụ, dabigatran etexilat), chất ức chế yếu tố Xa không thuận nghịch (ví dụ, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717 hoặc YM150), ticlopidin, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran hoặc BIBR 1048.

Kit/Sản phẩm sản xuất

Để sử dụng trong các ứng dụng điều trị được mô tả ở đây, kit và sản phẩm sản xuất cũng được mô tả ở đây. Các kit như vậy có thể bao gồm chất mang, bao gói hoặc vật chứa được chia ngăn để nhận một hoặc nhiều vật chứa như lọ, ống và các vật tương tự, mỗi vật chứa trong số (các) vật chứa bao gồm một trong các bộ phận riêng biệt được sử dụng theo phương pháp được mô tả ở đây. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ, ống tiêm và ống nghiệm. Các vật chứa có thể được tạo ra từ nhiều loại vật liệu như thủy tinh hoặc nhựa.

Các sản phẩm sản xuất được cung cấp ở đây có chứa vật liệu đóng gói. Vật liệu đóng gói để sử dụng trong đóng gói sản phẩm được phẩm đã người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết rõ. Xem, ví dụ, patent Mỹ số 5,323,907, 5,052,558 và 5,033,252. Ví dụ về vật liệu đóng gói được phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn, ví, chai, ống, ống hít, bơm, túi, lọ, vật chứa, ống tiêm, chai và bất kỳ vật liệu đóng gói nào phù hợp với chế phẩm đã chọn cũng như phương thức sử dụng và điều trị dự định. Một loạt các chế phẩm chứa các hợp chất và thành phần được đề xuất ở đây được coi là các phương pháp điều trị đa dạng cho bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà có lợi nhờ ức chế menin, hoặc trong đó menin là chất trung gian hoặc chất gây ra các triệu chứng hoặc nguyên nhân.

Ví dụ, (các) vật chứa có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, tùy ý ở trong được phẩm hoặc kết hợp với chất khác như được bộc lộ ở đây. (Các) vật

chứa tùy ý có công tiếp cận vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi dung dịch truyền tĩnh mạch hoặc lọ có nút có thể xuyên qua bằng kim tiêm dưới da). Các kit này tùy ý bao gồm hợp chất có mô tả hoặc nhãn nhận dạng hoặc hướng dẫn liên quan đến việc sử dụng nó trong các phương pháp được mô tả ở đây.

Kit thường có thể bao gồm một hoặc nhiều vật chứa bổ sung, mỗi vật chứa với một hoặc nhiều vật liệu khác nhau (như thuốc thử, tùy chọn ở dạng đậm đặc và/hoặc thiết bị) mong muốn từ quan điểm thương mại và người sử dụng đối với việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây. Các ví dụ không giới hạn về các vật liệu này bao gồm nhưng không giới hạn ở chất đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, ống tiêm; chất mang, bao bì, vật chứa, lọ và/hoặc ống liệt kê nội dung và/hoặc hướng dẫn sử dụng và tờ gài trên bao bì kèm theo hướng dẫn sử dụng. Một bộ hướng dẫn thường cũng sẽ được bao gồm.

Nhãn có thể được gắn trên hoặc liên kết với vật chứa. Nhãn có thể ở trên vật chứa khi các chữ cái, số hoặc ký tự khác tạo thành nhãn được gắn, đúc hoặc khắc vào vật chứa; nhãn có thể được liên kết với vật chứa khi nó nằm trong vật nhận hoặc vật mang mà cũng chứa vật chứa, ví dụ như tờ gài bao gói. Nhãn có thể được sử dụng để chỉ ra nội dung sẽ được sử dụng cho một ứng dụng điều trị cụ thể. Nhãn cũng có thể chỉ ra hướng dẫn sử dụng chất chứa bên trong, chẳng hạn như trong các phương pháp được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm có thể được trình bày ở dạng gói hoặc thiết bị phân phối có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hợp chất được đề xuất ở đây. Ví dụ, gói này có thể chứa lá kim loại hoặc nhựa, chẳng hạn như vi. Thiết bị đóng gói hoặc phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng. Gói hoặc thiết bị phân phối cũng có thể kèm theo lưu ý đi kèm với vật chứa theo mẫu do cơ quan nhà nước quản lý việc sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm quy định, lưu ý này thể hiện sự chấp thuận của cơ quan đó đối với dạng thuốc dùng cho người hoặc dùng trong thú y. Ví dụ, lưu ý đó có thể là nhãn mác dược Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt cho thuốc kê đơn hoặc tờ gài sản phẩm đã được phê duyệt. Dược phẩm chứa hợp chất được đề xuất ở đây được bào chế trong chất mang dược phẩm tương thích cũng có thể được điều chế, được đặt trong vật chứa thích hợp, và được dán nhãn để điều trị tình trạng được chỉ định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ cụ thể và không giới hạn sau đây được hiểu là chỉ mang tính minh họa, và không giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào. Nếu không cần giải thích thêm, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được cho là dựa trên phần mô tả ở đây, có thể sử dụng sáng chế ở mức tối đa. Tất cả công bố được trích dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Khi tham khảo một URL hoặc mã định danh hoặc địa chỉ khác, cần phải hiểu rằng mã định danh đó có thể thay đổi và thông tin cụ thể trên internet có thể đến và đi, nhưng thông tin tương đương có thể được tìm thấy bằng cách tìm kiếm trên internet. Việc tham khảo để chứng minh tính sẵn có và phổ biến công khai của thông tin đó.

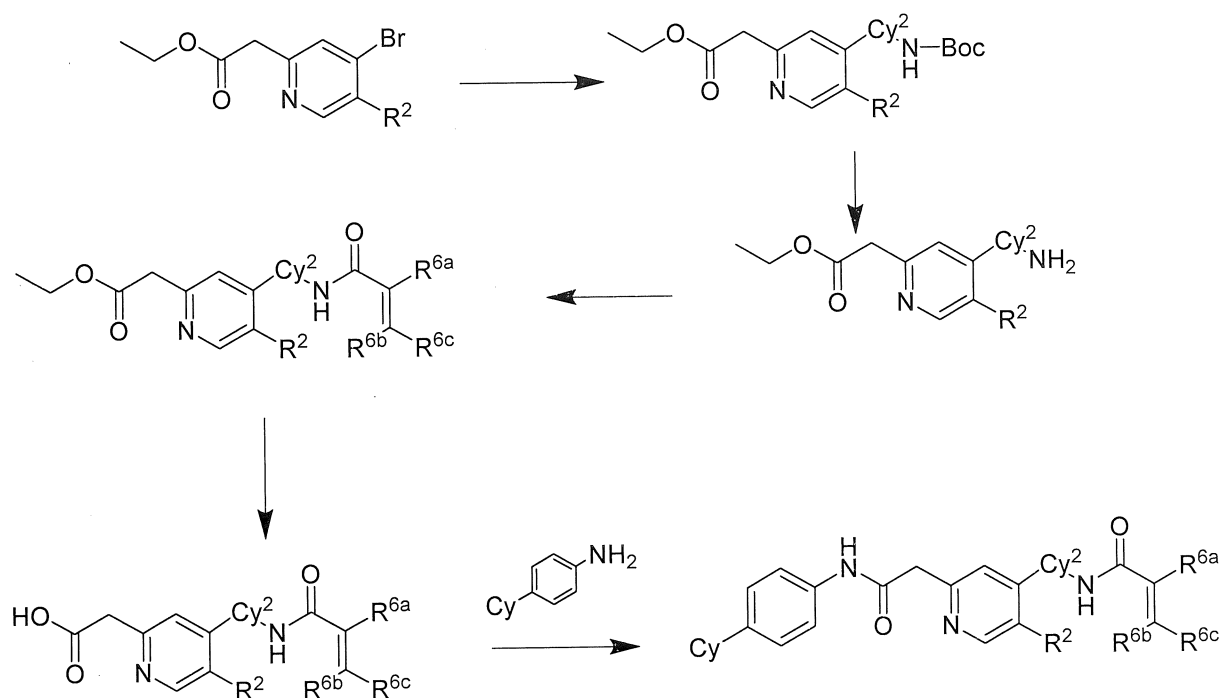
Các ví dụ dưới đây cũng như trong toàn bộ sáng chế này, các từ viết tắt sau đây đều có nghĩa như sau. Nếu không được định nghĩa, các thuật ngữ này có nghĩa thông thường được chấp nhận.

aq	=	nước
Boc	=	tert-butyloxycarbonyl
<i>t</i> -BuOH	=	butanol bậc ba
DCE	=	1,2-dicloroetan
DCM	=	diclorometan
DIAD	=	diisopropyl azodicarboxylat
DIEA hoặc DIPEA	=	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	=	dimetylamino pyridin
DMF	=	dimetylformamit
DMSO	=	dimetylsulfoxit
ESI	=	ion hóa phun điện tử
EA	=	etyl axetat
g	=	gam
HCl	=	hydro clorua

HPLC	=	sắc ký lỏng hiệu năng cao
hr	=	giờ
^1H NMR	=	cộng hưởng từ hạt nhân proton
IPA	=	ruợu isopropylic
KOAc	=	kali axetat
LC-MS	=	sắc ký lỏng khối phổ
M	=	mol
MeCN	=	axetonitril
MeOH	=	metanol
mg	=	miligam
min	=	phút
ml	=	mililit
mM	=	milimolar
mmol	=	milimol
m.p.	=	nhiệt độ nóng chảy
MS	=	khối phổ
m/z	=	tỷ lệ khối lượng trên điện tích
N	=	bình thường
NIS	=	N-iodosuxinimit
nM	=	nanomol
nm	=	nanomet
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	=	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II)
PE	=	ete dầu mỏ
PyBOP	=	benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat

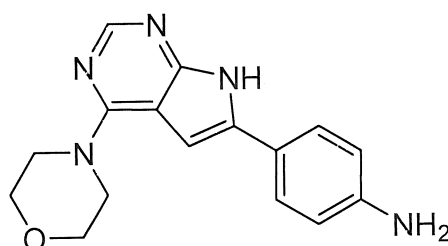
quant.	=	định lượng
RP	=	pha đảo
rt hoặc r.t.	=	nhiệt độ trong phòng
Sat.	=	bão hòa
TEA	=	triethylamin
TFA	=	axit trifloroaxetic
μL	=	microlit
μM	=	micromol

Quy trình tổng hợp chung

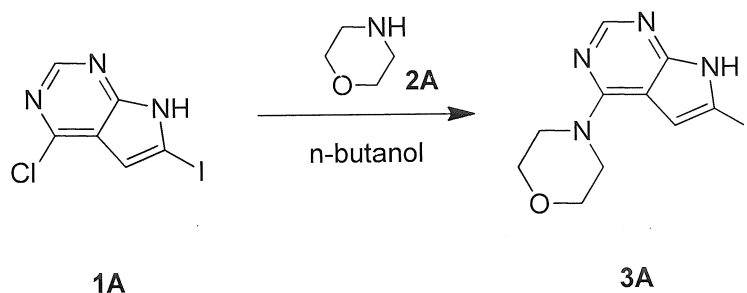


trong đó Cy, Cy², L, R², R^{6a}, R^{6b}, và R^{6c} như được mô tả ở đây.

Quy trình tổng hợp chung cho hợp chất trung gian 3A và/hoặc 5A

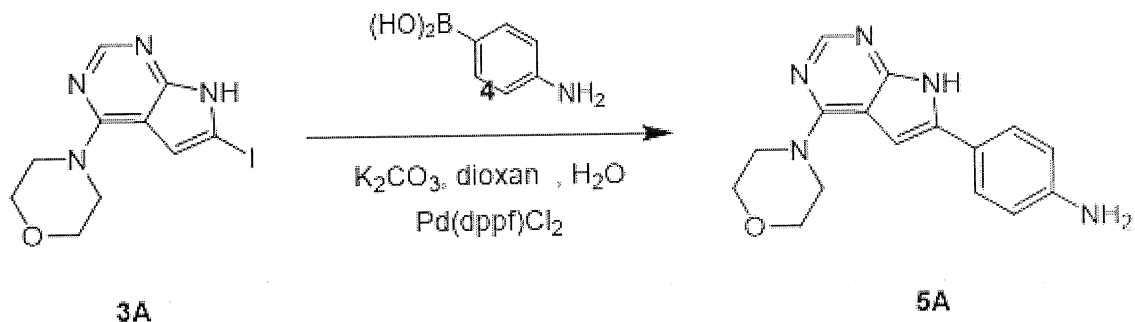


Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3A-



Vào dung dịch của morpholin (3,12 g, 35,7 mmol, 3,15 mL, 2 đương lượng) được phản ứng với hợp chất trung gian 1A (5,00 g, 17,8 mmol, 1 đương lượng) trong n-butanol (25,0 mL) ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Màu của dung dịch trở thành màu trắng. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,60$) đã chỉ ra nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (200,0 mL) và được chiết với EtOAc (100,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100,0 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Hợp chất được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. NMR cho thấy hợp chất trung gian 3A (5,08 g, 15,3 mmol, hiệu suất 86,0%) thu được là chất rắn màu trắng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5A-



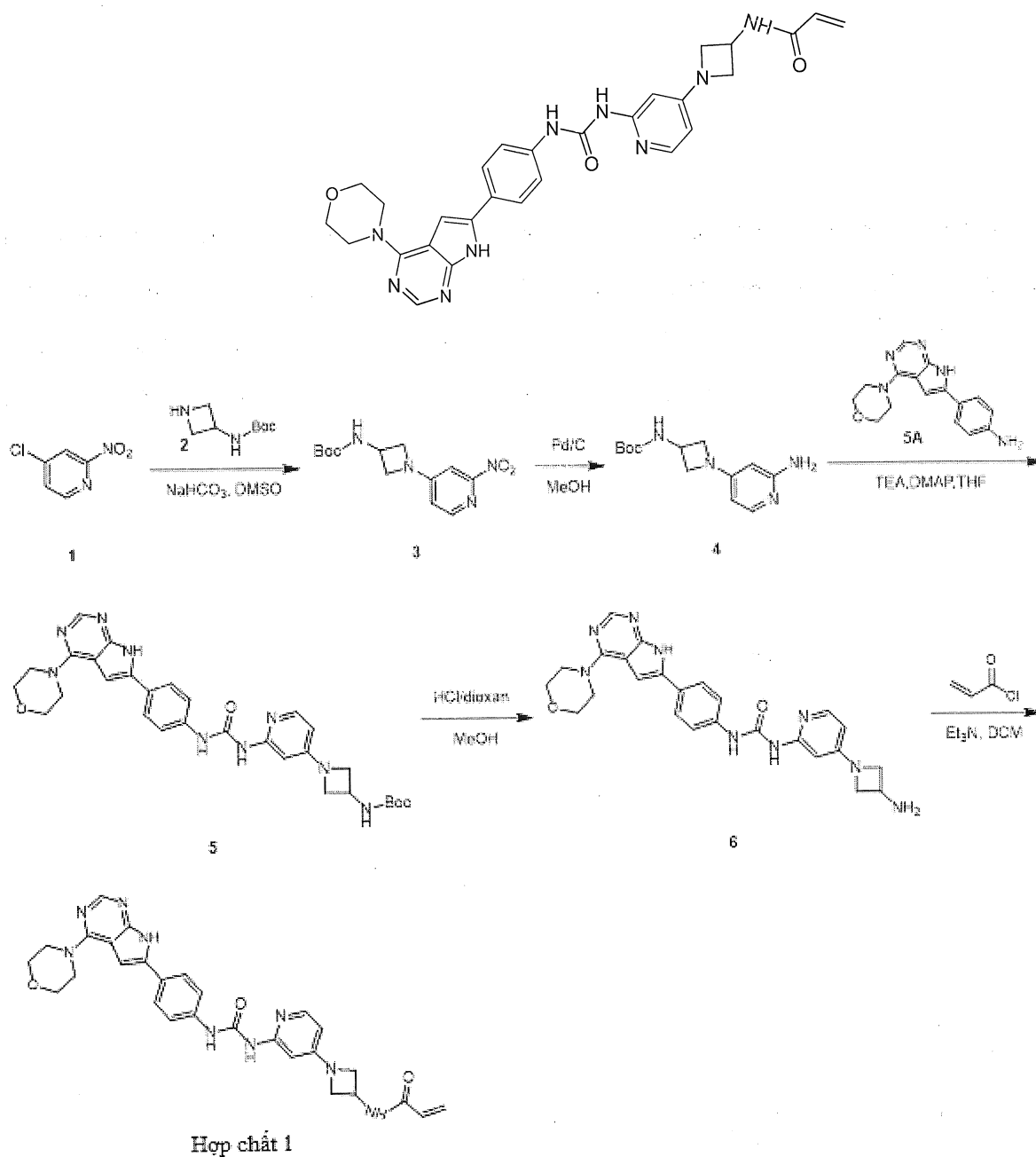
Dung dịch của axit (4-aminophenyl)boronic (2,49 g, 18,1 mmol, 1,5 đương lượng), hợp chất trung gian 3A (4,00 g, 12,1 mmol, 1 đương lượng) và K₂CO₃ (10,0 g, 72,7 mmol, 6 đương lượng) trong dioxan (20,0 mL) và H₂O (4,00 mL) được khử khí bằng argon 30 phút và xyclopentyl(diphenyl)phosphan;dicloropaladi;sắt (886,5 mg, 1,21 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào bình phản ứng. Hỗn hợp được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Màu sắc của dung dịch trở thành màu đen. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,57$) đã chỉ ra nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (300,0 mL) và được chiết với

EtOAc (300,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat = 50/1 đến 5/1) hợp chất trung gian 5A (3,00 g, 10,1 mmol, hiệu suất 83,8%) thu được là chất rắn màu trắng.

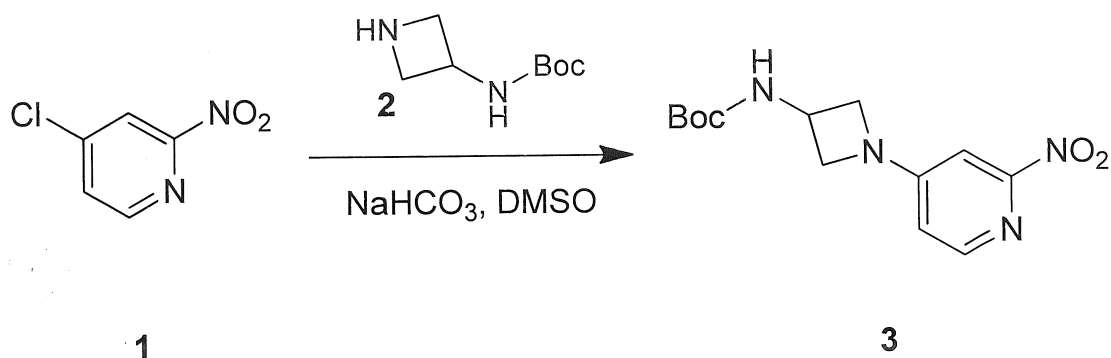
Ví dụ

Ví dụ 1

Tổng hợp hợp chất 1



Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 -

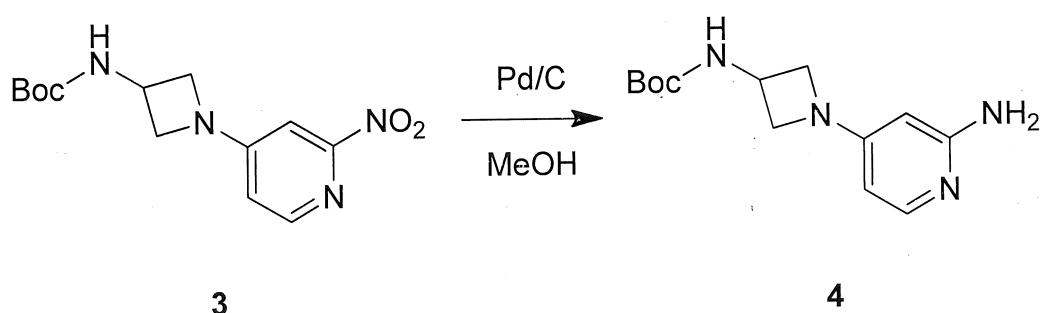


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (11,0 g, 69,3 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 2 (21,7 g, 104,0 mmol, 1,5 đương lượng, HCl) và NaHCO_3 (14,5 g, 173,4 mmol, 6,75 mL, 2,5 đương lượng) trong DMSO (100,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 1/1, $R_f = 0,24$) chỉ ra nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Các hỗn hợp phản ứng được kết hợp, và sau đó được pha loãng với H_2O (50,0 mL) và được chiết với EtOAc (20,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng H_2O (50,0 mL x 5) và nước muối (20,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/ethyl axetat = 20/1 đến 1/1). Hợp chất trung gian 3 (15,0 g, 50,9 mmol, hiệu suất 73,4%) được thu dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR : MeOD Varian_Y_400MHz

8,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,2, 5,7$ Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,37 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,93 (dd, $J = 5,6, 8,5$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 4 –



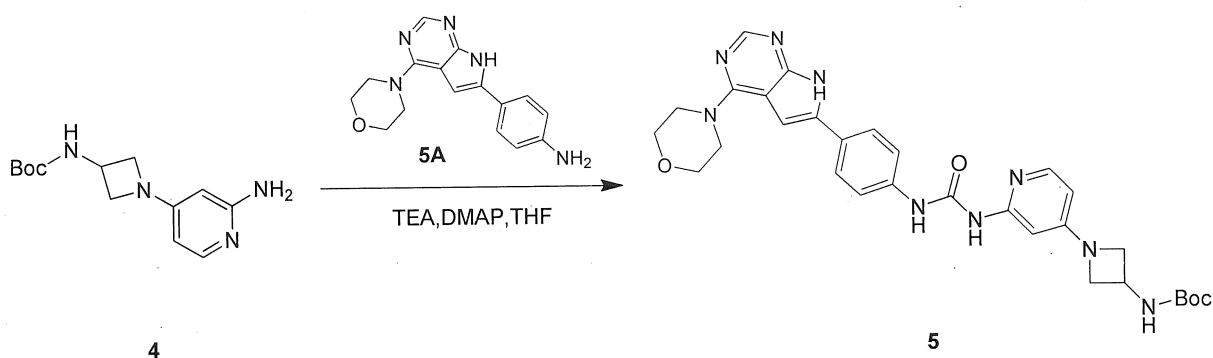
Bổ sung Pd/C (5,00 g, độ tinh khiết 10%) trong N_2 vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (13,0 g, 44,1 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (80,0 mL). Huyền phù được khử khí trong chân không và được thổi bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong H_2 (50 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,24$) chỉ ra chất phản ứng 1 được tiêu thụ hoàn toàn và điểm mới được tạo ra. Hỗn hợp

phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để tạo ra cặn. Cặn được rửa bằng DCM/EtOAc = 1/2 (100,0 mL). Hợp chất trung gian 4 (8,00 g, 30,2 mmol, hiệu suất 68,5%) thu được là chất rắn màu trắng.

^1H NMR : DMSO Varian_S_400MHz

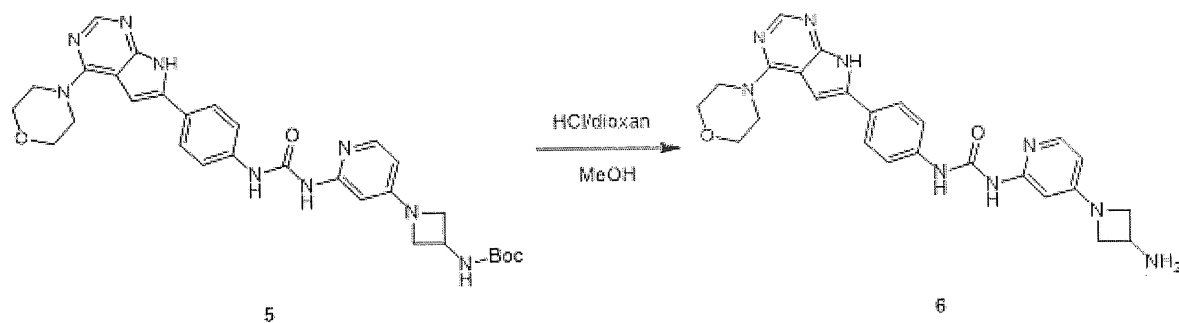
7,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,65 (dd, J = 1,8, 5,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 4,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,53 - 3,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5 –



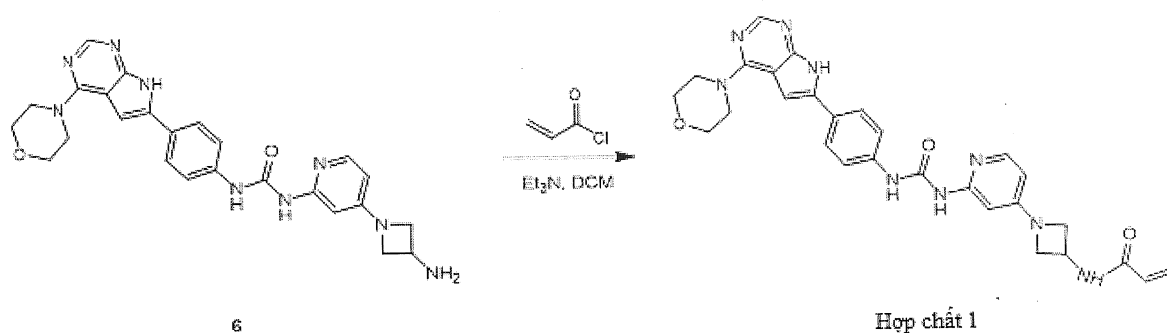
Bổ sung K_2CO_3 (1,40 g, 10,1 mmol, 3 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (1,00 g, 3,39 mmol, 1 đương lượng) trong THF (30,0 mL). Sau 30 phút, phenyl cacbonocloridat (636,1 mg, 4,06 mmol, 508,9 μL , 1,2 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng. Sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian 4 (894,9 mg, 3,39 mmol, 1 đương lượng), TEA (1,71 g, 16,9 mmol, 2,36 mL, 5 đương lượng) và DMAP (206,8 mg, 1,69 mmol, 0,5 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng này không hoàn toàn, nhưng hợp chất trung gian mong muốn được phát hiện bởi LCMS. Phản ứng này được cô để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm ; pha động: [nước(0,1%TFA)-ACN]; B%: 10%-40%, 18 phút). Hợp chất trung gian 5 (230,0 mg, 328,7 μmol , hiệu suất 9,7%, TFA) được thu dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 6-



Bổ sung HCl/dioxan (4 M, 10,0 mL, 139,9 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (200,0 mg, 285,8 umol, 1 đương lượng, TFA) trong MeOH (5,00 mL), sau đó phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành và hợp chất trung gian mong muốn được phát hiện bởi LCMS. Phản ứng này được cô để tạo ra cặn mà không cần tinh chế. Hợp chất trung gian 6 (160,0 mg, thô, HCl) được thu dưới dạng chất rắn màu nâu.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 1-



Vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (140,0 mg, 288,3 umol, 1 đương lượng), prop-2-enoyl clorua (31,3 mg, 346,0 umol, 28,2 uL, 1,2 đương lượng), và TEA (87,5 mg, 865,0 umol, 120,4 uL, 3 đương lượng) trong DCM (3,00 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng không hoàn toàn, nhưng hợp chất trung gian mong muốn được phát hiện bởi LCMS. Phản ứng này được cô để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Luna C18 100*30 5u; pha động: [nước(0,2%FA)-ACN];B%: 1%-22%,15 phút). Hợp chất trung gian 1 (17,0 mg, 30,4 umol, 10,5% hiệu suất, độ tinh khiết 96,5%) được thu dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

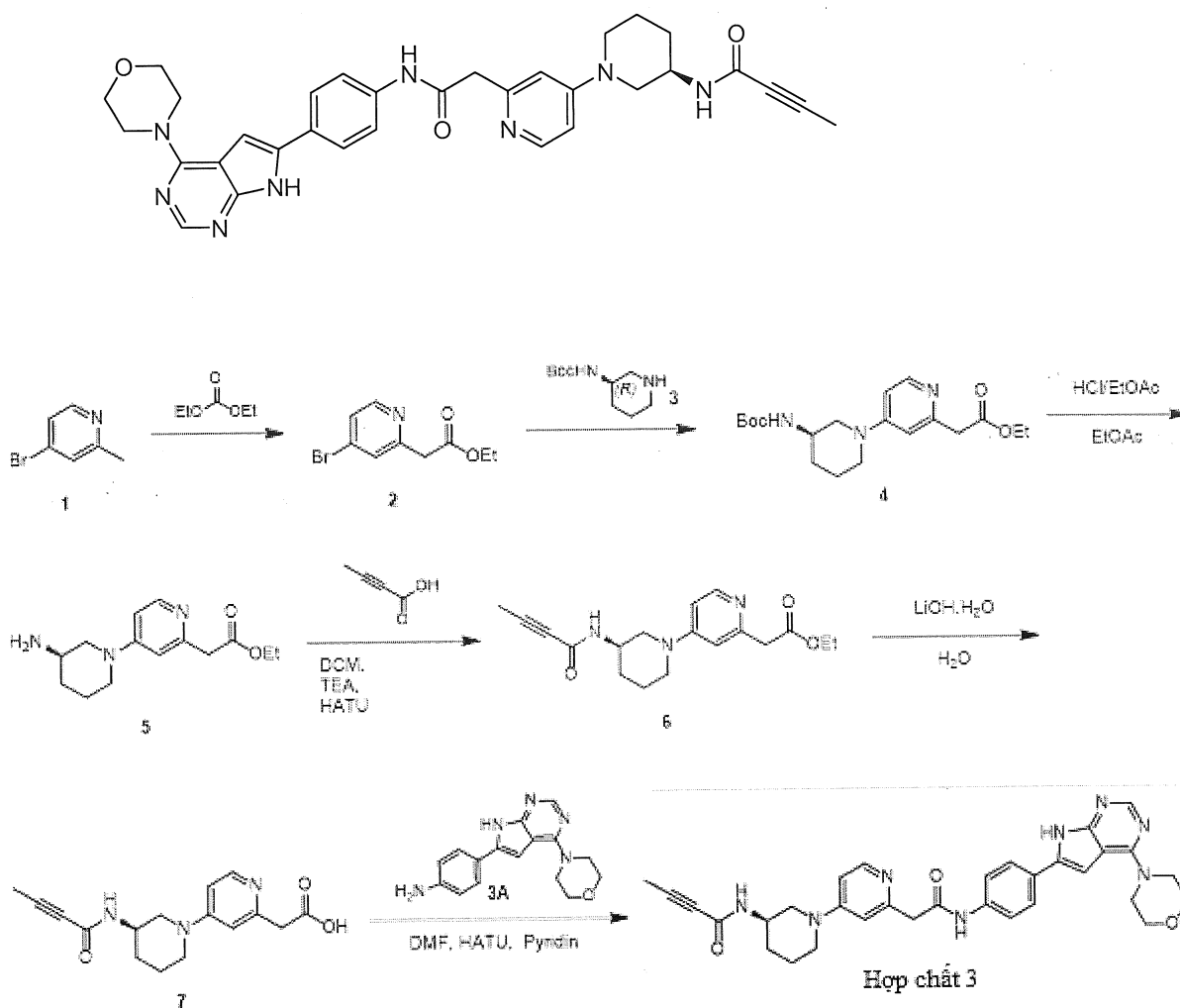
¹H NMR : DMSO Varian_Y_400MHz

12,17 (s, 1H), 11,49 - 11,54 (m, 1H), 11,35 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,83 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 7,92 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83-

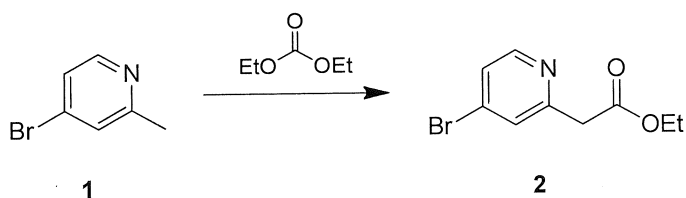
7,88 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,28 (br s, 1H), 6,13 - 6,19 (m, 2H), 5,62 - 5,69 (m, 1H), 4,71 (br d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,87 (br d, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,75 (br d, $J = 4,6$ Hz, 6H)

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất 3



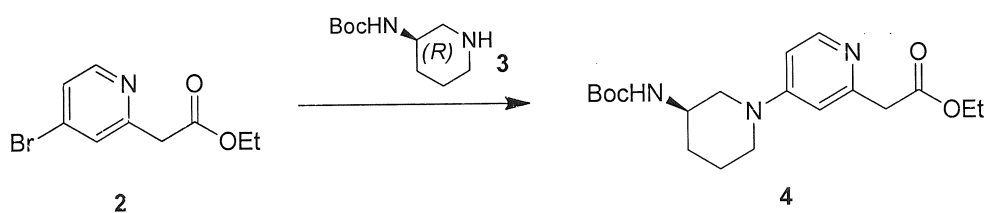
Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 -



Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1 (20,0 g, 116,2 mmol, 1 đương lượng), diethyl cacbonat (17,8 g, 151,1 mmol, 1,3 đương lượng), LDA (2 M, 145,3 mL, 2,5 đương lượng) trong THF (100,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và sau

đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70 - 25°C trong 4 giờ trong khí N_2 . TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 3/1, $R_f = 0,68$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa H_2O (100,0 mL) và EtOAc (250,0 mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat = 3/1 đến 0/1. Hợp chất trung gian 2 (18,0 g, 73,7 mmol, hiệu suất 63,4%) được thu dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 4 -

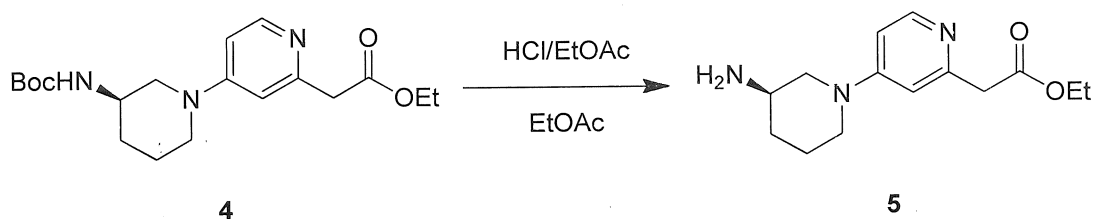


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (10,0 g, 40,9 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 3 (8,21 g, 40,9 mmol, 1 đương lượng), K_2CO_3 (5,66 g, 40,9 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (50,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ trong khí N_2 . TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, $R_f = 0,79$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa H_2O (100,0 mL) và EtOAc (500,0 mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1. Hợp chất trung gian 4 (10,0 g, 27,5 mmol, hiệu suất 67,1%) được thu dưới dạng dầu màu nâu.

^1H NMR : CDCl_3 400 MHz

8,17 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 5,9$ Hz, 1H), 4,70 (br d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,41 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 3,02 (br dd, $J = 7,5, 11,5$ Hz, 1H), 2,11 (br s, 1H), 1,91 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,71 - 1,80 (m, 1H), 1,64 (dtd, $J = 4,2, 8,8, 13,2$ Hz, 1H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,43 (br s, 9H), 1,21 - 1,27 (m, 3H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5 -

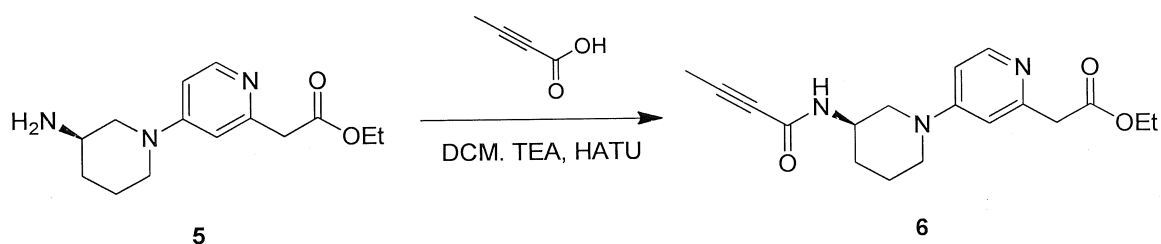


Bổ sung HCl/EtOAc (4 M, 376,9 uL) vào dung dịch của hợp chất trung gian 4 (5,00 g, 13,7 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (25 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,03$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOAc. Cặn được pha loãng với H₂O (50,0 mL) và được chiết với EtOAc (50,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn mà không cần tinh chế. Hợp chất trung gian 5 (4,00 g, thô) được thu dưới dạng chất rắn màu nâu.

¹H NMR : MeOD 400 MHz

8,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 3,0, 7,4$ Hz, 1H), 4,27 - 4,34 (m, 1H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 2,23 (td, $J = 4,1, 8,3$ Hz, 1H), 1,94 - 1,99 (m, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 6 -



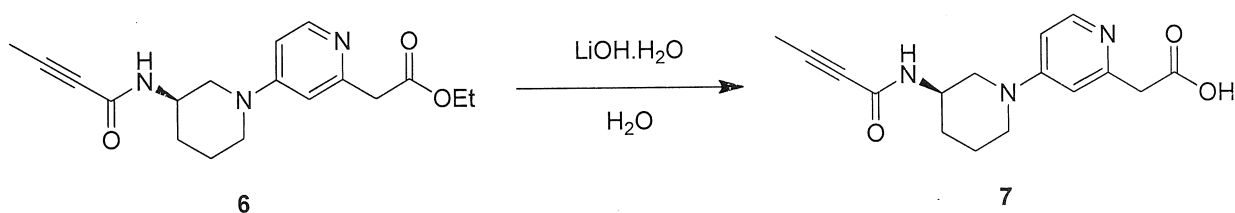
Bổ sung TEA (1,54 g, 15,19 mmol, 2 đương lượng), axit but-2-ynoic (638,5 mg, 7,59 mmol, 1 đương lượng) và HATU (3,00 g, 7,90 mmol, 1,04 đương lượng) vào dung dịch của etyl hợp chất trung gian 5 (2,00 g, 7,59 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (14,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,55$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa H₂O (10,0 mL) và EtOAc (30,0 mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được

cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn mà không cần tinh chế. Hợp chất trung gian 6 (1,50 g, thô) được thu dưới dạng gồm màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

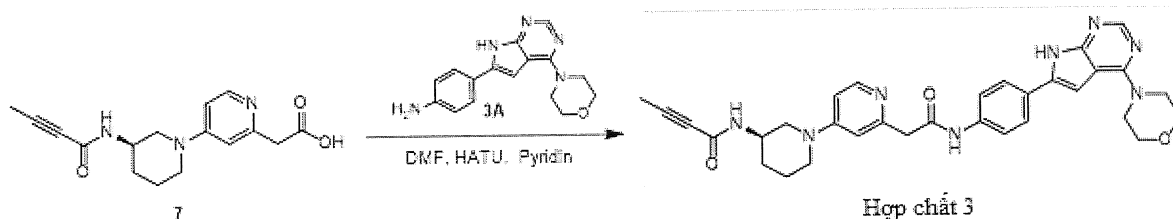
8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,08 (br d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,69 - 3,80 (m, 1H), 3,33 (br d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,07 - 3,12 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,46 - 1,64 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 7-



Bổ sung LiOH.H₂O (191,1 mg, 4,55 mmol, 3 đương lượng) trong H₂O (3,00 mL) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (0,50 g, 1,52 mmol, 1 đương lượng) trong THF (3,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. TLC (Diclorometan /Metanol = 10/1, $R_f = 0$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa EtOAc (30,0 mL) và H₂O (10,0 mL). Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn mà không cần tinh chế. Hợp chất trung gian 7 (0,50 g, thô) được thu dưới dạng gồm màu nâu.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3 -



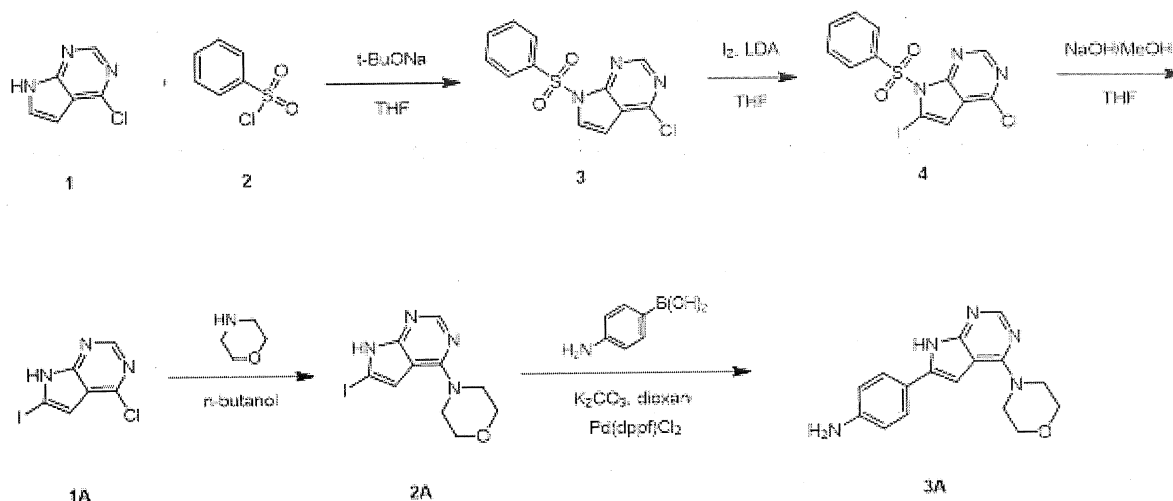
Bổ sung hợp chất trung gian 3A (392,0 mg, 1,33 mmol, 1 đương lượng), HATU (757,0 mg, 1,99 mmol, 1,5 đương lượng) và pyridin (524,9 mg, 6,64 mmol, 535,7 uL, 5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (0,40 g, 1,33 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (30,0 mL), sau đó được

lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cột HPLC điều chế: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; pha động: [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 10%-30%, 10 phút. Tạo ra hợp chất 3 (106,0 mg, 179,8 umol, hiệu suất 13,5%, độ tinh khiết 98,2%) là chất rắn màu vàng.

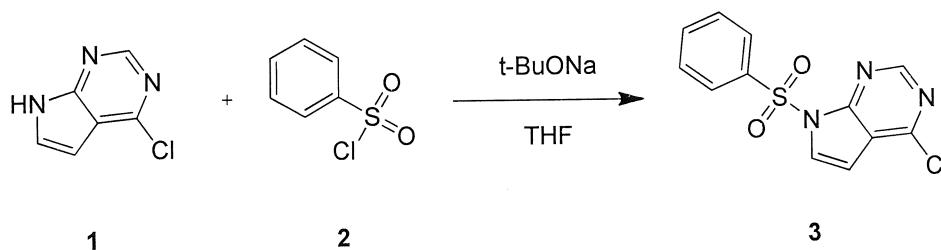
^1H NMR : DMSO 400 MHz

13,56 (br d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 12,89 (br s, 1H), 10,75 (br s, 1H), 8,73 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 - 8,27 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (br s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,09 (br s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,94 - 3,99 (m, 6H), 3,78 - 3,83 (m, 5H), 3,72 - 3,77 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,87 (br s, 2H), 1,51 - 1,63 (m, 2H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3A



Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3-



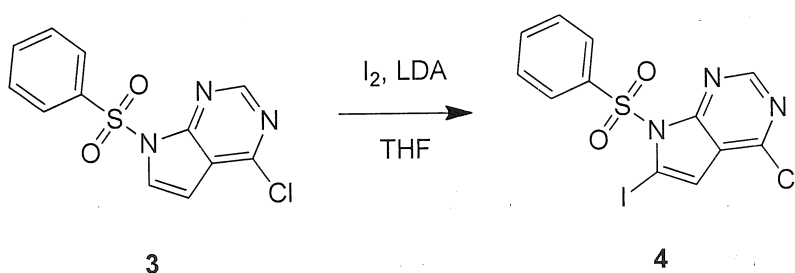
Bổ sung từng giọt hợp chất trung gian 2 (62,6 g, 354,8 mmol, 45,4 mL, 1,09 đương lượng) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 1 (50,0 g, 325,5 mmol, 1 đương lượng), natri; 2-metylpropan-2-olat (32,8 g, 341,8 mmol, 1,05 đương lượng) trong THF (350,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1, $R_f = 0,59$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp

phản ứng được bổ sung H_2O (100,0 mL), được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (50,0 mL x 3), được cô trong chân không. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 3 (80,0 g, 272,3 mmol, hiệu suất 83,6%) là chất rắn màu trắng.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,79 - 8,85 (m, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 3H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 4-

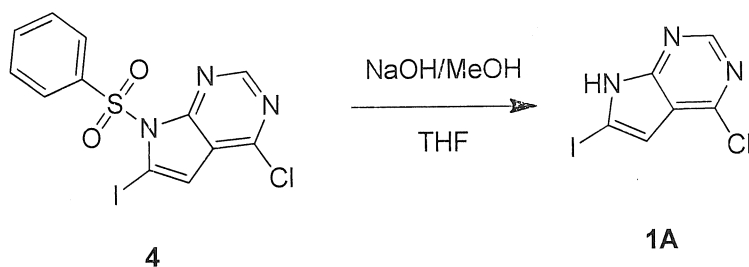


Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 127,6 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (50,0 g, 170,2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (300,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Sau đó I_2 (56,1 g, 221,2 mmol, 44,5 mL, 1,3 đương lượng) trong THF (100,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 1/1, $R_f = 0,71$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. HCl (1M, 200,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau đó hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ THF. Cặn được pha loãng với H_2O (100,0 mL), được chiết với EtOAc (300,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (200,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất trung gian 4 (50,0 g, 119,1 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,75 - 8,79 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,38 (s, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 1A-

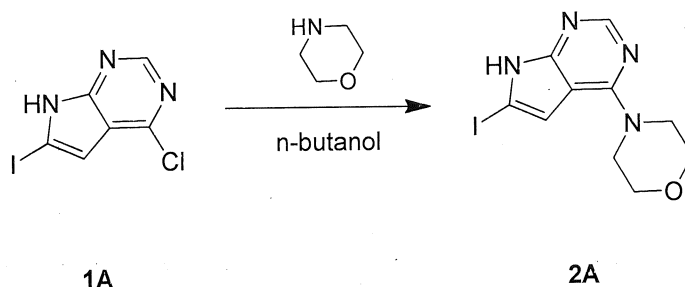


Bổ sung NaOH/MeOH (5 M, 237,8 mL, 7,13 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 4 (70,0 g, 166,8 mmol, 1 đương lượng) trong THF (400,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, $R_f = 0,62$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Cặn được pha loãng với NH_4Cl (chứa nước, 500,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (50,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất trung gian 1A (40,0 g, 143,1 mmol, 85,8% hiệu suất) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

13,14 (br s, 1H), 8,47 - 8,59 (m, 1H), 6,89 (s, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2A-

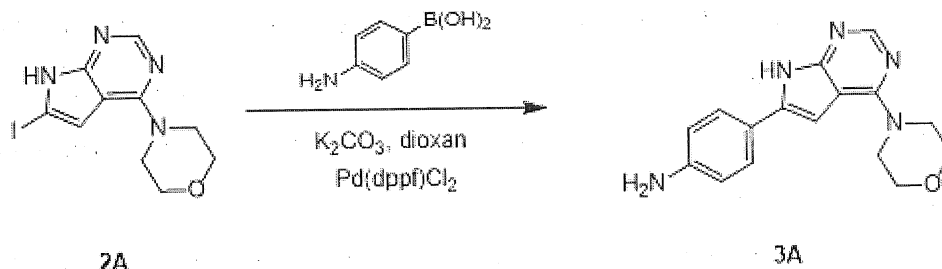


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 1A (40,0 g, 143,1 mmol, 1 đương lượng), morpholin (24,9 g, 286,2 mmol, 2 đương lượng) trong n-butanol (200,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong khí N_2 . TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,62$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được cô. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2A (40,0 g, 121,1 mmol, hiệu suất 84,6%) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

12,27 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,77 - 3,82 (m, 4H), 3,67 - 3,72 (m, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3A -



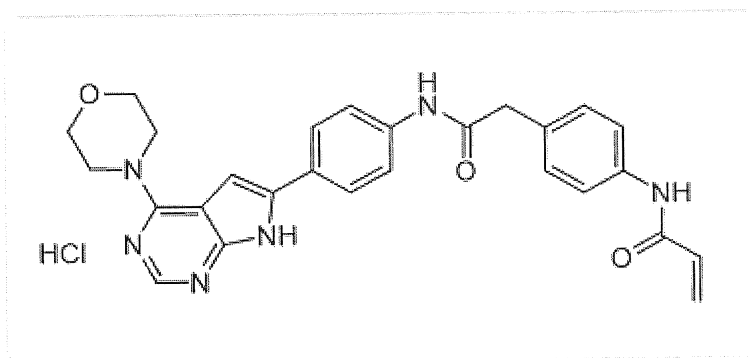
Dung dịch của hợp chất trung gian 2A (20,0 g, 60,5 mmol, 1 đương lượng), axit (4-aminophenyl)boronic (15,7 g, 90,8 mmol, 1,5 đương lượng, HCl), K_2CO_3 (50,2 g, 363,5 mmol, 6 đương lượng) trong dioxan (100,0 mL) và H_2O (25,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ $25^\circ C$ trong 0,5 giờ. Sau đó $Pd(dppf)Cl_2$ (4,43 g, 6,06 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 12 giờ. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,47$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dioxan. Cặn được pha loãng với H_2O (150,0 mL) và được chiết với EtOAc (300,0 mL x 5). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeOH (60,0 mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ $25^\circ C$. Tạo ra hợp chất trung gian 3A (8,50 g, 28,7 mmol, hiệu suất 47,5%) là chất rắn màu nâu

1H NMR : DMSO 400 MHz

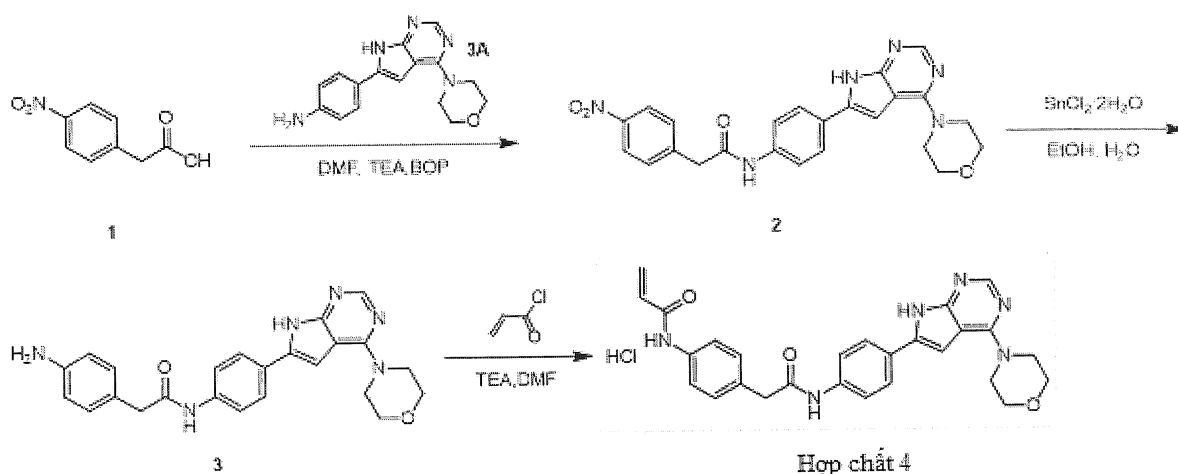
11,92 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (br d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,59 (br d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,83 (br d, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,74 (br d, $J = 4,6$ Hz, 4H)

Ví dụ 3

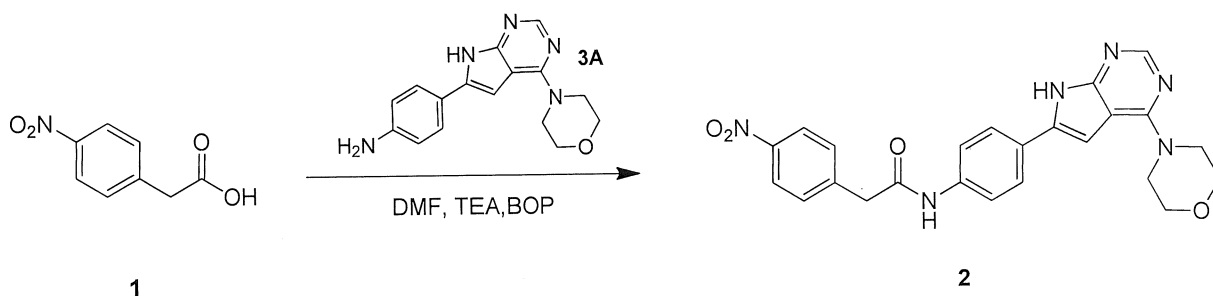
Tổng hợp hợp chất 4



Hợp chất 4



Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 -

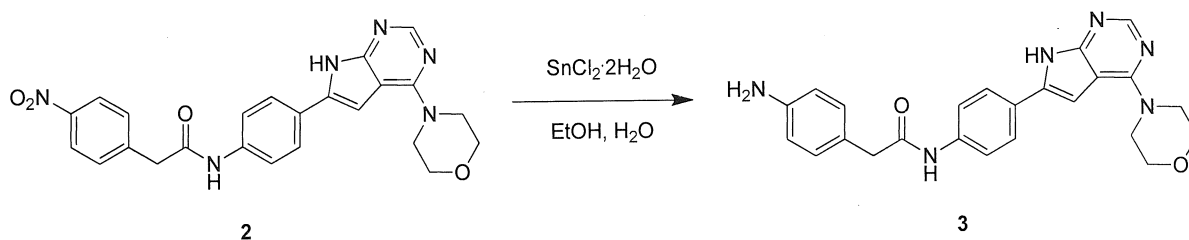


Bổ sung TEA (3,60 g, 35,5 mmol, 4,95 mL, 7 đương lượng) vào hợp chất trung gian 3A (1,50 g, 5,08 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 1 (920,0 mg, 5,08 mmol, 1 đương lượng), BOP (2,25 g, 5,08 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (30,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (2,80 g, thô) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : DMSO 400 MHz

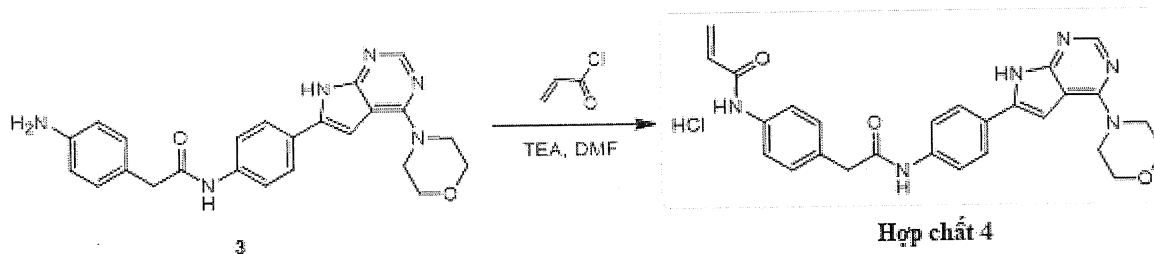
12,17 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 8,12 - 8,26 (m, 3H), 7,86 (br d, $J = 7,94$ Hz, 2H), 7,64 (br t, $J = 9,70$ Hz, 4H), 7,10 (br s, 1H), 3,86 (br s, 6H), 3,74 (br s, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 -



Bổ sung hợp chất trung gian 2 (1,00 g, 2,18 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (3,00 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,95 g, 13,0 mmol, 6 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 10,0 mL, 5,5 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (20,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 8. Sau đó hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 3 (0,52 g, 1,21 mmol, hiệu suất 55,6%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



Bổ sung TEA (236,1 mg, 2,33 mmol, 324,8 μL , 2 đương lượng) và prop-2-enoyl clorua (105,6 mg, 1,17 mmol, 95,1 μL , 1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (0,50 g, 1,17 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (30,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Luna C18 100*30 5 μ ; pha động: [nước(0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-32%, 11 phút). Tạo ra hợp chất 4 (53,0 mg, 101,7 μmol , hiệu suất 8,72%, độ tinh khiết 99,6%, HCl) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

Ví dụ 4

CN(C)C/C=C/C(=O)NC1=CC=C(C=C1)CC(=O)NC2=CC=C(C=C2)Nc3ccc(NC4=CC=C(C=C4)c5c[nH]c6c5n(c7ncnc7N4C8CCOCC8)C6)cc3

1

DMF, TEA, BOP

2

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
EtOH, H_2O

3

DMF, HATU, TEA

Hợp chất 5

Hợp chất 5

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 2 from compound 1 and compound 3A.

Compound 1 (4-nitrophenylacetic acid) reacts with compound 3A (4-amino-2-(4-morpholin-4-yl)-1H-benzotriazin-3-yl) in the presence of DMF, TEA, and BOP to form compound 2 (4-nitro-N-(4-(2-(4-morpholin-4-yl)-1H-benzotriazin-3-yl)phenyl)benzamide).

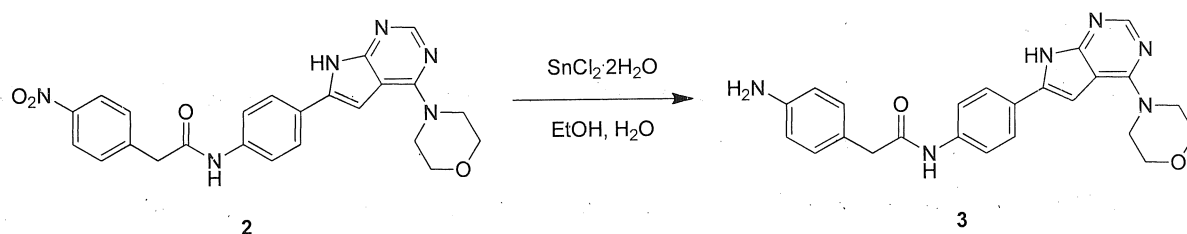
Reaction conditions: DMF, TEA, BOP.

Bổ sung TEA (3,60 g, 35,5 mmol, 4,95 mL, 7 đương lượng) vào hợp chất trung gian 3A (1,50 g, 5,08 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 1 (920,0 mg, 5,08 mmol, 1 đương lượng), BOP (2,25 g, 5,08 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (30,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (2,80 g, thô) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : DMSO 400 MHz

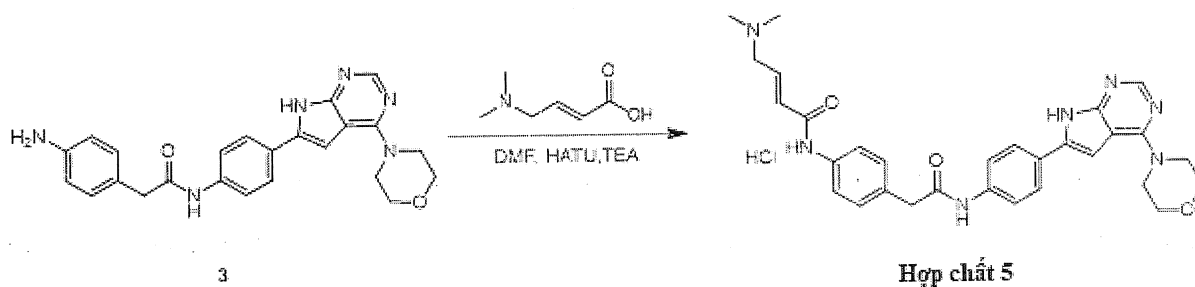
12,17 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 8,12 - 8,26 (m, 3H), 7,86 (br d, $J = 7,94$ Hz, 2H), 7,64 (br t, $J = 9,70$ Hz, 4H), 7,10 (br s, 1H), 3,86 (br s, 6H), 3,74 (br s, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 –



Bổ sung hợp chất trung gian 2 (1,00 g, 2,18 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (3,00 mL) vào dung dịch của SnCl₂·2HO (2,95 g, 13,0 mmol, 6 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 10,0 mL, 5,5 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H₂O (20,0 mL) và bổ sung NaHCO₃ nước để điều chỉnh pH = 8. Sau đó hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 3 (0,52 g, 1,21 mmol, hiệu suất 55,6%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5 -



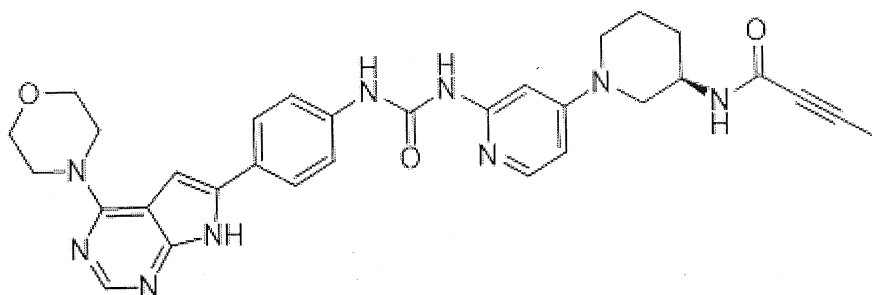
Bổ sung HATU (266,2 mg, 700,1 μmol , 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (0,20 g, 466,7 μmol , 1 đương lượng), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (77,3 mg, 466,7 μmol , 1 đương lượng, HCl), TEA (330,6 mg, 3,27 mmol, 454,7 μL , 7 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (30,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Luna C18 100*30 5 μ ; pha động: [nước(0,04% HCl)-ACN]; B%: 1%-25%, 11 phút). Tạo ra hợp chất 5 (31,0 mg, 53,1 μmol , hiệu suất 11,4%, độ tinh khiết 98,8%, HCl) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : DMSO 400 MHz

13,22 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 10,51 (d, $J = 19,85$ Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 6,73 - 6,85 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 15,21$ Hz, 1H), 3,99 - 4,04 (m, 4H), 3,89 - 3,94 (m, 2H), 3,79 - 3,85 (m, 5H), 3,65 (br s, 1H), 2,75 (d, $J = 4,63$ Hz, 6H)

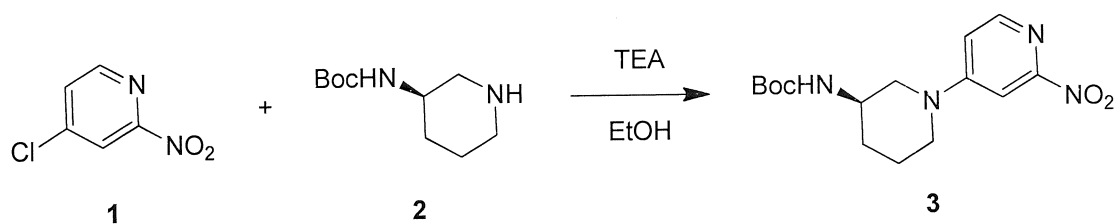
Ví dụ 5

Tổng hợp hợp chất 6



Hợp chất 6

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 -

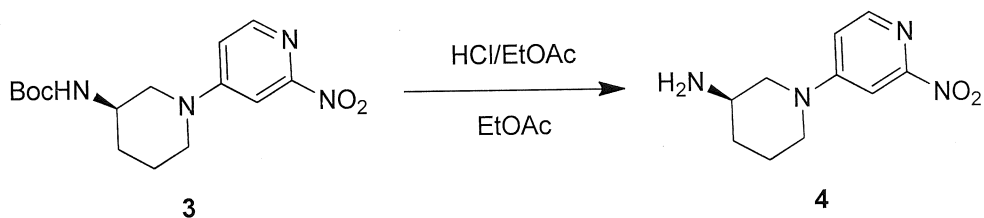


Bổ sung TEA (6,38 g, 63,0 mmol, 8,78 mL, 2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 1 (5,00 g, 31,5 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 2 (12,6 g, 63,0 mmol, 2 đương lượng) trong EtOH (30,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 8 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 3/1, R_f = 0,22) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H₂O (30,0 mL) và được chiết với EtOAc (30,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat = 50/1 đến 0/1). Tạo ra hợp chất trung gian 3 (8,00 g, 24,8 mmol, hiệu suất 78,6%) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : CDCl₃ 400 MHz

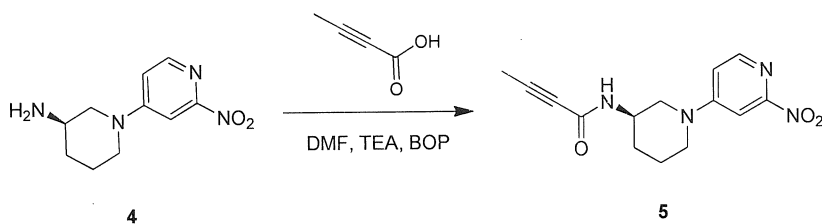
8,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (br d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,57 (br s, 1H), 3,86 (br d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,74 (m, 2H), 3,14 - 3,33 (m, 2H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,77 - 1,90 (m, 1H), 1,64 - 1,71 (m, 1H), 1,52 - 1,61 (m, 1H), 1,44 (br s, 9H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 4 -



Bổ sung HCl/EtOAc (4 M, 70,0 mL, 12,8 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (7,00 g, 21,71 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (25,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 3/1, R_f = 0,02) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 4 (4,00 g, 15,4 mmol, hiệu suất 71,2%, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5 -

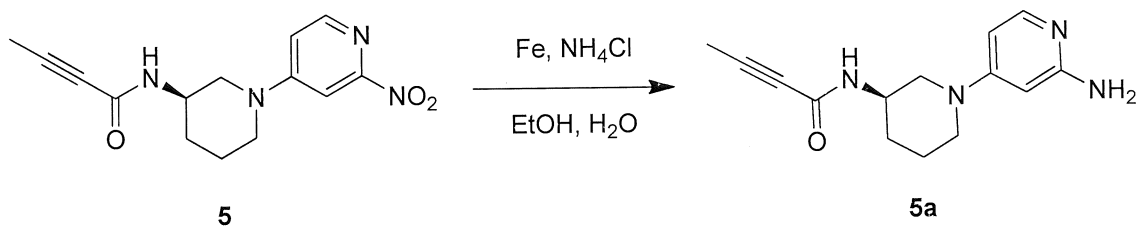


Bổ sung TEA (9,39 g, 92,7 mmol, 12,9 mL, 6 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 4 (4,00 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng, HCl), axit but-2-ynoic (1,30 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng) và BOP (6,84 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (20,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, R_f = 0,43) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (100,0 mL) và được chiết với EtOAc (60,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat = 50/1 đến 1/1). Tạo ra hợp chất trung gian 5 (3,50 g, 12,1 mmol, hiệu suất 78,5%) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,63 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 2H), 3,61 - 3,76 (m, 1H), 3,10 - 3,30 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 9,2, 13,0 Hz, 1H), 1,93 - 1,99 (m, 3H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 1,43 - 1,60 (m, 2H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5a -



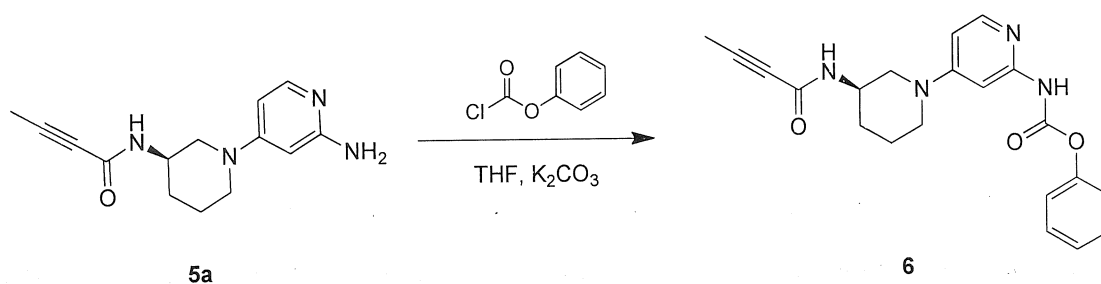
Bổ sung Fe (2,91 g, 52,0 mmol, 5 đương lượng) và NH_4Cl (2,78 g, 52,0 mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (3,00 g, 10,4 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (10,0 mL) và H_2O (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 10 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, R_f = 0,05) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được bazơ hóa đến pH = 8, được chiết với EtOAc (100,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất

giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 5a (2,00 g, 7,74 mmol, hiệu suất 74,4%) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

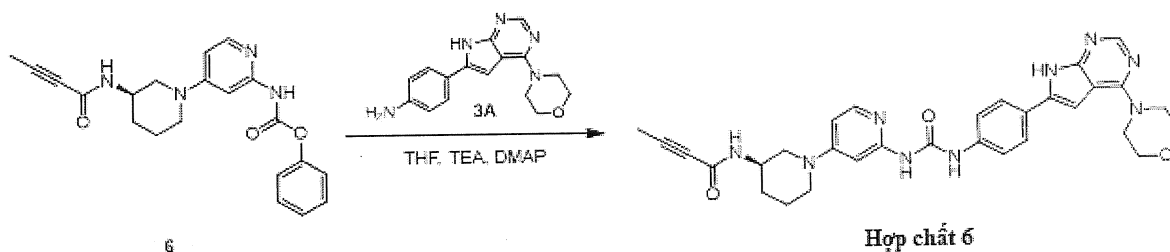
8,54 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 6,06 - 6,13 (m, 1H), 5,82 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 3H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,77 - 1,84 (m, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,39 - 1,51 (m, 2H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 6-



Bổ sung phenyl cacbonocloridat (106,0 mg, 677,1 μmol , 84,8 μL , 1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5a (0,20 g, 677,1 μmol , 1 đương lượng), K_2CO_3 (280,7 mg, 2,03 mmol, 3 đương lượng) trong THF (5,00 mL), sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng cho bước tiếp theo trong dung môi THF mà không cần xử lý. Tạo ra hợp chất trung gian 6 (281,0 mg, thô) trong dung môi THF màu nâu được sử dụng cho bước tiếp theo.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 6 -

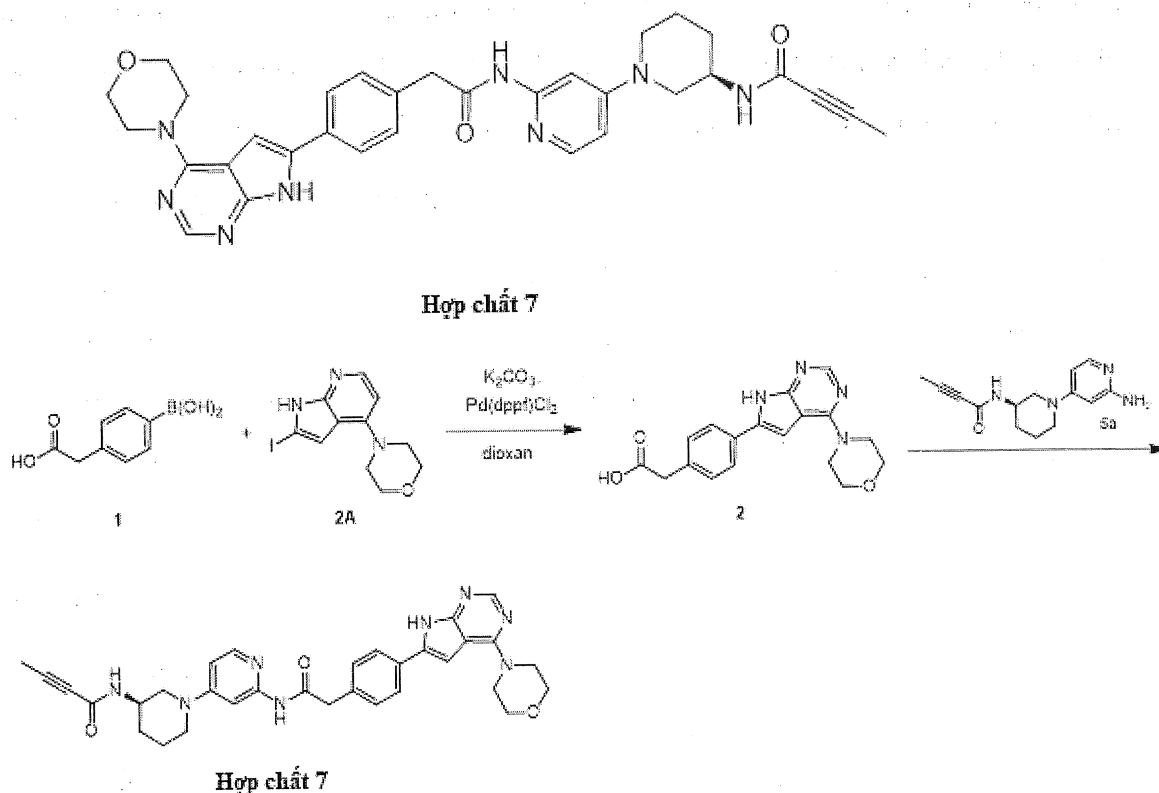


Bổ sung TEA (409,2 mg, 4,04 mmol, 562,8 μL , 6 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (0,28 g, 673,9 μmol , 1 đương lượng), hợp chất trung gian 3A (156,6 mg, 606,5 μmol , 0,9 đương lượng), DMAP (8,23 mg, 67,4 μmol , 0,1 đương lượng) trong THF (1,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 10 giờ. LCMS

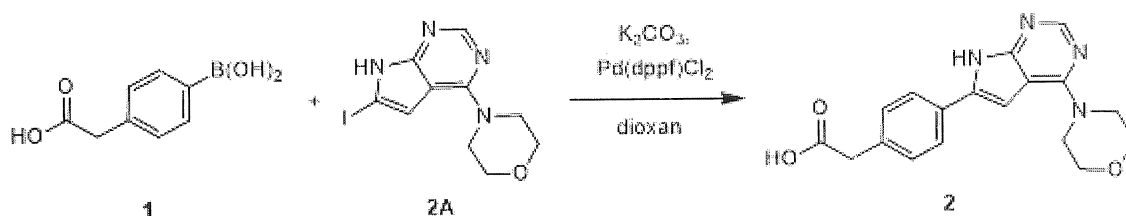
¹H NMR : DMSO 400 MHz

13,32 (br s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 10,33 (br s, 1H), 8,70 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (br d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,84 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,56 (br d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 4,02 (br s, 4H), 3,80 (br s, 4H), 3,74 - 3,76 (m, 3H), 3,13 - 3,31 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,83 (br s, 2H), 1,46 - 1,62 (m, 2H)

Tổng hợp hợp chất 7



Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 -

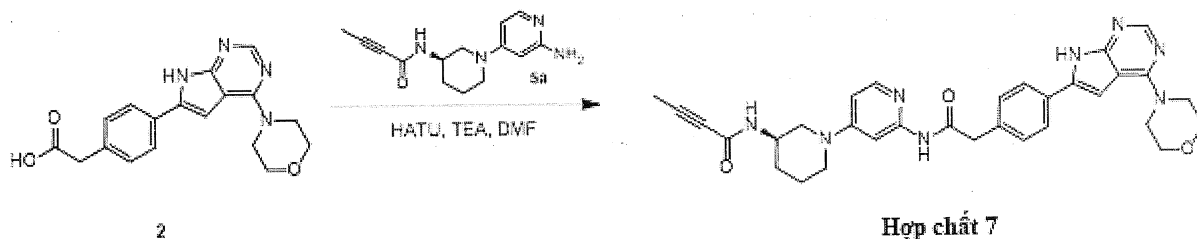


Bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (443,2 mg, 605,8 μmol , 0,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 2A (2,00 g, 6,06 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 1 (1,64 g, 9,09 mmol, 1,5 đương lượng), K_2CO_3 (5,02 g, 36,3 mmol, 6 đương lượng) trong dioxan (12,0 mL) và H_2O (3,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,05$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được pha loãng với H_2O (20,0 mL), và được chiết với EtOAc (30,0 mL x 3). Pha nước được axit hoá bằng HCl (0,50 M, 20,0 mL). Kết tủa được lọc và được cô trong chân không. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (1,10 g, 3,25 mmol, hiệu suất 53,6%) là chất rắn màu nâu.

$^1\text{H NMR}$: DMSO 400 MHz

12,98 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (br d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 3,99 (br s, 4H), 3,82 (br s, 4H), 3,63 (br s, 2H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 7-



Bổ sung HATU (233,7 mg, 614,7 μmol , 1,04 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 2 (0,20 g, 591,0 μmol , 1 đương lượng), hợp chất trung gian 5a (158,8 mg, 614,7 μmol , 1,04 đương lượng), TEA (119,6 mg, 1,18 mmol, 164,5 μL , 2 đương lượng) trong DMF (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (20,0 mL), được lọc và dịch lọc được rửa bằng H_2O (10,0 mL x 3) và nước muối (20,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC

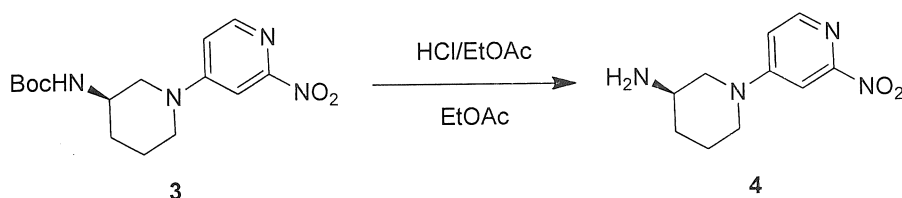
¹H NMR : DMSO 400 MHz

13,46 (br s, 1H), 13,09 (br s, 1H), 12,55 - 12,94 (m, 1H), 8,75 (br d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 7,10 - 6,82 (m, 2H), 4,04 - 4,09 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,81 - 3,86 (m, 5H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 3,15 - 3,34 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,86 (br s, 2H), 1,48 - 1,65 (m, 2H)

¹H NMR : CDCl₃ 400 MHz

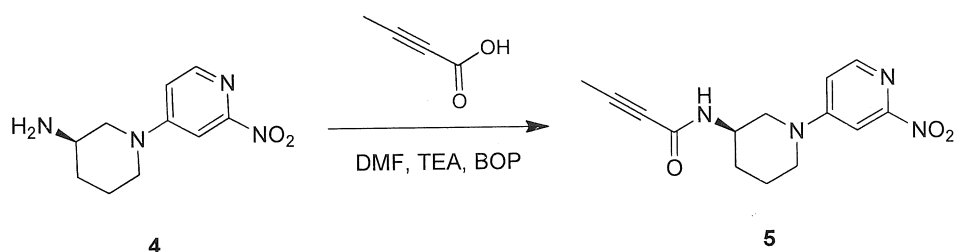
8,20 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (br d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,57 (br s, 1H), 3,86 (br d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,57 - 3,74 (m, 2H), 3,14 - 3,33 (m, 2H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,77 - 1,90 (m, 1H), 1,64 - 1,71 (m, 1H), 1,52 - 1,61 (m, 1H), 1,44 (br s, 9H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 4 -



Bổ sung HCl/EtOAc (4 M, 70,0 mL, 12,8 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (7,00 g, 21,71 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (25,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 3/1, R_f = 0,02) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 4 (4,00 g, 15,4 mmol, hiệu suất 71,2%, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5 -

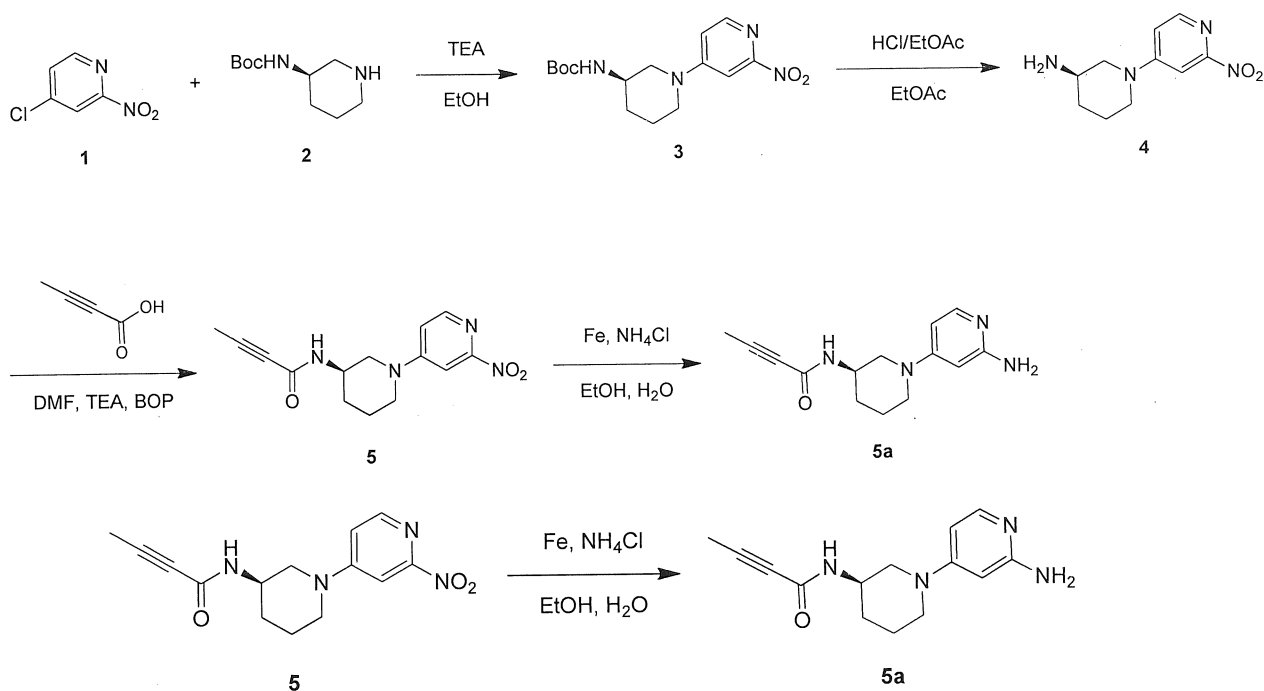


Bổ sung TEA (9,39 g, 92,7 mmol, 12,9 mL, 6 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 4 (4,00 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng, HCl), axit but-2-ynoic (1,30 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng) và BOP (6,84 g, 15,4 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (20,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, R_f = 0,43) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (100,0 mL) và được chiết với EtOAc (60 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat = 50/1 đến 1/1). Tạo ra hợp chất trung gian 5 (3,50 g, 12,1 mmol, hiệu suất 78,5%) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,63 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,6, 6,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 2H), 3,61 - 3,76 (m, 1H), 3,10 - 3,30 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 9,2, 13,0 Hz, 1H), 1,93 - 1,99 (m, 3H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 1,43 - 1,60 (m, 2H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5a –



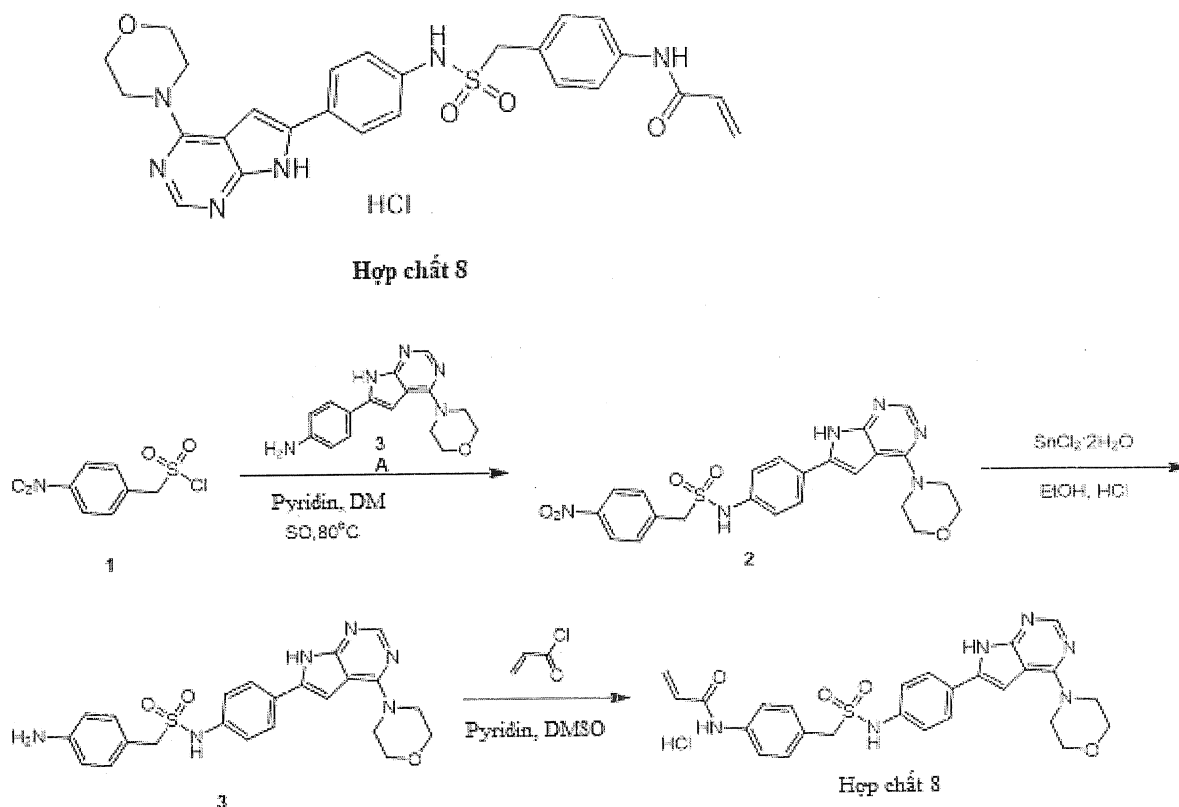
Bổ sung Fe (2,91 g, 52,0 mmol, 5 đương lượng) và NH₄Cl (2,78 g, 52,0 mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (3,00 g, 10,4 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (10,0 mL) và H₂O (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 10 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 0/1, R_f = 0,05) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được bazơ hóa đến pH = 8, được chiết với EtOAc (100,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 5a (2,00 g, 7,74 mmol, hiệu suất 74,4%) là chất rắn màu nâu.

¹H NMR : DMSO 400 MHz

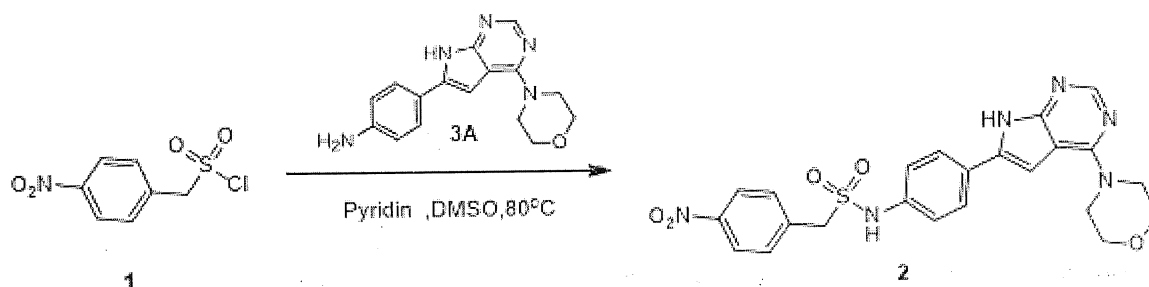
8,54 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 6,06 - 6,13 (m, 1H), 5,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,53 - 3,67 (m, 3H), 2,72 - 2,81 (m, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,77 - 1,84 (m, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,39 - 1,51 (m, 2H)

Ví dụ 7

Tổng hợp hợp chất 8

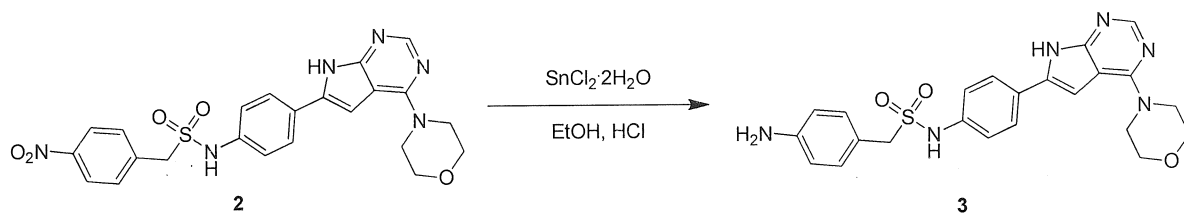


Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 -



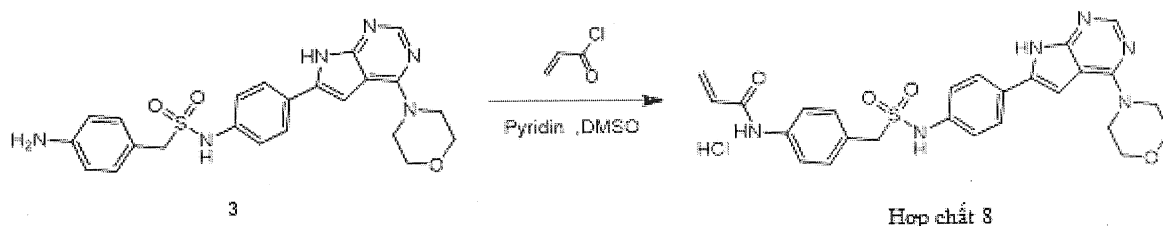
Bổ sung hợp chất trung gian 1 (2,39 g, 10,1 mmol, 2 đương lượng), pyridin (803,4 mg, 10,1 mmol, 819,8 uL, 2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3A (1,50 g, 5,08 mmol, 1 đương lượng) trong DMSO (15,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. LC-MS cho thấy nguyên liệu ban đầu được duy trì. Một đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và hợp chất trung gian mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp được rót vào H₂O (50,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (2,50 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 -



Bổ sung hợp chất trung gian 2 (1,50 g, 3,03 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (5,00 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,48 g, 24,2 mmol, 8 đương lượng) trong HCl (1,20 M, 13,9 mL, 5,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (40,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 8. Sau đó hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 3 (1,50 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 8 -



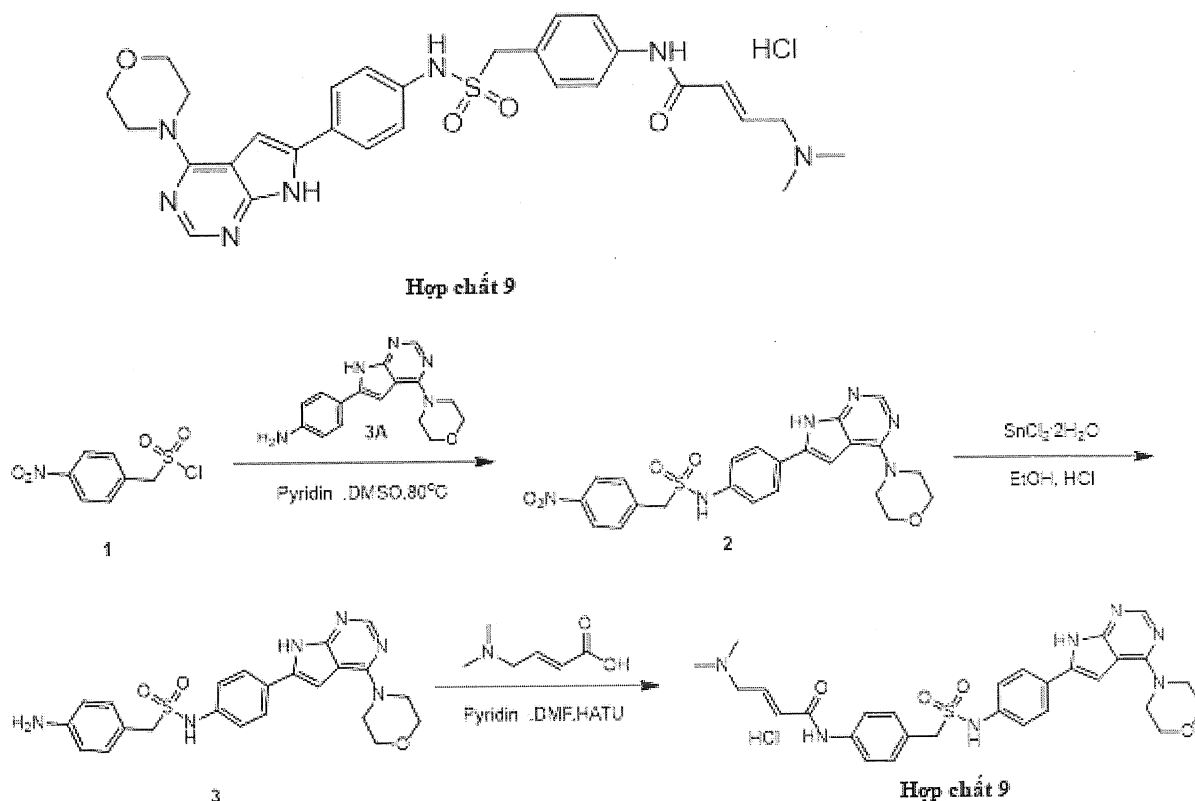
Bổ sung pyridin (170,2 mg, 2,15 mmol, 173,7 μL , 2 đương lượng) và prop-2-enoyl clorua (97,4 mg, 1,08 mmol, 87,7 μL , 1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (0,50 g, 1,08 mmol, 1 đương lượng) trong DMSO (10,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (50,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; pha động: [nước(0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%-35%, 10 phút). Tạo ra hợp chất trung gian 8 (36,0 mg, 64,3 μmol , hiệu suất 5,98%, độ tinh khiết 99,2%, HCl) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO 400MHz

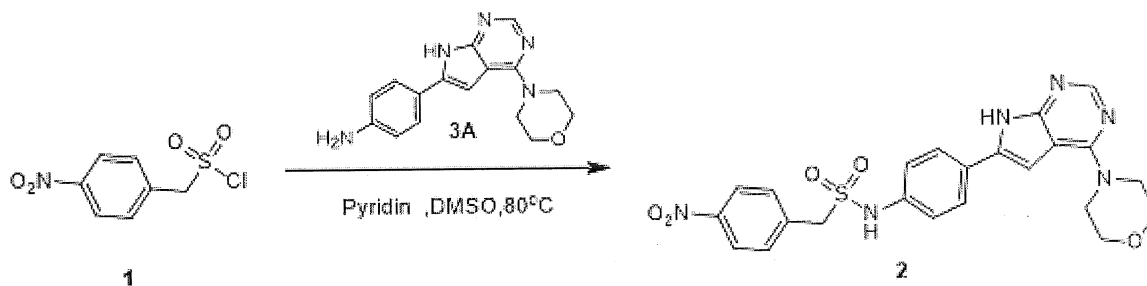
12,83 - 12,97 (m, 1H), 12,83 - 12,97 (m, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,21 (dd, $J = 16,87, 8,71$ Hz, 4H), 6,38 - 6,47 (m, 1H), 6,23 (dd, $J = 17,09, 1,87$ Hz, 1H), 5,71 - 5,77 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,91 - 3,98 (m, 4H), 3,76 - 3,83 (m, 4H)

Ví dụ 8

Tổng hợp hợp chất 9

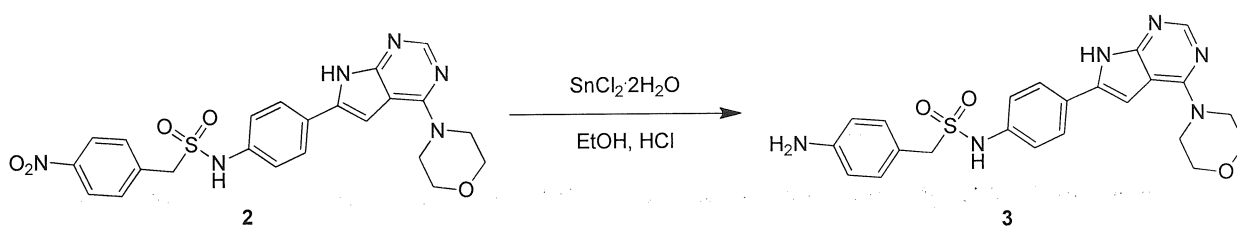


Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 -



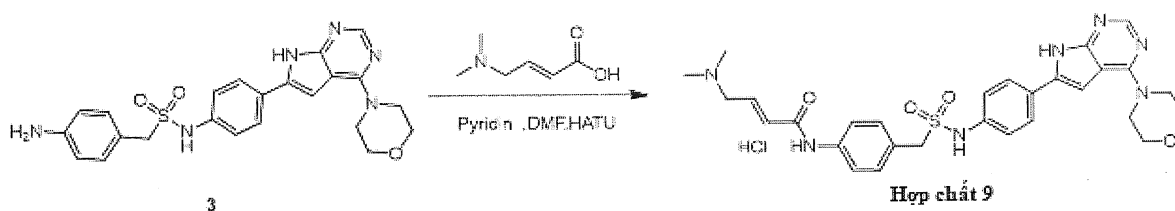
Bổ sung hợp chất trung gian 1 (2,39 g, 10,1 mmol, 2 đương lượng), pyridin (803,4 mg, 10,1 mmol, 819,8 uL, 2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3A (1,50 g, 5,08 mmol, 1 đương lượng) trong DMSO (15,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. LC-MS cho thấy nguyên liệu ban đầu được duy trì. Một đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và hợp chất trung gian mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp được rót vào H₂O (50,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (2,50 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 -



Bổ sung hợp chất trung gian 2 (1,50 g, 3,03 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (5,00 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,48 g, 24,2 mmol, 8 đương lượng) trong HCl (1,20 M, 13,9 mL, 5,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (40,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 8. Sau đó hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 3 (1,50 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 9 -



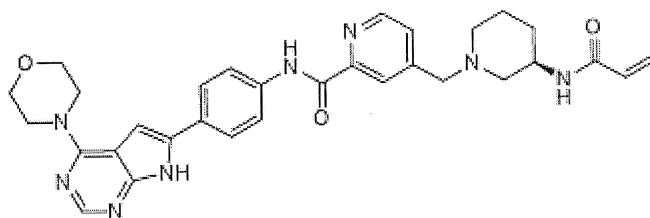
Bổ sung HATU (613,8 mg, 1,61 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (0,50 g, 1,08 mmol, 1 đương lượng), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (178,2 mg, 1,08 mmol, 1 đương lượng, HCl), pyridin (595,9 mg, 7,53 mmol, 608,1 μL , 7 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 10 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (50,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; pha động: [nước(0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-30%, 10 phút) và (cột: Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; pha động: [nước(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 10 phút). Tạo ra hợp chất 9 (16,0 mg, 27,2 μmol , hiệu suất 2,53%, độ tinh khiết 97,9%) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR : DMSO 400MHz

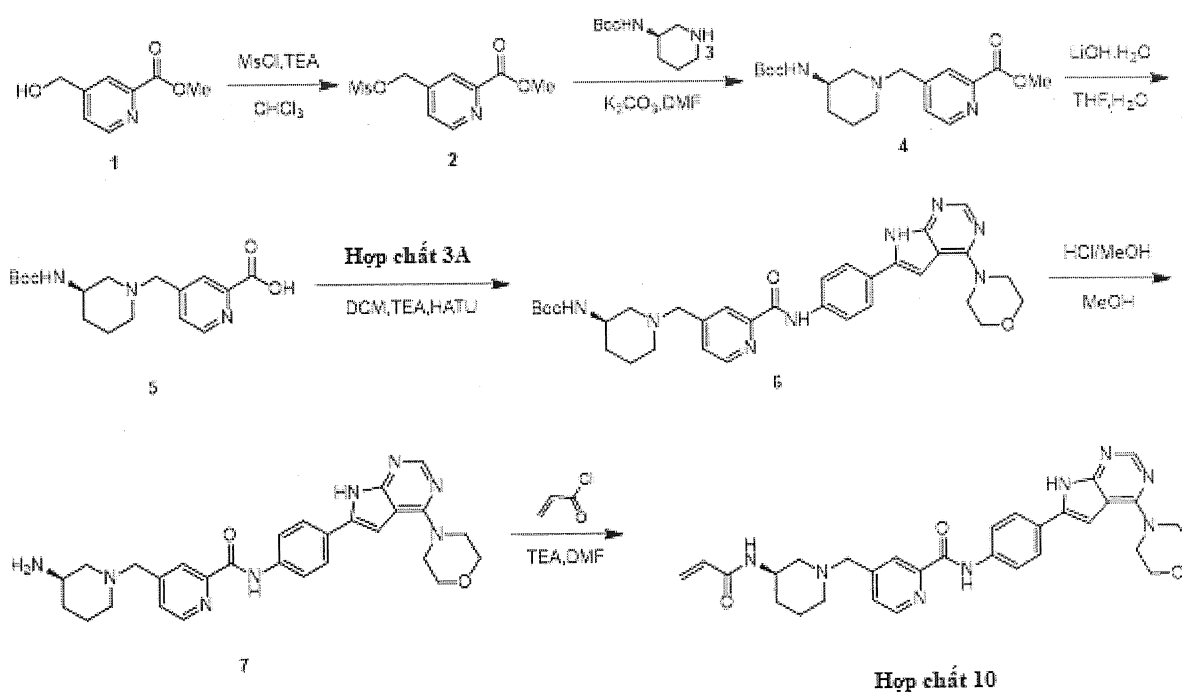
12,20 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,60$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 9,26$ Hz, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,68 - 6,77 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 15,44$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,87 (br d, $J = 4,63$ Hz, 4H), 3,75 (br d, $J = 4,41$ Hz, 4H), 3,04 (br d, $J = 5,07$ Hz, 2H), 2,16 (s, 6H)

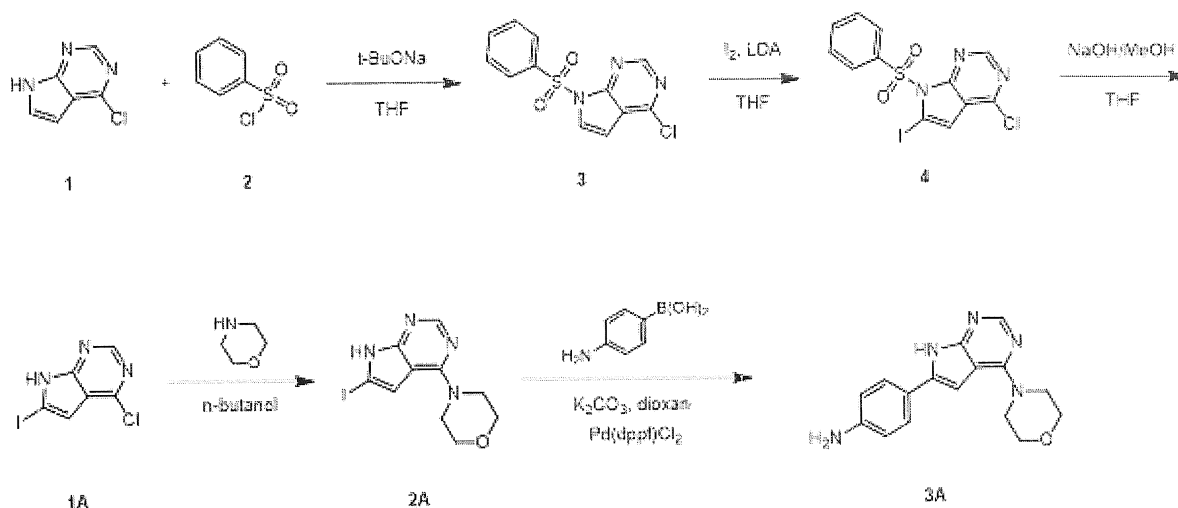
Ví dụ 9

Tổng hợp hợp chất 10

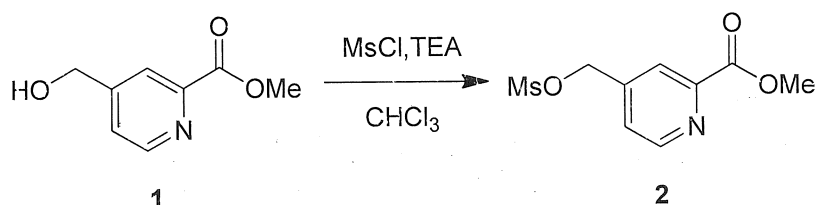


Hợp chất 10





Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 –

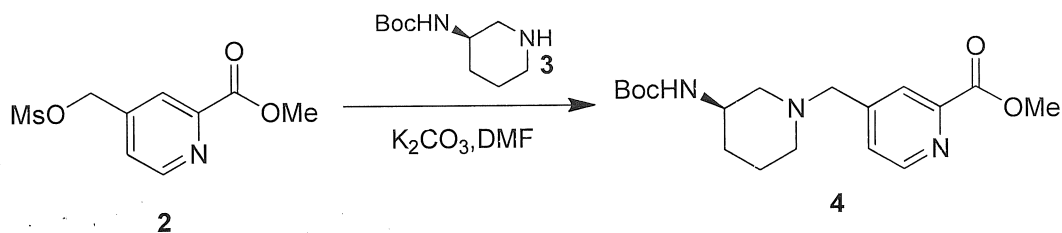


Bổ sung TEA (2,74 g, 27,1 mmol, 3,77 mL, 1,51 đương lượng) và metansulfonyl clorua (2,32 g, 20,2 mmol, 1,57 mL, 1,13 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian 1 (3,00 g, 17,9 mmol, 1 đương lượng) trong CHCl_3 (20,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,62$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O đá (40,0 mL) và được chiết với DCM (30,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50,0 mL) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (3,63 g, thô) là chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 _400MHz

8,80 (d, $J = 4,85$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 0,66$ Hz, 1H), 7,53 (dt, $J = 4,91, 0,85$ Hz, 1H), 5,27 - 5,34 (m, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 3H), 3,11 (s, 3H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 4 -

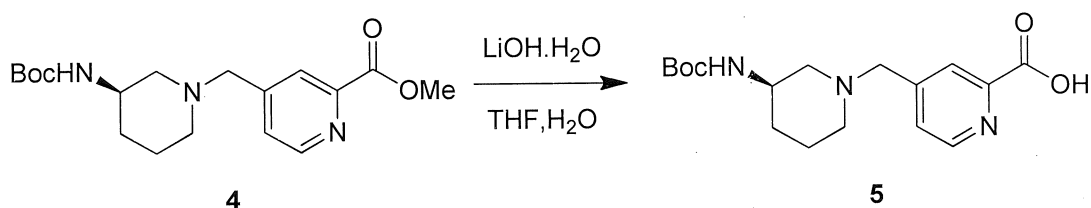


Hỗn hợp của hợp chất trung gian 2 (2,50 g, 10,1 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 3 (4,08 g, 20,3 mmol, 2 đương lượng), K_2CO_3 (7,04 g, 50,9 mmol, 5 đương lượng) trong DMF (25,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $120^\circ C$ trong 5 giờ trong khí N_2 . TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,55$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (70,0 mL) và được chiết với DCM (40,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (100,0 mL) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất trung gian 4 (1,85 g, 5,29 mmol, hiệu suất 51,9%) là chất rắn màu vàng.

1H NMR: $CDCl_3$ 400MHz

8,68 (d, $J = 5,07$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,61 (br d, $J = 8,82$ Hz, 1H), 2,20 - 2,43 (m, 3H), 1,69 (br s, 2H), 1,52 - 1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 5 -

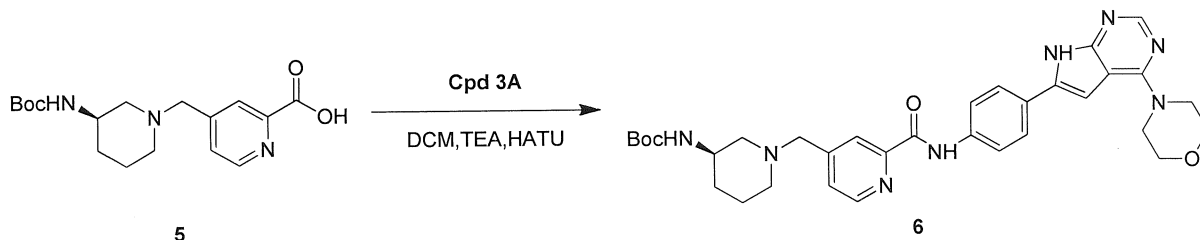


Bổ sung $LiOH \cdot H_2O$ (540,3 mg, 12,8 mmol, 3 đương lượng) trong H_2O (7,00 mL) vào dung dịch của hợp chất trung gian 4 (1,50 g, 4,29 mmol, 1 đương lượng) trong THF (7,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $25^\circ C$ trong 3 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (20,0 mL) và được chiết với DCM (10,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 5 (1,20 g, thô) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO $_400\text{MHz}$

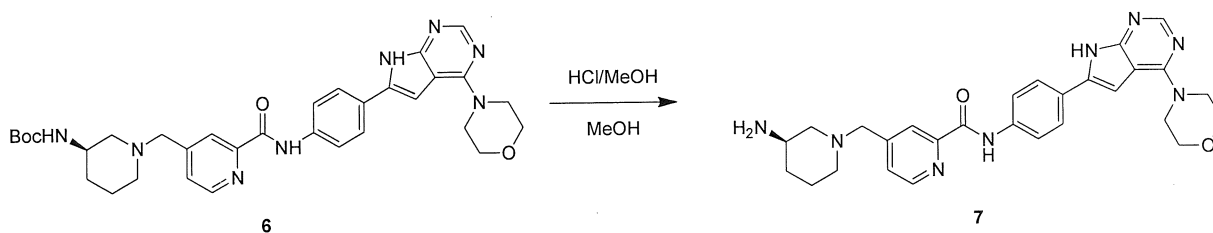
8,47 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 1H), 6,71 (br d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 3,48 (br d, $J = 13,01$ Hz, 3H), 2,65 - 2,78 (m, 1H), 1,74 - 1,87 (m, 2H), 1,68 (br d, $J = 7,94$ Hz, 2H), 1,58 (br d, $J = 11,91$ Hz, 1H), 1,37 (br d, $J = 7,06$ Hz, 3H), 1,35 (s, 9H).

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 6 -



Bổ sung HATU (1,36 g, 3,58 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 5 (0,80 g, 2,39 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 3A (704,4 mg, 2,39 mmol, 1 đương lượng), TEA (1,69 g, 16,7 mmol, 2,32 mL, 7 đương lượng) trong DCM (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (40,0 mL) và được chiết với DCM (20,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50,0 mL) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 6 (0,60 g, thô) là chất rắn màu vàng.

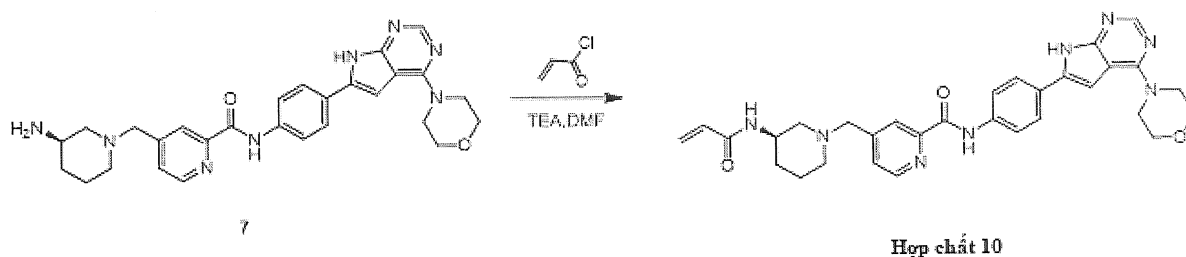
Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 7 -



Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 5,00 mL, 24,51 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (0,50 g, 816,0 μmol , 1 đương lượng) trong MeOH (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 7 (0,50 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO $_400\text{MHz}$

Quy trình chung để điều chế hợp chất 10 -



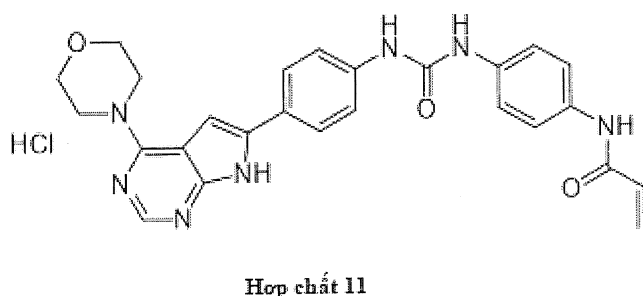
Bổ sung TEA (645,0 mg, 6,37 mmol, 887,2 uL, 7 đương lượng) và prop-2-enoyl clorua (82,4 mg, 910,6 umol, 74,2 uL, 1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (0,50 g, 910,6 umol, 1 đương lượng, HCl) trong DMF (10,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (50,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột : Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; pha động : [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 10%-30%, 10 phút) và (cột : Xtimate C18 150*25mm*5um; pha động : [nước(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 phút). Tạo ra hợp chất trung gian 10 (20,0 mg, 35,0 umol, hiệu suất 3,85%, độ tinh khiết 99,3%) là chất rắn màu vàng.

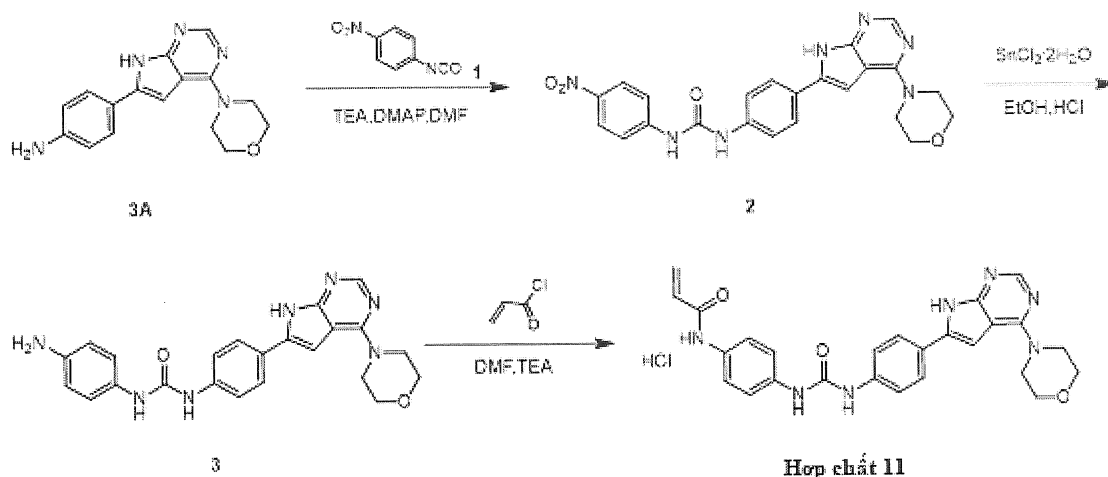
¹H NMR : DMSO -400MHz

12,20 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,01 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 3H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 4,16 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,17 - 6,27 (m, 1H), 6,01 - 6,09 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,15, 2,20 Hz, 1H), 3,86 - 3,92 (m, 4H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 3,72 - 3,79 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,79 (br d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 2,65 (br d, *J* = 11,98 Hz, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 1H), 1,91 (br t, *J* = 9,90 Hz, 1H), 1,63 - 1,83 (m, 2H), 1,46 - 1,62 (m, 1H), 1,12 - 1,32 (m, 1H).

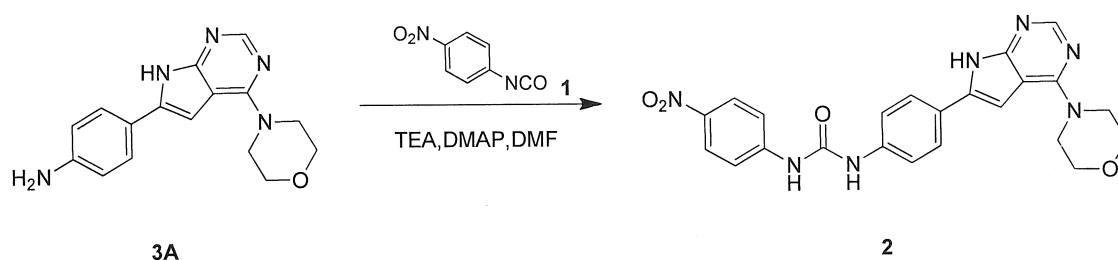
Ví dụ 10

Tổng hợp hợp chất 11





Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 2 -

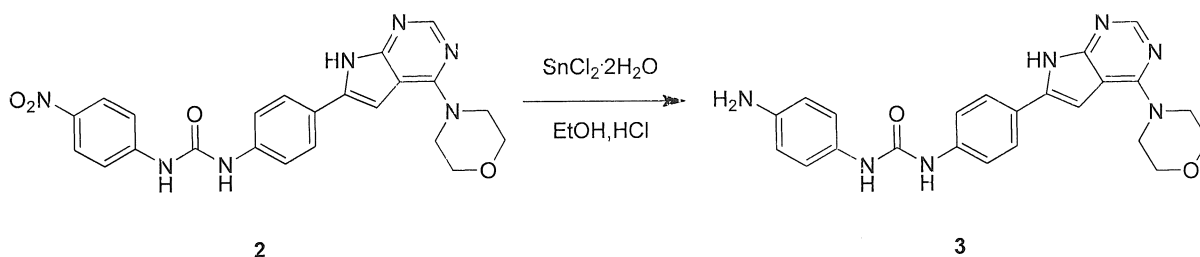


Bổ sung DMAP (104,2 mg, 853,0 μmol , 0,2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 1 (0,70 g, 4,27 mmol, 1 đương lượng), hợp chất trung gian 3A (1,32 g, 4,48 mmol, 1,05 đương lượng) và TEA (517,9 mg, 5,12 mmol, 712,4 μL , 1,2 đương lượng) trong DMF (7,00 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (30,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 2 (2,10 g, thô) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : DMSO 400MHz

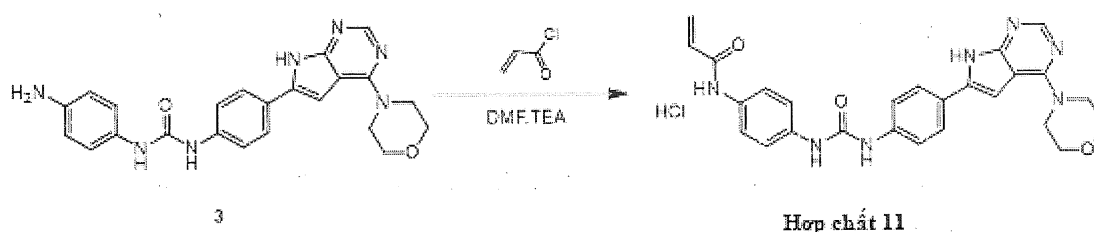
12,18 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,13 - 8,23 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (br d, $J = 8,38$ Hz, 2H), 7,71 (br d, $J = 8,82$ Hz, 2H), 7,54 (br d, $J = 8,38$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,68 - 3,92 (m, 8H), 2,69 - 2,91 (m, 5H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất trung gian 3 -



Bổ sung hợp chất trung gian 2 (1,00 g, 2,18 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (5,00 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,95 g, 13,0 mmol, 6 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 9,98 mL, 5,5 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (30,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 8. Sau đó hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất trung gian 3 (1,00 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 11 -



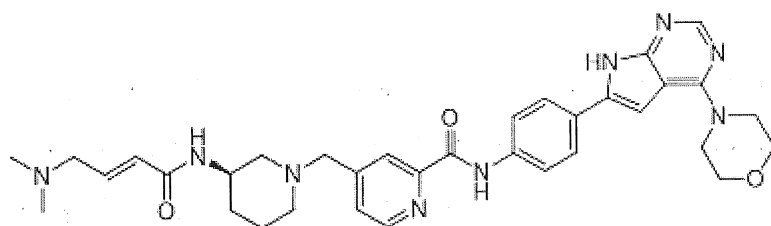
Bổ sung TEA (235,6 mg, 2,33 mmol, 324,0 uL, 2 đương lượng) và prop-2-enoyl clorua (105,7 mg, 1,16 mmol, 94,9 uL, 1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 3 (0,50 g, 1,16 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (5,00 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (30,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Luna C18 100*30 5u; pha động: [nước(0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 11 phút). Tạo ra hợp chất 11 (30,0 mg, 56,0 umol, hiệu suất 4,81%, độ tinh khiết 97,0%, HCl) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : DMSO 400MHz

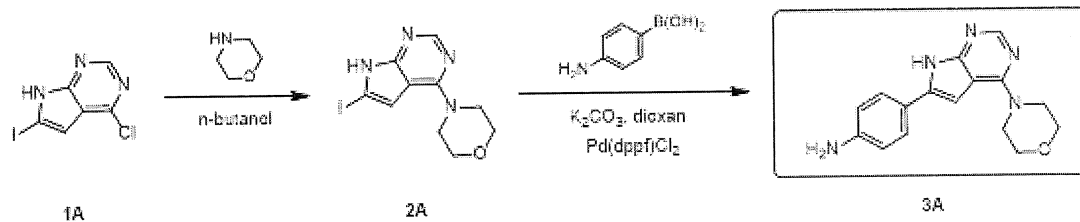
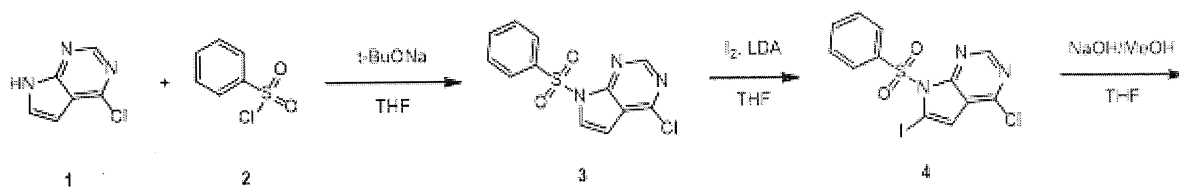
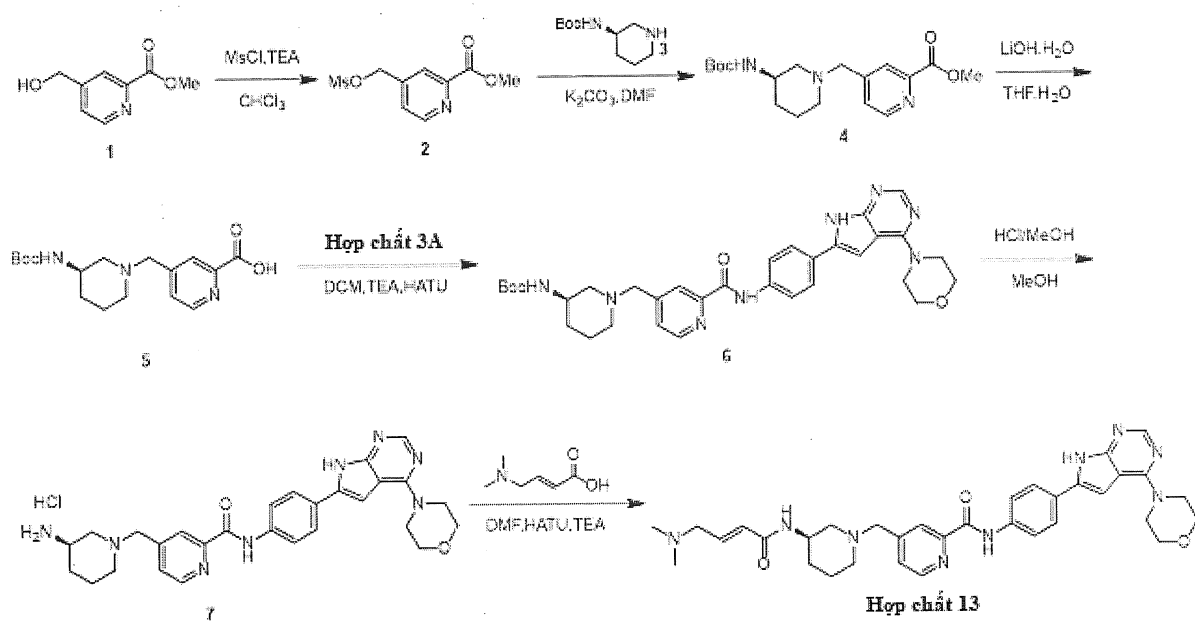
12,99 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,31 - 8,41 (m, 1H), 7,83 - 7,93 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 13,27, 8,86$ Hz, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 1H), 6,37 - 6,49 (m, 1H), 6,18 - 6,28 (m, 1H), 5,67 - 5,79 (m, 1H), 3,98 (br d, $J = 4,65$ Hz, 4H), 3,79 - 3,86 (m, 4H)

Ví dụ 11

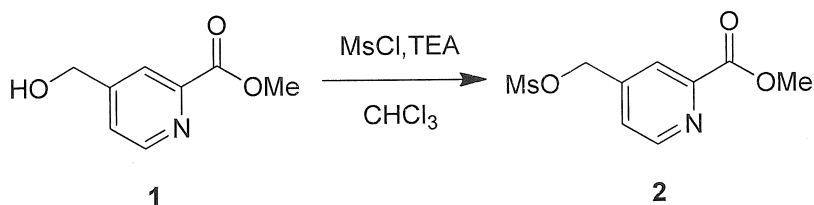
Tổng hợp hợp chất 13



Hợp chất 13



Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -

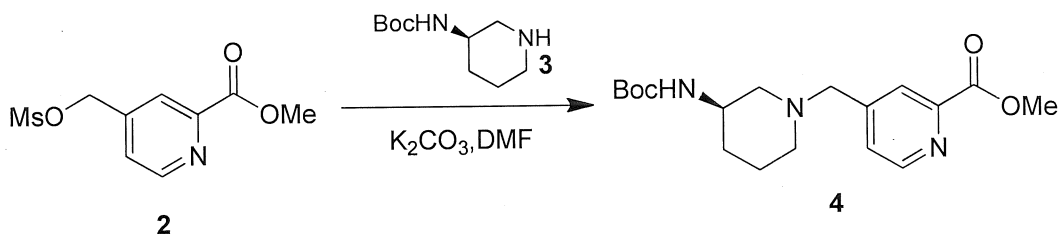


Bổ sung TEA (21,0 g, 207,7 mmol, 28,9 mL, 1,51 đương lượng) và metansulfonyl clorua (17,8 g, 155,4 mmol, 12,0 mL, 1,13 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 1 (23,0 g, 137,5 mmol, 1 đương lượng) trong CHCl₃ (200,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,62) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O đá (400,0 mL) và được chiết với DCM (200,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (500,0 mL) được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2 (33,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : (400MHz, CDCl₃)

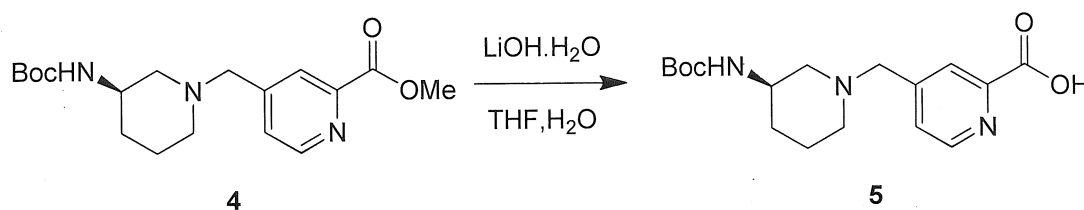
δ 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00-4,04 (m, 3H), 3,10 ppm (s, 3H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



Vào dung dịch của hợp chất 2 (33,0 g, 134,5 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 3 (53,9 g, 269,1 mmol, 2 đương lượng), K₂CO₃ (92,9 g, 672,7 mmol, 5 đương lượng) trong DMF (300,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N₂ 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ trong khí N₂. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,55) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (500,0 mL) và được chiết với DCM (300,0 mL x 3). Sau đó, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (1,00 L) được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất 4 (43,0 g, 123,0 mmol, hiệu suất 91,4%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5 -

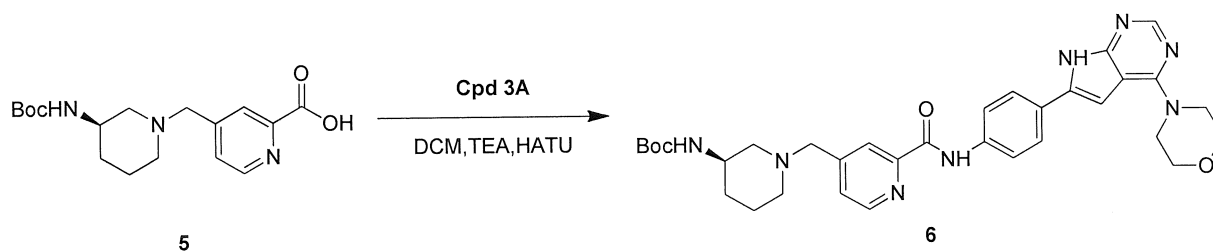


Bổ sung LiOH.H₂O (15,4 g, 369,1 mmol, 3 đương lượng) trong H₂O (200,0 mL) vào dung dịch của hợp chất 4 (43,0 g, 123,0 mmol, 1 đương lượng) trong THF (200,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (100,0 mL) và được chiết với DCM : MeOH = 10 : 1 (100,0 mL x 7). Sau đó pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 5 (33,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : (400MHz, DMSO)

δ 8,37 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,74 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,46-3,61 (m, 2H), 3,40 (br s, 1H), 2,74 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,59 (br d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,70 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,04-1,19 ppm (m, 1H)

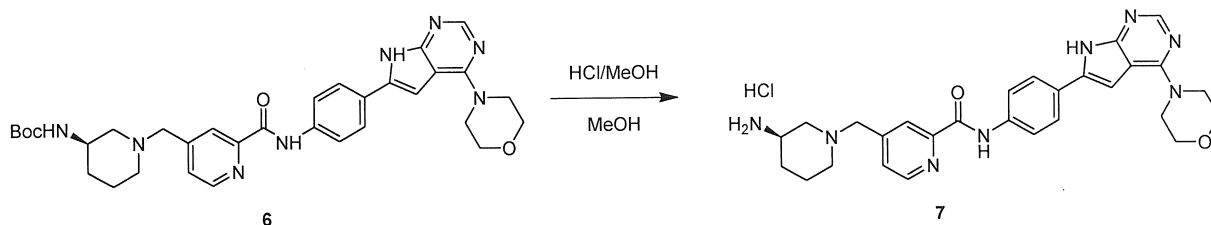
Quy trình chung để điều chế hợp chất 6 -



Bổ sung T₃P (17,7 g, 27,9 mmol, 16,6 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (5,50 g, 18,6 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 3A (9,99 g, 29,8 mmol, 1,6 đương lượng), DIEA (6,02 g, 46,5 mmol, 8,11 mL, 2,5 đương lượng) trong DCM (100,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,51) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (150,0 mL) và được chiết với DCM (100,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (500,0 mL x 3) được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (500,0 mL x

3) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (150,0 mL) ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 5 (4,00g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 7 -

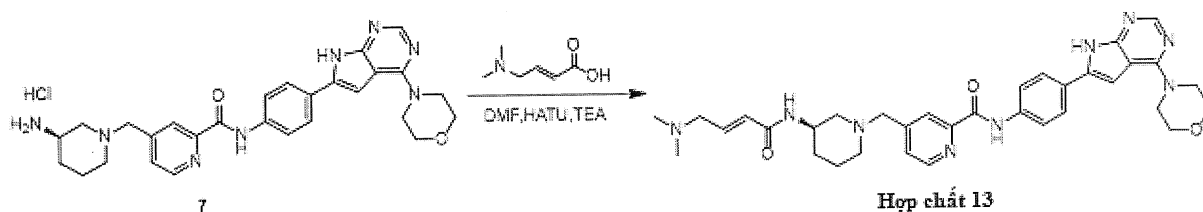


Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 133,3 mL, 40,8 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (8,00 g, 13,0 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (50,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột : Phenomenex luna C18 250 * 50mm * 15um; pha động : [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 1%-25%, 20 phút). Tạo ra hợp chất 7 (7,00 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

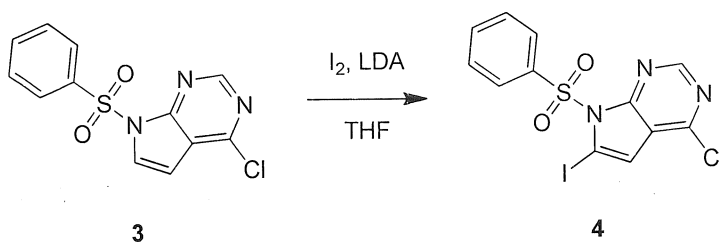
^1H NMR : (400MHz, DMSO)

δ 13,07 (br s, 1H), 12,05 (br s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,86 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,41 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,02-8,10 (m, 3H), 7,95-8,01 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,00 (br d, $J = 4,4$ Hz, 6H), 3,83 (br d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 3,33-3,69 (m, 2H), 2,83-3,13 (m, 2H), 1,84-2,15 (m, 3H), 1,53 (br s, 1H), 1,15-1,29 ppm (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 13 -



Bổ sung T3P (4,64 g, 14,5 mmol, 4,33 mL, 2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 7 (4,00 g, 7,29 mmol, 1 đương lượng, HCl), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (1,21 g, 7,29 mmol, 1 đương lượng, HCl), DIEA (2,82 g, 21,8 mmol, 3,81 mL, 3 đương lượng) trong DCM (50,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS : (ET22820-211-P1A1) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng

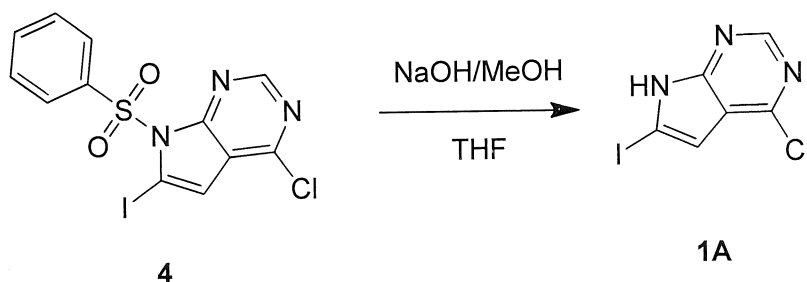


Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 127,6 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất 3 (50,0 g, 170,2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (300,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Sau đó I_2 (56,1 g, 221,2 mmol, 44,5 mL, 1,3 đương lượng) trong THF (100,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 1/1, $R_f = 0,71$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. HCl (1M, 200,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau đó hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ THF. Cặn được pha loãng với H_2O (100,0 mL), được chiết với EtOAc (300,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (200,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 4 (50,0 g, 119,1 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,75 - 8,79 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,38 (s, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 1A-



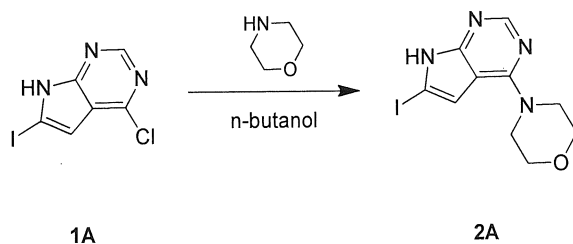
Bổ sung NaOH/MeOH (5 M, 237,8 mL, 7,13 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 4 (70,0 g, 166,8 mmol, 1 đương lượng) trong THF (400,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 0/1, $R_f = 0,62$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Cặn được pha loãng với NH_4Cl (chứa nước, 500,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền

bằng MeCN (50,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 1A (40,0 g, 143,1 mmol, hiệu suất 85,8%) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

13,14 (br s, 1H), 8,47 - 8,59 (m, 1H), 6,89 (s, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 2A-

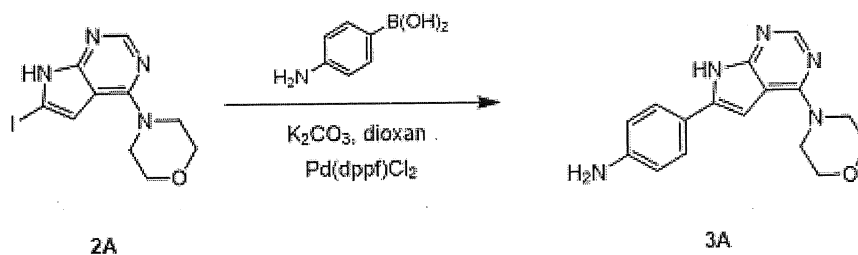


Hỗn hợp của hợp chất 1A (40,0 g, 143,1 mmol, 1 đương lượng), morpholin (24,9 g, 286,2 mmol, 2 đương lượng) trong n-butanol (200,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong khí N_2 . TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, R_f = 0,62) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được cô. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2A (40,0 g, 121,1 mmol, hiệu suất 84,6%) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

12,27 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,77 - 3,82 (m, 4H), 3,67 - 3,72 (m, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3A -



Dung dịch của hợp chất 2A (20,0 g, 60,5 mmol, 1 đương lượng), axit (4-aminophenyl)boronic (15,7 g, 90,8 mmol, 1,5 đương lượng, HCl), K_2CO_3 (50,2 g, 363,5 mmol, 6 đương lượng) trong dioxan (100,0 mL) và H_2O (25,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Sau đó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,43 g, 6,06 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. TLC

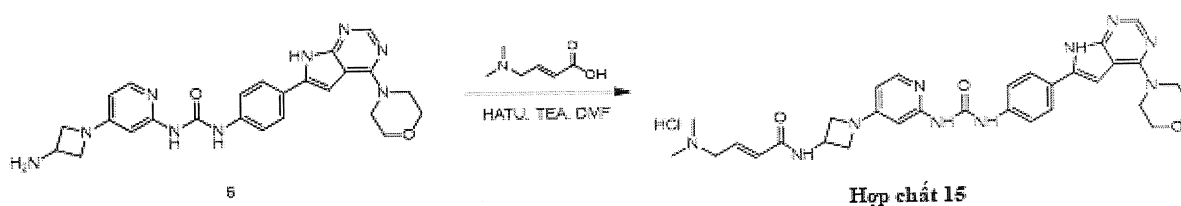
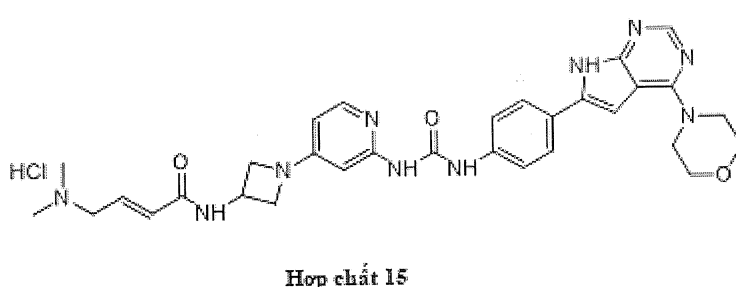
(Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,47$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dioxan. Cặn được pha loãng với H_2O (150,0 mL) và được chiết với EtOAc (300,0 mL x 5). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeOH (60,0 mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ $25^\circ C$. Hợp chất 3A (8,50 g, 28,7 mmol, hiệu suất 47,5%) là chất rắn màu nâu.

1H NMR : DMSO 400 MHz

11,92 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (br d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,59 (br d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,83 (br d, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,74 (br d, $J = 4,6$ Hz, 4H).

Ví dụ 12

Tổng hợp hợp chất 15



Bổ sung T_3P (10,9 g, 17,24 mmol, 10,2 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 6 (6,00 g, 11,49 mmol, 1 đương lượng, HCl), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (1,90 g, 11,49 mmol, 1 đương lượng, HCl), DIEA (3,71 g, 28,74 mmol, 5,01 mL, 2,5 đương lượng) trong DCM (40,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 1 giờ. LC-MS cho thấy ~0% hợp chất trung gian 6 được duy trì. Nhiều đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và ~39% hợp chất mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (điều kiện 0,1% FA). Hợp chất 15 (0,800 g, 1,26

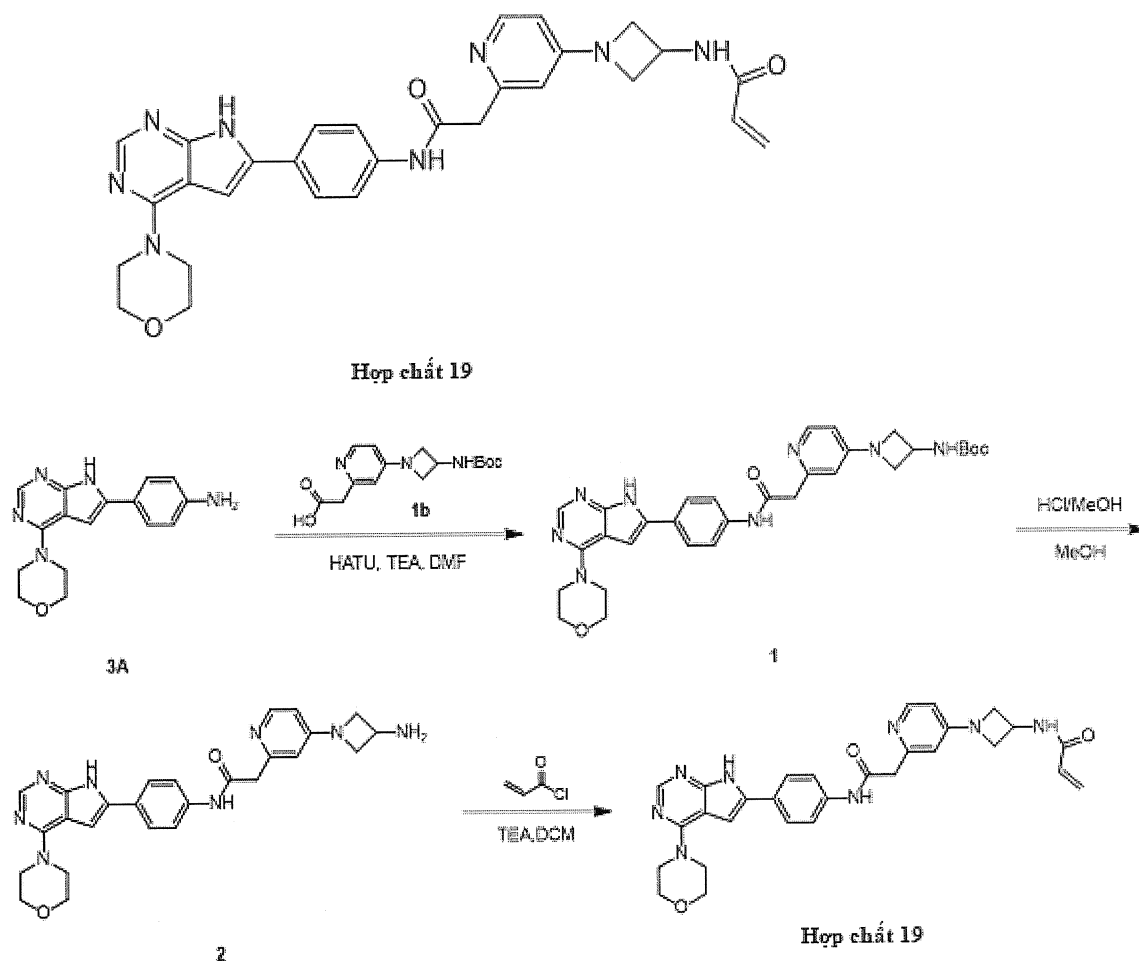
mmol, hiệu suất 10,9%, HCl, độ tinh khiết 96,8%) được thu dưới dạng chất rắn màu da cam.

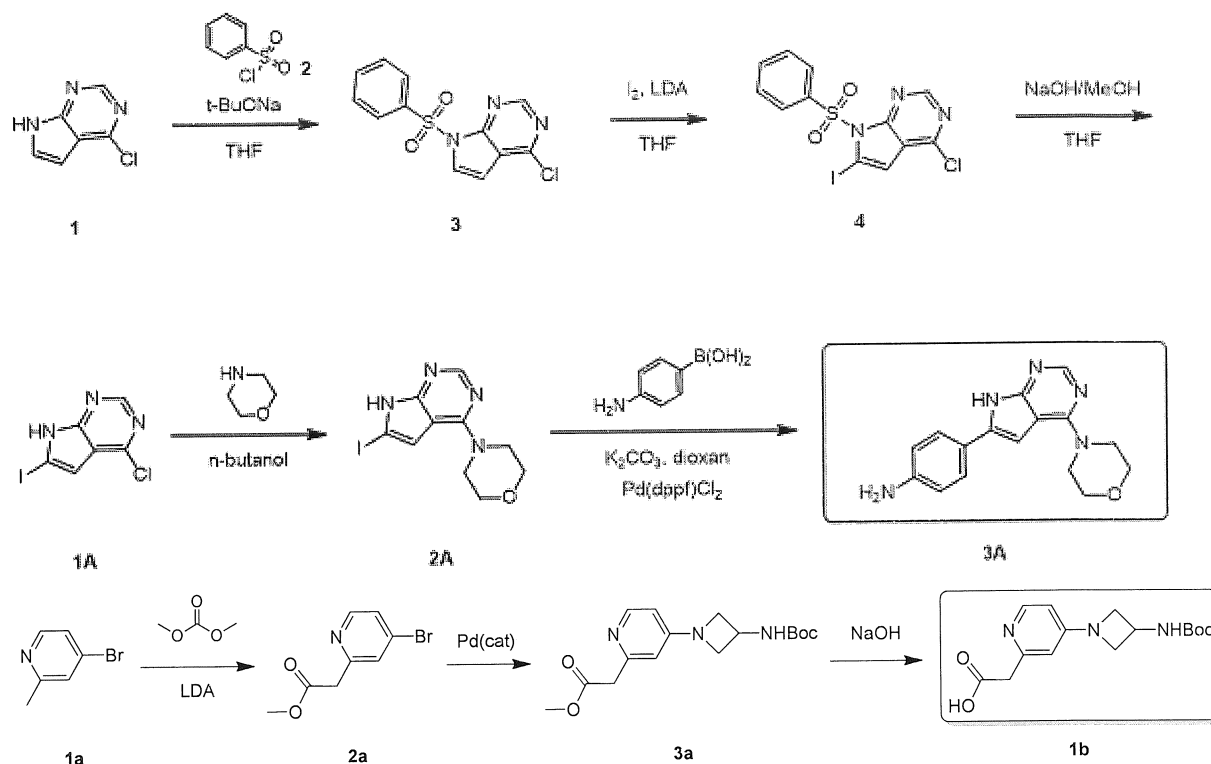
^1H NMR : (400MHz, DMSO)

δ 13,25 - 13,10 (m, 1H), 13,09 - 12,95 (m, 1H), 11,40 - 11,19 (m, 1H), 11,05 - 10,86 (m, 1H), 10,44 (s, 1H), 9,32 (br d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,99 - 7,85 (m, 3H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 6,80 - 6,64 (m, 1H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 6,35 - 6,22 (m, 1H), 6,11 - 6,00 (m, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 4,10 (br s, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 5H), 3,89 - 3,82 (m, 5H), 2,78 - 2,69 (m, 6H)

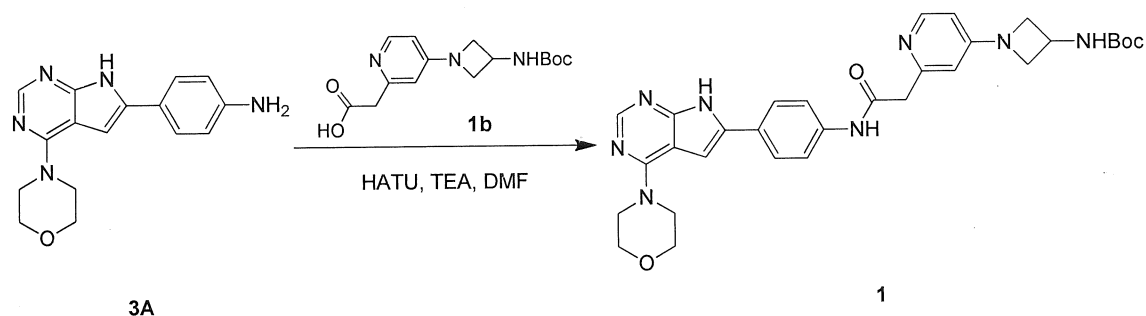
Ví dụ 13

Tổng hợp hợp chất 19



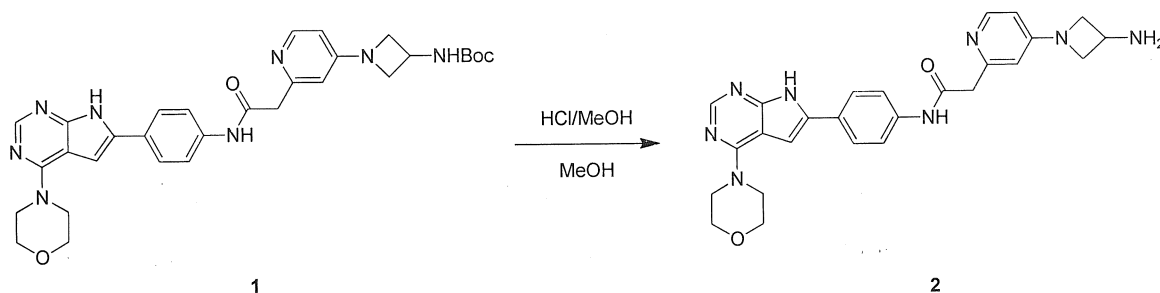


Quy trình chung để điều chế hợp chất 1 -



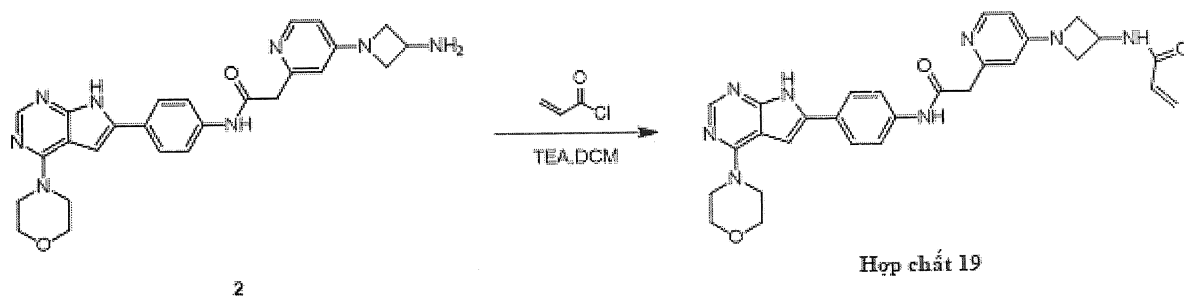
Bổ sung HATU (1,93 g, 5,08 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 3A (1,00 g, 3,39 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 1b (1,04 g, 3,39 mmol, 1 đương lượng), TEA (2,40 g, 23,7 mmol, 3,30 mL, 7 đương lượng) trong DMF (12,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (150,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex luna C18 $250 \times 50\text{mm} \times 10\text{um}$; pha động: [nước (0,05% HCl) - ACN]; B%: 10%-30%, 20 phút). Tạo ra hợp chất 1 (0,500 g, 804,9 μmol , hiệu suất 23,7%, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -



Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 18,8 mL, 93,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 1 (0,500 g, 804,9 μ mol, 1 đương lượng, HCl) trong MeOH (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2 (0,450 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 19 -



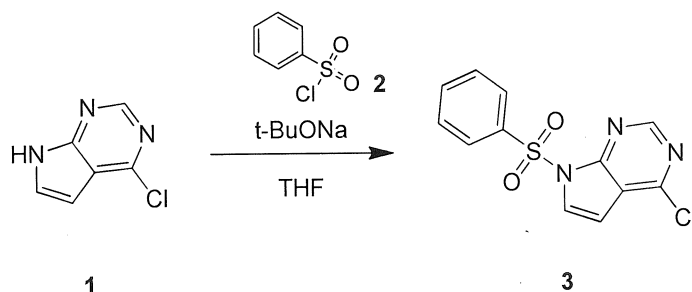
Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (52,1 mg, 575,8 μ mol, 46,9 μ L, 1 đương lượng) trong DCM (2,00 mL) ở nhiệt độ -20°C vào dung dịch của hợp chất 2 (0,300 g, 575,8 μ mol, 1 đương lượng, HCl), TEA (582,6 mg, 5,76 mmol, 801,4 μ L, 10 đương lượng) trong DCM (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 0,5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex Luna C18 150 * 30mm * 5 μ m; pha động: [nước (0,04%HCl) -ACN]; B%: 5%-35%, 10 phút) và (cột: Phenomenex Luna C18 150 * 30mm * 5 μ m; pha động: [nước (0,04%HCl) -ACN]; B%: 5%-35%, 10 phút) (cột: Phenomenex Luna C18 150*30mm * 5 μ m; pha động: [nước (0,04%HCl) -ACN]; B%: 5%-35%, 10 phút). Tạo ra hợp chất 19 (15,0 mg, 24,8 μ mol, hiệu suất 4,32%, độ tinh khiết 95,4%, HCl) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : DMSO Varian_S_400MHz

13,01 (br s, 2H), 11,10 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,99 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,68 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,38

(br s, 1H), 6,44 (dd, $J = 7,21, 2,32$ Hz, 1H), 6,20 - 6,28 (m, 1H), 6,11 - 6,18 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 5,64 - 5,71 (m, 1H), 4,66 - 4,78 (m, 1H), 4,47 (br s, 2H), 4,07 (br s, 2H), 3,99 (br d, $J = 4,65$ Hz, 5H), 3,78 - 3,86 (m, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3-

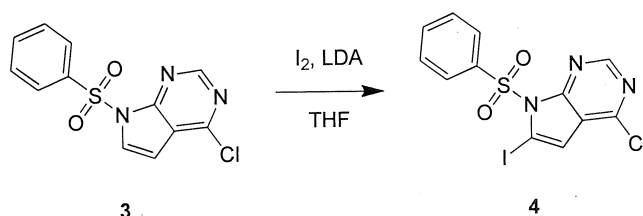


Bổ sung t-BuONa (32,8 g, 341,8 mmol, 1,05 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 1 (50,0 g, 325,5 mmol, 1 đương lượng) trong THF (350,0 mL), sau đó hợp chất 2 (57,5 g, 325,5 mmol, 41,6 mL, 1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 10°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1, $R_f = 0,59$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H₂O (100,0 mL), được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (50,0 mL x 3), được cô trong chân không. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 3 (90,0 g, 306,4 mmol, hiệu suất 94,1%) là chất rắn màu trắng.

¹H NMR: DMSO Bruker_E_400MHz

8,80- 8,85 (m, 1H), 8,13 - 8,19 (m, 3H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 6,96 - 6,99 (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 4-



Hai phản ứng được thực hiện song song.

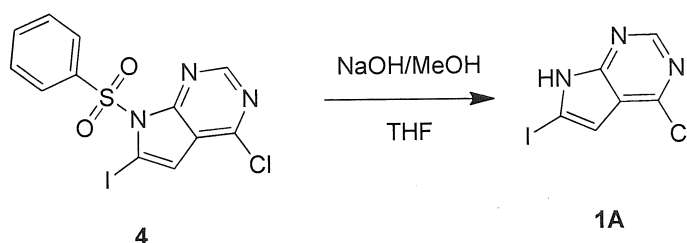
Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 102,1 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất 3 (40,0 g, 136,1 mmol, 1 đương lượng) trong THF (150,0 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Sau đó I₂ (44,9 g, 177,0 mmol, 35,6 mL, 1,3 đương lượng) trong THF (50,0 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản

ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1, $R_f = 0,61$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hai phản ứng được kết hợp để xử lý. Hỗn hợp được bổ sung HCl (1M, 200,0 mL), được cô, được lọc. Bánh lọc được nghiền bằng MeCN (100,0 mL) trong 2 giờ, được lọc và được cô trong chân không. Tạo ra hợp chất 4 (80,0 g, 190,6 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

8,75 - 8,77 (m, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 1A-

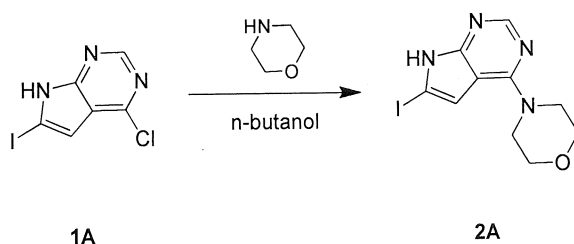


Bổ sung NaOH/MeOH (5 M, 200,1 mL, 7 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 4 (60,0 g, 142,9 mmol, 1 đương lượng) trong THF (400,0 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, $R_f = 0,57$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Cặn được pha loãng với NH_4Cl (chứa nước 500,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (50,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 1A (35,0 g, thô) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR: DMSO Varian_Y_400MHz

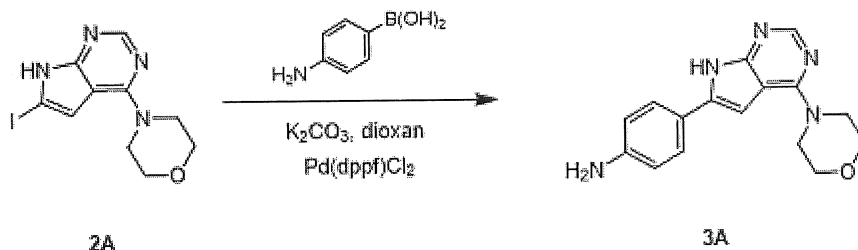
13,11 - 13,18 (m, 1H), 8,47 - 8,55 (m, 1H), 6,81 - 6,92 (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 2A-



Dung dịch của hợp chất 1A (35,0 g, 125,2 mmol, 1 đương lượng), morpholin (21,8 g, 250,4 mmol, 2 đương lượng) trong n-butanol (200,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,51$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được cô. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2A (40,0 g, thô) là chất rắn màu trắng nhạt.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3A –

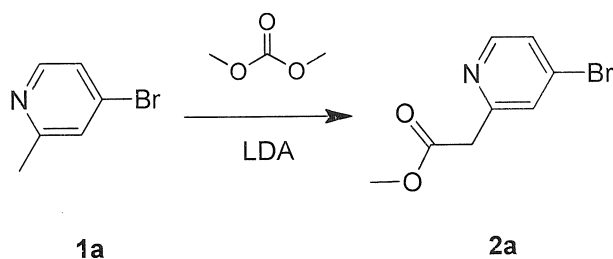


Dung dịch của hợp chất 2A (40,0 g, 121,1 mmol, 1 đương lượng), axit (4-aminophenyl)boronic (31,5 g, 181,7 mmol, 1,5 đương lượng, HCl), K_2CO_3 (100,4 g, 727,0 mmol, 6 đương lượng) trong dioxan (140,0 mL) và H_2O (70,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Sau đó Pd(dppf)Cl_2 (8,87 g, 12,1 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. TLC (Dicloromethan/Metanol = 10/1, $R_f = 0,42$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (200,0 mL) và được chiết với EtOAc (500,0 mL x 5). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeOH (50,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 10 giờ. Tạo ra hợp chất 3A (13,0 g, 44,0 mmol, hiệu suất 36,3%) là chất rắn màu trắng nhạt.

$^1\text{H NMR}$: DMSO Varian_S_400MHz

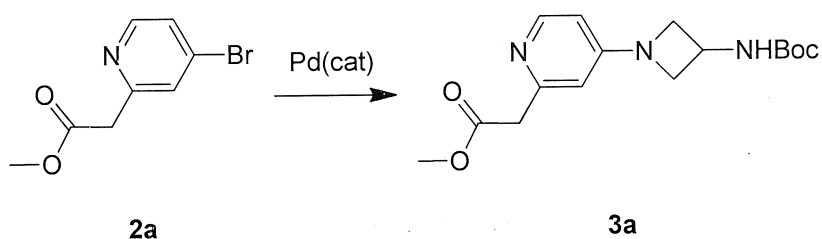
11,91 (br s, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 2H), 5,23 - 5,38 (m, 2H), 3,83 (br d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,70 - 3,77 (m, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 2a -



Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 69,7 mL, 2,4 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất 1a (10,0 g, 58,1 mmol, 1 đương lượng) trong THF (70,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút. Sau đó dimethyl cacbonat (6,28 g, 69,7 mmol, 5,87 mL, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. TLC (ete dầu mỏ : etyl axetat = 3 : 1, $R_f = 0,57$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung HCl (1M, 100,0 mL), và sau đó được pha loãng với H_2O (50,0 mL) và được chiết với EtOAc (100,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat=30/1 đến 0/1). Tạo ra hợp chất 2a (9,00 g, 39,1 mmol, hiệu suất 67,3%) là dầu màu nâu.

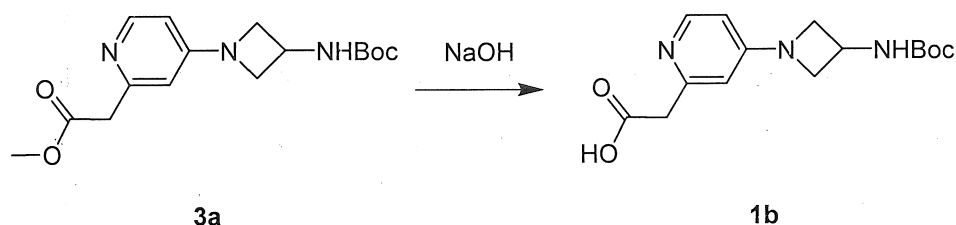
Quy trình chung để điều chế hợp chất 3a –



Bổ sung tert-butyl N-(azetidin-3-yl)carbamate (2,78 g, 13,3 mmol, 1,02 đương lượng, HCl) dicesi; cacbonat (8,50 g, 26,0 mmol, 2 đương lượng) và [2-(2-aminoethyl)phenyl]-cloro-paladi; dicyclohexyl-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)phenyl]phosphan; 2-metoxi-2-metyl-propan (496,0 mg, 652,0 umol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 2a (3,00 g, 13,0 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (30,0 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,28$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (100,0 mL) và được chiết với EtOAc (50,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (200,0 mL) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được

cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất 3a (2,00 g, thô) là dầu màu vàng.

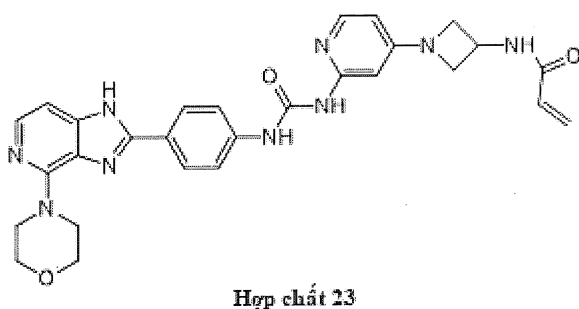
Quy trình chung để điều chế hợp chất 1b -

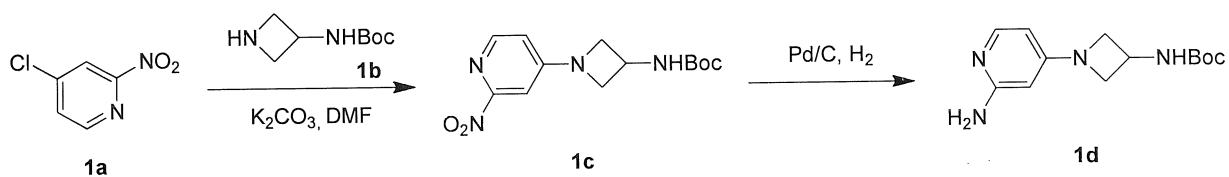
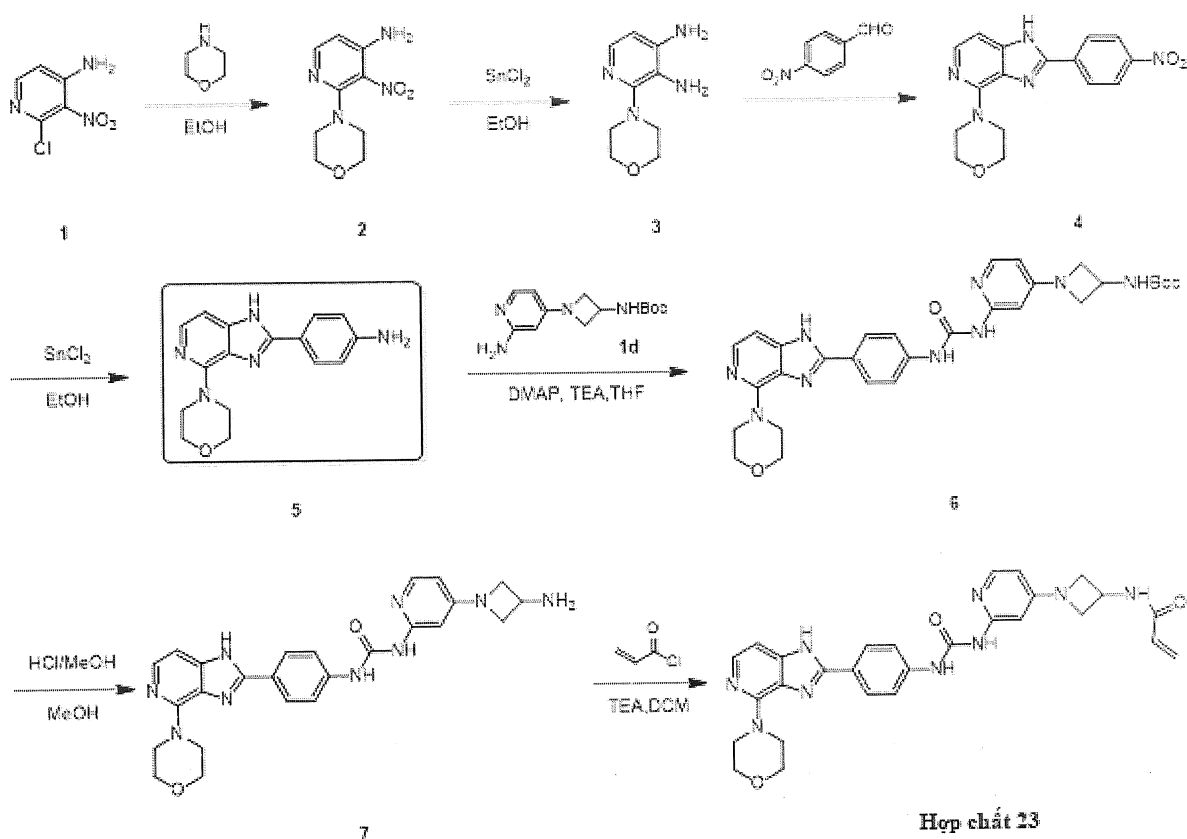


Bổ sung NaOH (497,8 mg, 12,4 mmol, 2 đương lượng) và H₂O (10,0 mL) vào dung dịch của hợp chất 3a (2,00 g, 6,22 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH. Cặn được pha loãng với H₂O (30,0 mL) và được bổ sung 0,5 M HCl để điều chỉnh pH = 6. Sau đó hỗn hợp được chiết với DCM (20,0 mL x 3). Lóp nước được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với MeOH (20,0 mL), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Hợp chất 1b (1,50 g, thô) là chất rắn màu vàng.

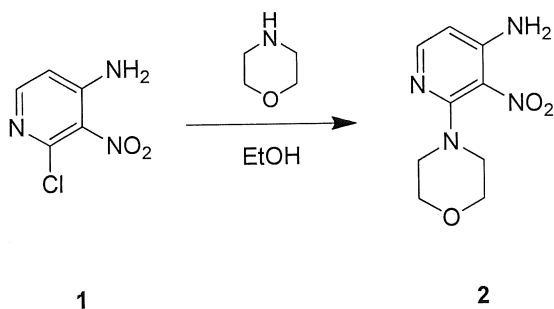
Ví dụ 14

Tổng hợp hợp chất 23





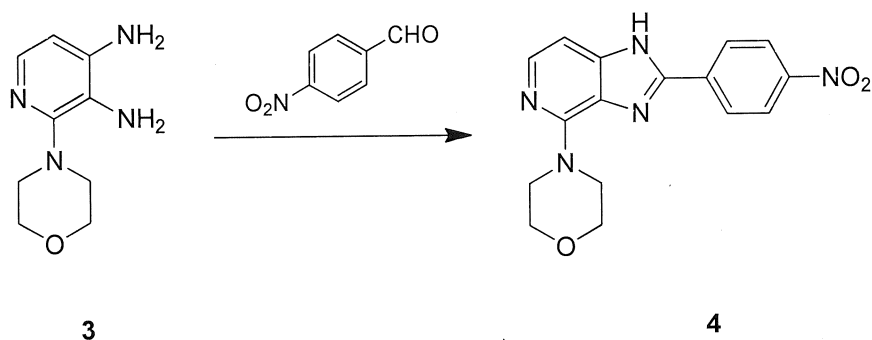
Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -



Dung dịch của hợp chất 1 (40,0 g, 230,4 mmol, 1 đương lượng) và morpholin (42,1 g, 483,9 mmol, 2,1 đương lượng) trong EtOH (400,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ : etyl axetat = 3 : 1, $R_f = 0,44$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra cặn. Cặn được chiết với EtOAc (200,0 mL), được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra cặn. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2 (51,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

7,77 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 5,98 (br s, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 4H), 3,39 - 3,45 (m, 4H)

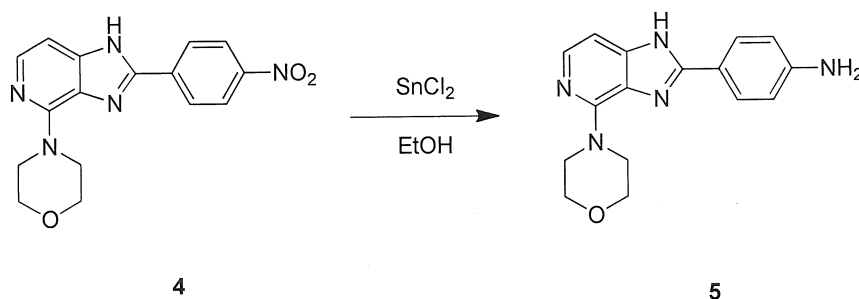
Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



190

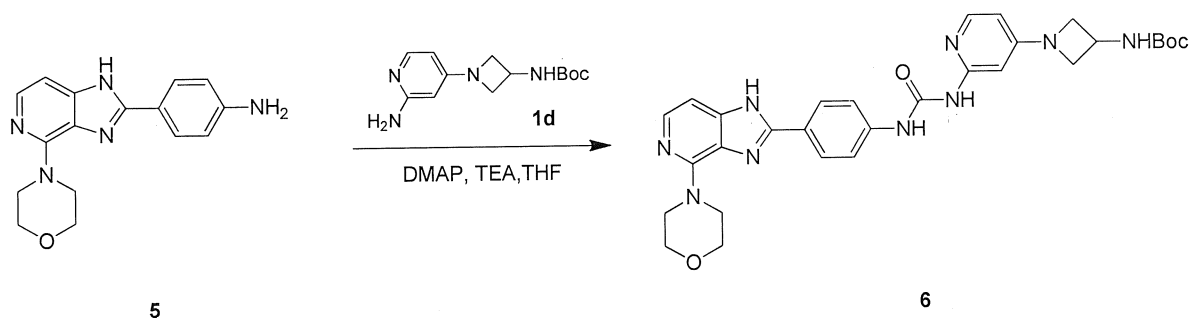
ứng hoàn thành. Dung dịch được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 4 (35,0 g, thô) là dầu màu đỏ. (tổng 35,0 g và 15,0 g tạo ra 50,0 g hợp chất 4).

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5-



Bổ sung hợp chất 4 (40,0 g, 122,9 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (100,0 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (110,9 g, 491,8 mmol, 4 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 204,9 mL, 2 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,38$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (500,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 7. Sau đó hỗn hợp được chiết với EtOAc (200,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải với (ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1). Tạo ra hợp chất 5 (20,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

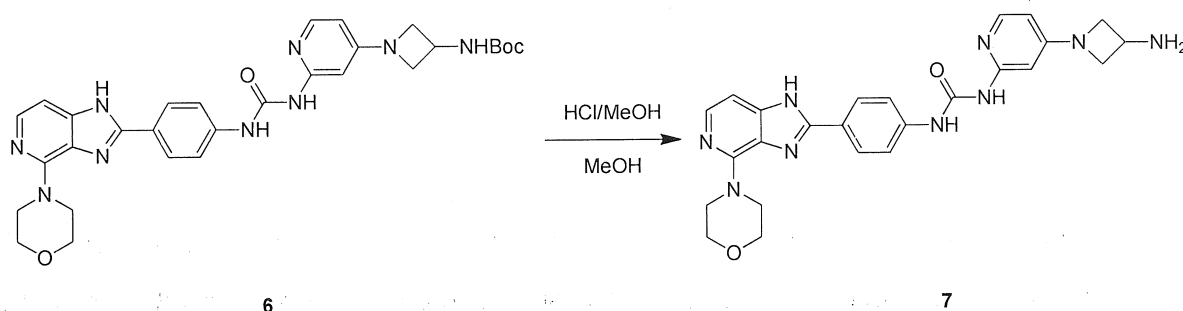
Quy trình chung để điều chế hợp chất 6 -



Bổ sung K_2CO_3 (2,81 g, 20,3 mmol, 3 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch của hợp chất 5 (2,00 g, 6,77 mmol, 1 đương lượng) trong THF (80,0 mL). Sau 30 phút, phenyl cacbonocloridat (1,27 g, 8,13 mmol, 1,02 mL, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng. Sau đó phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Sau đó hợp chất 1d (1,31 g, 4,94 mmol, 0,73 đương lượng), TEA (3,43 g, 33,8 mmol, 4,71 mL,

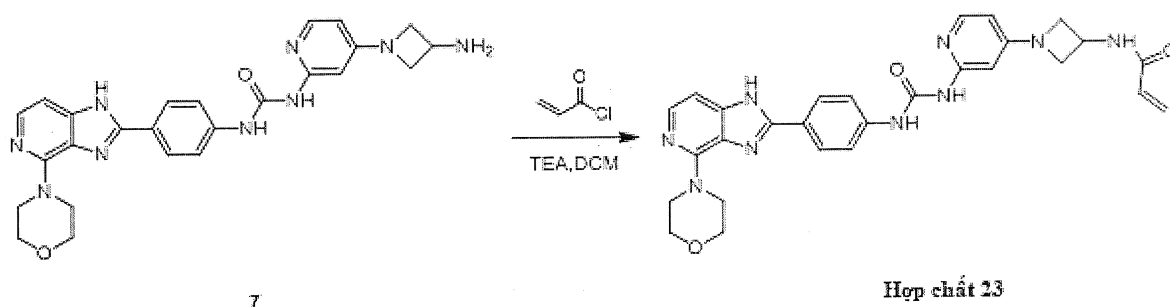
5 đương lượng) và DMAP (413,6 mg, 3,39 mmol, 0,5 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được lọc và phần lỏng ngưng đã lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột : Phenomenex luna c18 250mm * 100mm * 10um; pha động: [nước(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-65%, 25 phút). Tạo ra hợp chất 6 (1,00 g, 1,54 mmol, hiệu suất 22,6%, độ tinh khiết 90,0%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 7-



Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 12,8 mL, 50 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 6 (0,600 g, 1,02 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 7 (0,600 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 23-



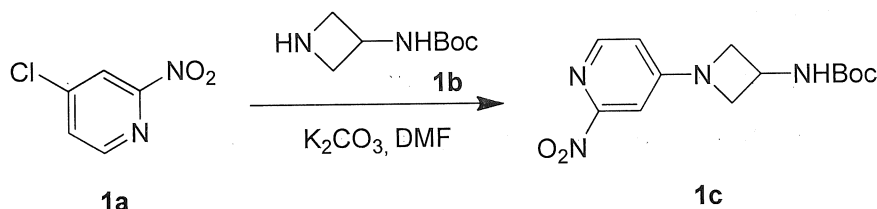
Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (69,3 mg, 766,2 umol, 62,4 uL, 1 đương lượng) trong DCM (2,00 mL) ở nhiệt độ -20°C vào dung dịch của hợp chất 6 (0,400 g, 766,2 umol, 1 đương lượng, HCl), TEA (775,4 mg, 7,66 mmol, 1,07 mL, 10 đương lượng) trong DCM (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 0,5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (100,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC

pha đảo (cột: Luna C18 150 * 25 5u; pha động: [nước (0,04% HCl) - ACN]; B%: 10%-25%, 10 phút) và (cột: Luna C18 150 * 25 5u; pha động: [nước (0,04% HCl) - ACN]; B%: 10%-25%, 10 phút). Tạo ra hợp chất 23 (35,0 mg, 59,8 μ mol, hiệu suất 7,81%, độ tinh khiết 98,4%, HCl) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR : DMSO Varian_S_400MHz

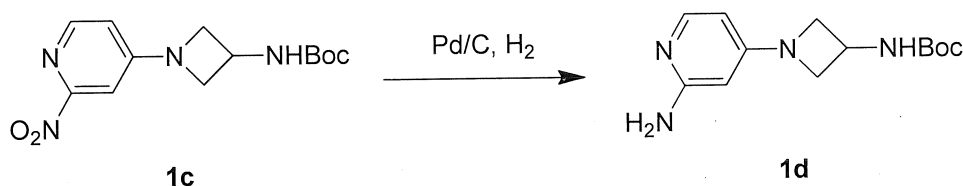
14,32 (br s, 1H), 13,07 (br s, 2H), 10,99 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H), 8,97 (br d, $J = 6,84$ Hz, 1H), 8,18 (br d, $J = 8,38$ Hz, 2H), 7,88 (br d, $J = 7,06$ Hz, 1H), 7,61 - 7,77 (m, 3H), 7,21 (br d, $J = 6,84$ Hz, 1H), 6,44 (br d, $J = 6,61$ Hz, 1H), 6,07 - 6,30 (m, 3H), 5,68 (dd, $J = 10,03, 2,09$ Hz, 1H), 4,73 (br d, $J = 6,17$ Hz, 1H), 4,46 (br s, 2H), 4,31 (br s, 4H), 4,06 (br s, 2H), 3,87 (br s, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 1c -



Dung dịch của hợp chất 1a (10,0 g, 63,0 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 1b (19,7 g, 94,6 mmol, 1,5 đương lượng, HCl), NaHCO_3 (13,2 g, 157,6 mmol, 6,13 mL, 2,5 đương lượng) trong DMSO (70,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, $R_f = 0,24$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (500,0 mL), được chiết với EtOAc (300,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat = 50/1 đến 1/1). Tạo ra hợp chất 1c (13,0 g, 44,1 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 1d -

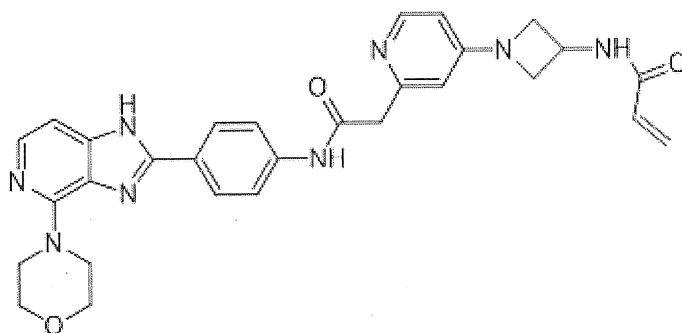


Bổ sung Pd/C (5,00 g, 37,3 mmol, độ tinh khiết 10,0%, 1 đương lượng) trong N_2 vào dung dịch của hợp chất 1c (11,0 g, 37,3 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (110,0

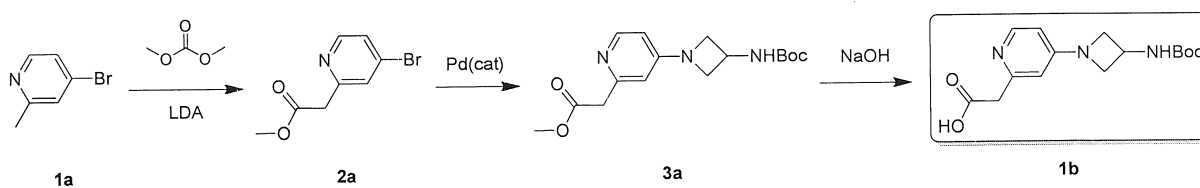
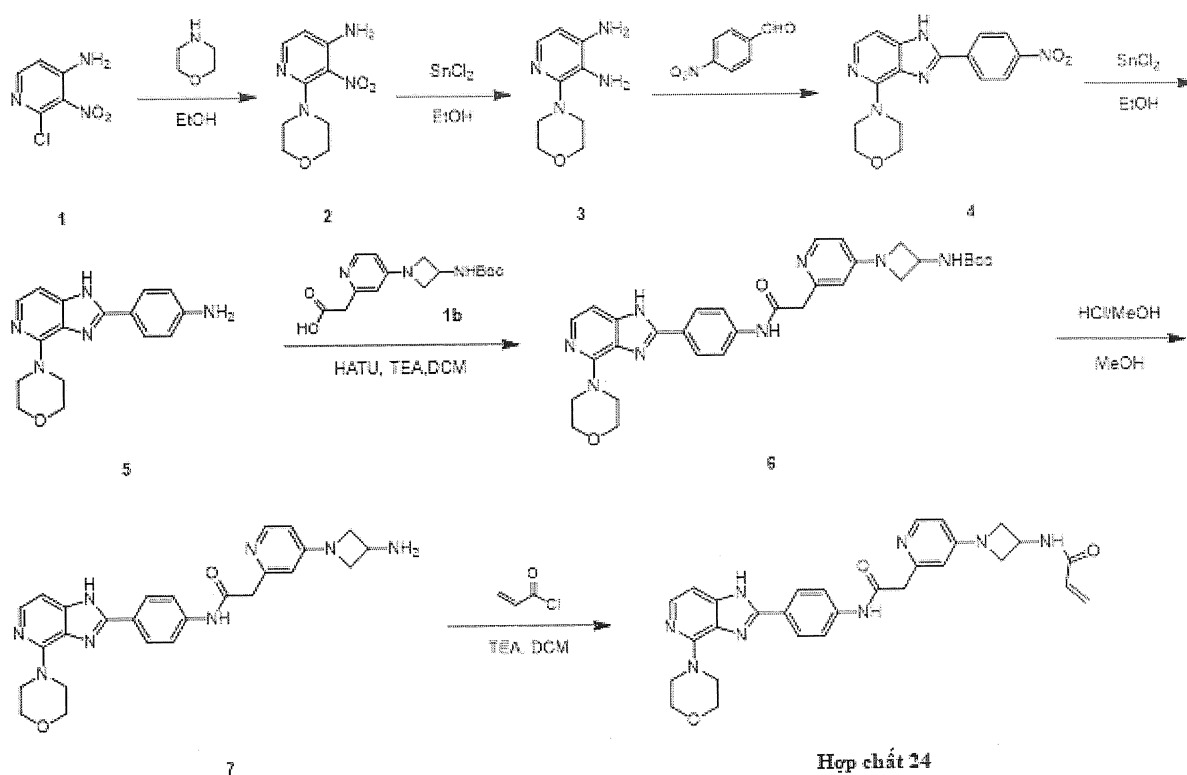
mL). Huyền phù được khử khí trong chân không và được thổi bằng H₂ nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong H₂ (50,0 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 0/1, R_f = 0,07) cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 1d (9,00 g, 34,0 mmol, hiệu suất 91,1%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 15

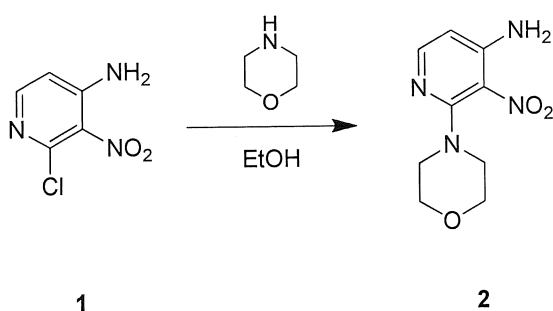
Tổng hợp hợp chất 24



Hợp chất 24



Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -

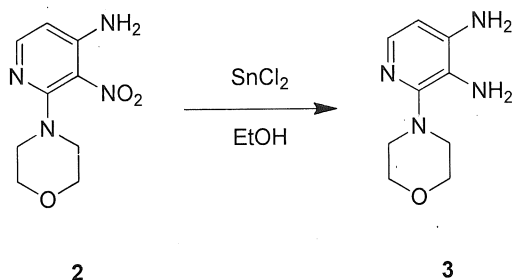


Dung dịch của hợp chất 1 (40,0 g, 230,4 mmol, 1 đương lượng) và morpholin (42,1 g, 483,9 mmol, 42,5 mL, 2,1 đương lượng) trong EtOH (400,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ : etyl axetat = 3 : 1, $R_f = 0,44$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra cặn. Cặn được chiết với EtOAc (200,0 mL), được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra cặn. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2 (51,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 Bruker_F_400MHz

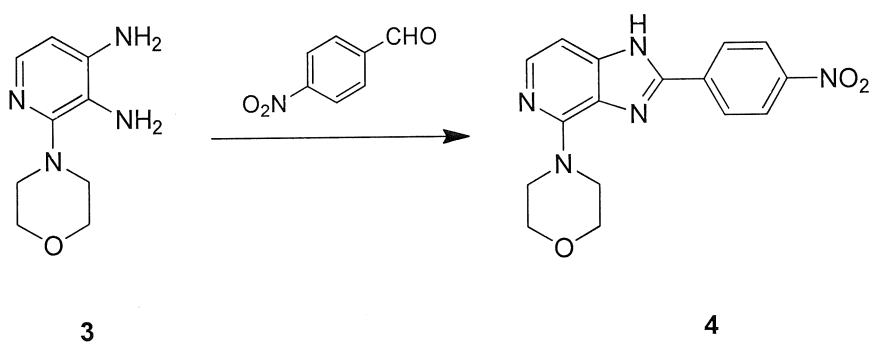
7,77 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 5,98 (br s, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 4H) 3,39 - 3,45 (m, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3 -



Bổ sung hợp chất 2 (40,0 g, 178,4 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (50,0 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (161,0 g, 713,6 mmol, 4 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 297,3 mL, 2 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,16$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (100,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 10. Sau đó hỗn hợp được chiết với EtOAc (50,0 mL x 7). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 3 (28,0 g, thô) là chất rắn màu đỏ.

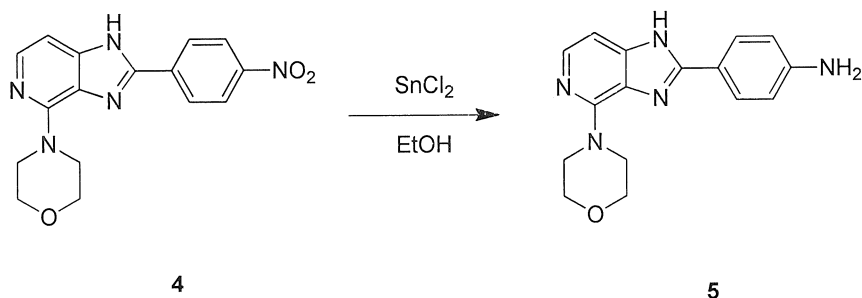
Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



Bổ sung MgSO_4 (14,2 g, 118,4 mmol, 1 đương lượng) và 4-nitrobenzaldehyt (19,6 g, 130,2 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 3 (23,0 g, 118,4 mmol, 1 đương lượng) trong tổng lượng (200,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,65$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Dung dịch được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm

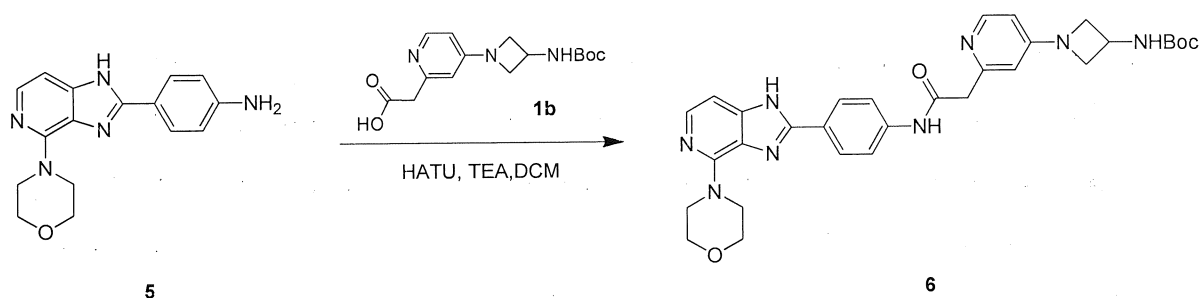
phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 4 (35,0 g, thô) là dầu màu đỏ.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5-



Bổ sung hợp chất 4 (40,0 g, 122,9 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (100,0 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (110,9 g, 491,8 mmol, 4 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 204,9 mL, 2 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,38$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (500,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 7. Sau đó hỗn hợp được chiết với EtOAc (200,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất 5 (20,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

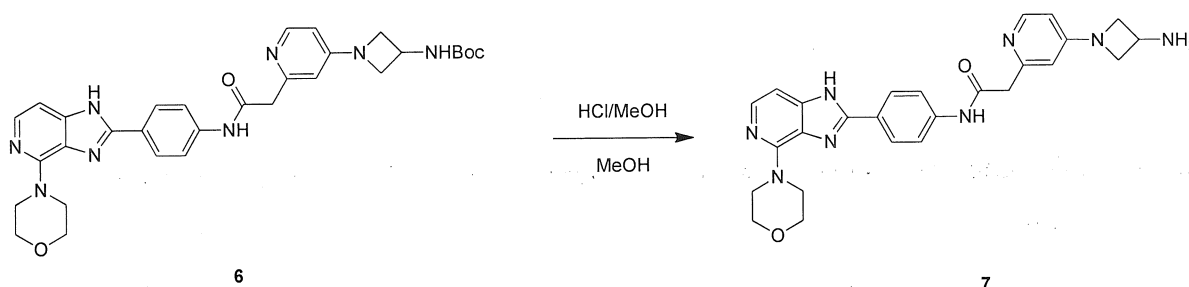
Quy trình chung để điều chế hợp chất 6 -



Bổ sung HATU (3,28 g, 8,63 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (1,70 g, 5,76 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 1b (1,77 g, 5,76 mmol, 1 đương lượng), TEA (4,08 g, 40,2 mmol, 5,61 mL, 7 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (150,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex luna C18

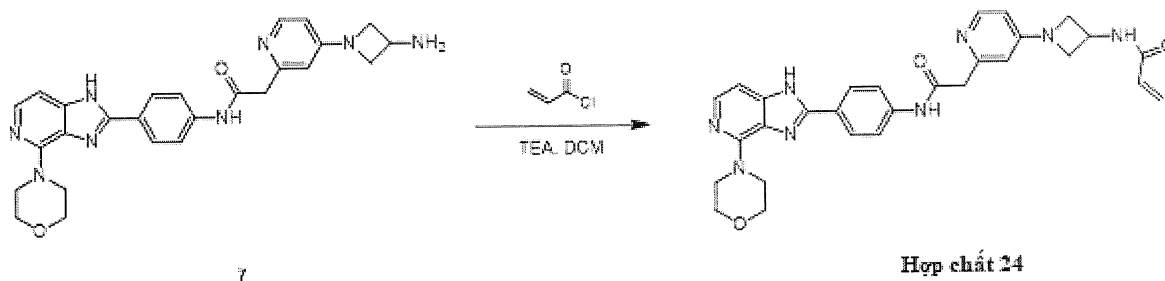
250 * 50mm * 10 um; pha động: [nước (0,1%TFA) -ACN]; B%: 10%-40%, 20 phút). Tạo ra hợp chất 6 (0,800 g, 1,14 mmol, hiệu suất 19,8%, TFA) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 7-



Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 16,7 mL, 58,4 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 6 (0,800 g, 1,14 mmol, 1 đương lượng, TFA) trong MeOH (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex Luna C18 200 * 40mm * 10um; pha động: [nước (0,05%HCl) -ACN]; B%: 1%-20%, 10 phút). Tạo ra hợp chất 7 (0,500 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 24-

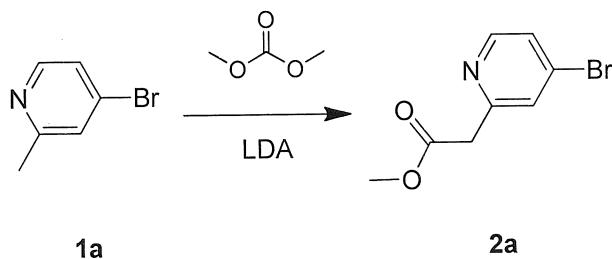


Bổ sung từng giọt prop-2-enoyl clorua (26,0 mg, 287,9 umol, 23,4 uL, 1 đương lượng) trong DCM (2,00 mL) ở nhiệt độ -20°C vào dung dịch của hợp chất 7 (0,150 g, 287,9 umol, 1 đương lượng, HCl), TEA (291,3 mg, 2,88 mmol, 400,7 uL, 10 đương lượng) trong DCM (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 0,5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Welch Ultimate AQ-C18 150 * 30mm * 5um; pha động: [nước (0,1%TFA) -ACN]; B%: 10%-40%, 12 phút). Tạo ra hợp chất 24 (38,0 mg, 58,1 umol, hiệu suất 20,1%, độ tinh khiết 99,8%, TFA) là chất rắn màu trắng nhạt.

¹H NMR : DMSO Varian_S_400MHz

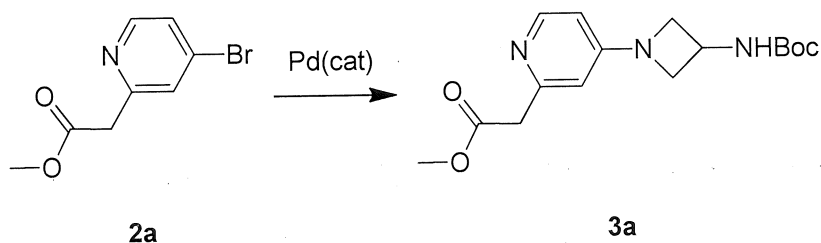
14,07 (br s, 1H), 13,43 (br s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,91 (br d, $J = 6,39$ Hz, 1H), 8,24 (br d, $J = 6,61$ Hz, 1H), 8,13 (br d, $J = 8,38$ Hz, 2H), 7,71 - 7,83 (m, 3H), 7,20 (br d, $J = 6,61$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,67 (br d, $J = 6,61$ Hz, 1H), 6,09 - 6,27 (m, 2H), 5,68 (br d, $J = 11,03$ Hz, 1H), 4,74 (br d, $J = 6,61$ Hz, 1H), 4,51 (br d, $J = 7,50$ Hz, 2H), 4,25 (br s, 4H), 4,11 (br s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,86 (br s, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 2a -



Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 69,7 mL, 2,4 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất 1a (10,0 g, 58,1 mmol, 1 đương lượng) trong THF (200,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút. Sau đó dimethyl cacbonat (5,24 g, 58,1 mmol, 4,89 mL, 1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 4 giờ. TLC (ete dầu mỏ : etyl axetat = 3 : 1, $R_f = 0,47$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào NH_4Cl nước (200,0 mL) và được chiết với EtOAc (100,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2a (8,00 g, thô) là dầu màu đỏ.

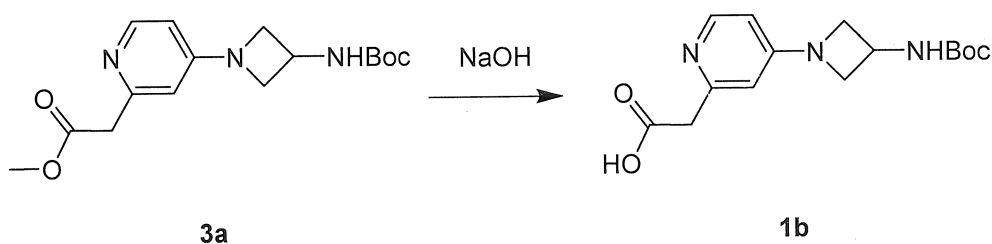
Quy trình chung để điều chế hợp chất 3a -



Bổ sung tert-butyl N-(azetidin-3-yl)carbamate (5,55 g, 26,6 mmol, 1,02 đương lượng, HCl) dicesi; cacbonat (16,9 g, 52,1 mmol, 2 đương lượng) và [2-(2-aminoethyl)phenyl]-chloro-paladi; dicyclohexyl-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)phenyl]phosphan; 2-metoxi-2-metyl-propan (991,9 mg, 1,30 mmol, 0,05 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 2a (6,00 g, 26,0 mmol, 1 đương lượng)

trong DMF (60,0 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,28$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (100,0 mL) và được chiết với EtOAc (50,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (200,0 mL) được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất 3a (3,00 g, thô) là dầu màu vàng.

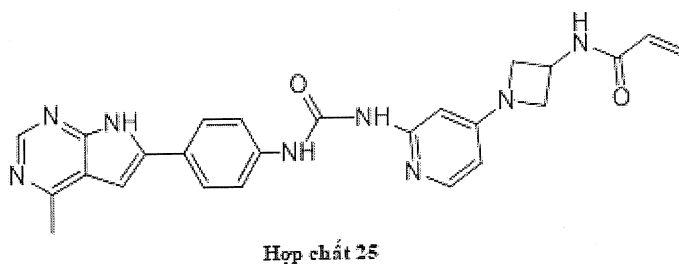
Quy trình chung để điều chế hợp chất 1b-

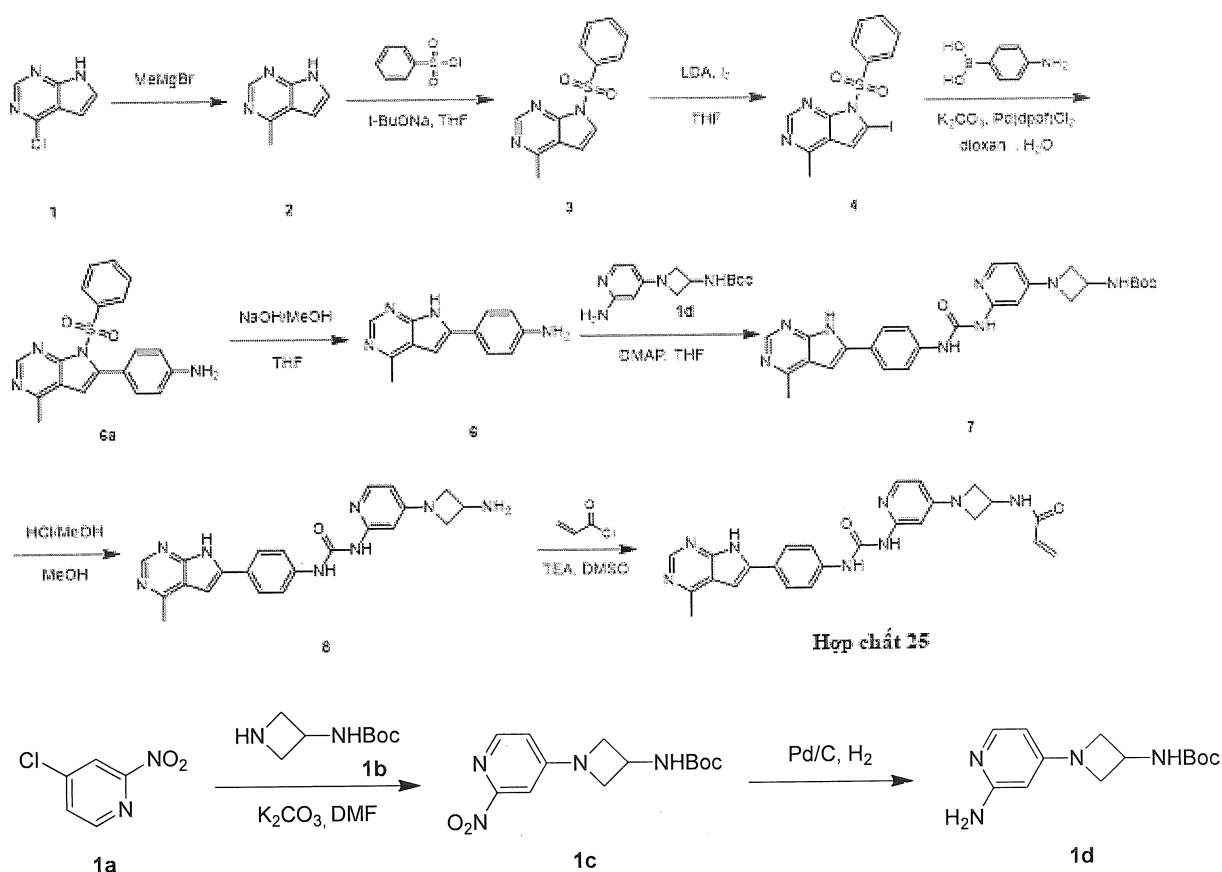


Bổ sung NaOH (497,8 mg, 12,4 mmol, 2 đương lượng) và H₂O (10,0 mL) vào dung dịch của hợp chất 3a (2,00 g, 6,22 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH. Cặn được pha loãng với H₂O (30,0 mL) và được bổ sung 0,5 M HCl để điều chỉnh pH = 6. Sau đó hỗn hợp được chiết với DCM (20,0 mL x 3). Lớp nước được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với MeOH (20,0 mL), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 1b (1,80 g, thô) là chất rắn màu vàng.

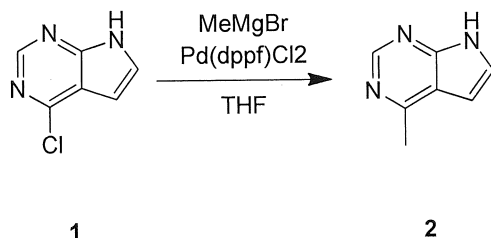
Ví dụ 16

Tổng hợp hợp chất 25



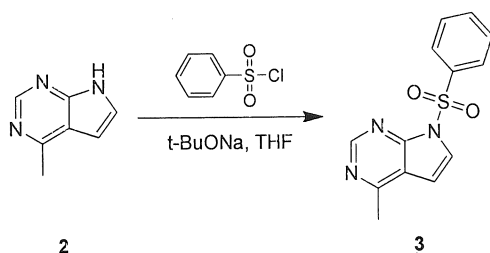


Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -



Bổ sung từng giọt MeMgBr (3 M, 694,5 mL, 4,0 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C trong N₂ vào dung dịch của hợp chất 1 (80,0 g, 520,9 mmol, 1 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (3,81 g, 5,21 mmol, 0,01 đương lượng) trong THF (560,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,34) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung NaHCO₃ (nước, 1,50 L), được chiết với EtOAc (600,0 mL x 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (600,0 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (100,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 2 (40,0 g, 300,4 mmol, hiệu suất 57,6%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3 -

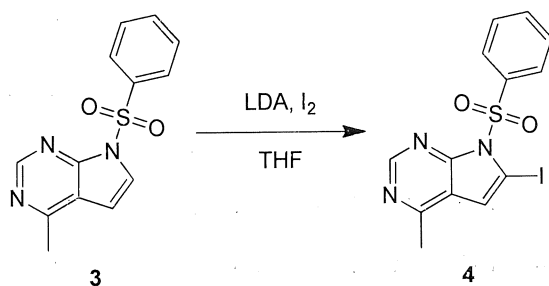


Bổ sung từng giọt benzenesulfonyl clorua (43,3 g, 245,5 mmol, 31,4 mL, 1,09 đương lượng) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất 2 (30,0 g, 225,3 mmol, 1 đương lượng), t-BuONa (22,7 g, 236,5 mmol, 1,05 đương lượng) trong THF (200,0 mL), sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,54) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl (1M, 60,0 mL), sau đó được chiết với EtOAc (300,0 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ : etyl axetat = 100 : 1 đến 0 : 1). Hợp chất 3 (60,0 g, thô) được thu dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

8,82 (s, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,68 - 2,63 (m, 3H)

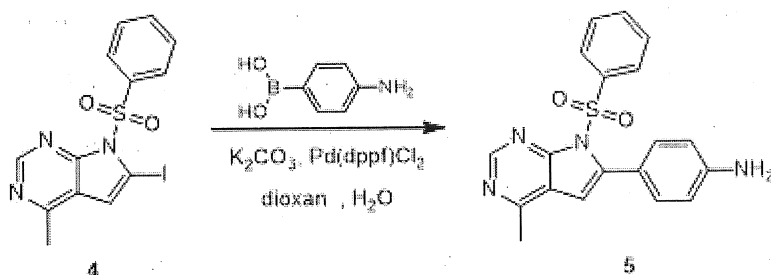
Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



Hỗn hợp của hợp chất 3 (5,00 g, 18,2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (35,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và được bổ sung, LDA (2 M, 11,8 mL, 1,3 đương lượng) và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ trong khí N_2 , và sau đó được bổ sung I_2 (6,04 g, 23,7 mmol, 4,79 mL, 1,3 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ trong khí N_2 . TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,66) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa H_2O 100,0 mL và EtOAc 300,0 mL. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối 150,0 mL (50,0 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất

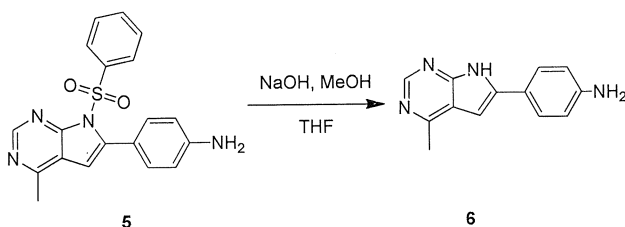
giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hợp chất 4 (9,00 g, thô) được thu dưới dạng chất rắn màu nâu.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5 -



Hỗn hợp của hợp chất 4 (9,00 g, 22,5 mmol, 1 đương lượng), axit (4-aminophenyl) boronic (3,09 g, 17,8 mmol, 0,79 đương lượng, HCl), K_2CO_3 (18,7 g, 135,2 mmol, 6 đương lượng), trong dioxan (100,0 mL) và H_2O (10,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 0,5 giờ, và sau đó được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (1,65 g, 2,25 mmol, 0,1 đương lượng) trong khí N_2 . Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ trong 10 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,18$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa EtOAc 500,0 mL và H_2O 200,0 mL. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối 150,0 mL (50,0 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ : etyl axetat = 100 : 1 đến 0 : 1). Hợp chất 5 (2,50 g, 6,86 mmol, hiệu suất 30,4%) được thu dưới dạng chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 6-



Bổ sung NaOH/MeOH (5 M, 9,60 mL, 7 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (2,50 g, 6,86 mmol, 1 đương lượng) trong THF (15,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chia tách giữa DCM 500,0 mL và H_2O 100,0 mL. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối 45,0 mL (15,0 mL x 3), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và

Quy trình chung để điều chế hợp chất 7-



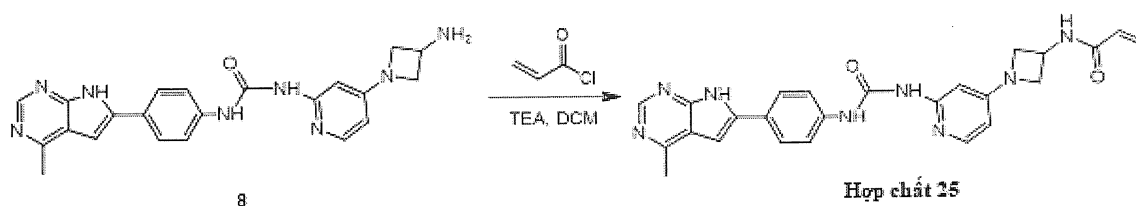
7

Quy trình chung để điều chế hợp chất 8-



8

Quy trình chung để điều chế hợp chất 25 -

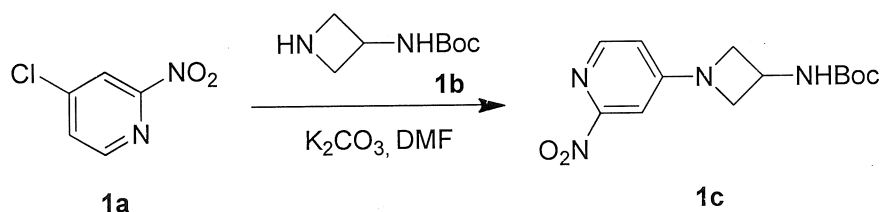


Bổ sung từng giọt axit acrylic (23,9 mg, 332,6 μmol , 22,8 μL , 1 đương lượng) và isobutyl cacbonocloridat (45,4 mg, 332,6 μmol , 43,6 μL , 1 đương lượng) ở nhiệt độ -10°C vào dung dịch của 4-metylmorpholin (40,3 mg, 399,1 μmol , 43,8 μL , 1,2 đương lượng) trong THF (5,00 mL), hỗn hợp là dịch lọc và sau đó được bổ sung hợp chất 8 (0,150 g, 332,6 μmol , 1 đương lượng, HCl) và 4-metylmorpholin (67,2 mg, 665,3 μmol , 73,1 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (điều kiện 0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ hoặc 0,1% FA) (cột: Phenomenex Luna C^{18} 150 * 30 mm * 5 μm ; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-37%, 10 phút). Hợp chất 25 (6,00 mg, 12,8 μmol , hiệu suất 3,85%, độ tinh khiết 89,9%) thu được là chất rắn màu trắng.

^1H NMR: DMSO Varian_S_400MHz

13,71 (br s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,07 - 8,98 (m, 2H), 8,04 (br d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,88 (br d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,66 (br d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,45 (br d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,29 - 6,08 (m, 3H), 5,67 (dd, $J = 2,1, 9,8$ Hz, 1H), 4,73 (br d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,47 (br s, 2H), 4,08 (br d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H)

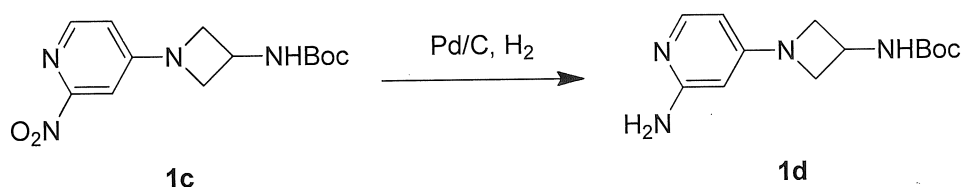
Quy trình chung để điều chế hợp chất 1c -



Dung dịch của hợp chất 1a (10,0 g, 63,0 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 1b (19,7 g, 94,6 mmol, 1,5 đương lượng, HCl) NaHCO_3 (13,2 g, 157,6 mmol, 6,13 mL, 2,5 đương lượng) trong DMSO (70,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 0/1, $R_f = 0,24$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (500,0 mL), được chiết với EtOAc (300,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp

được rửa bằng nước muối (300,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat = 50/1 đến 1/1). Tạo ra hợp chất 1c (13,0 g, 44,1 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu vàng.

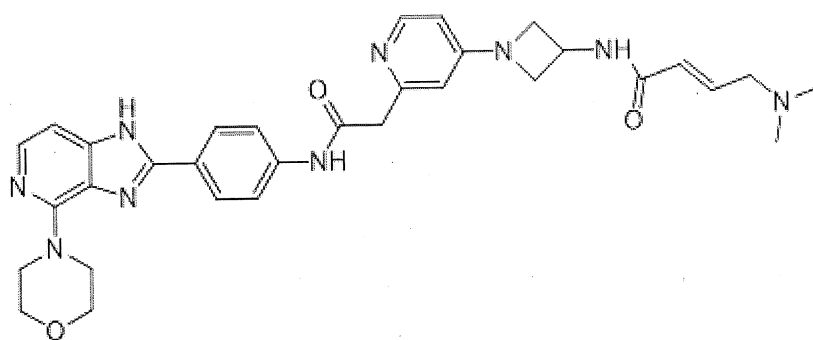
Quy trình chung để điều chế hợp chất 1d -



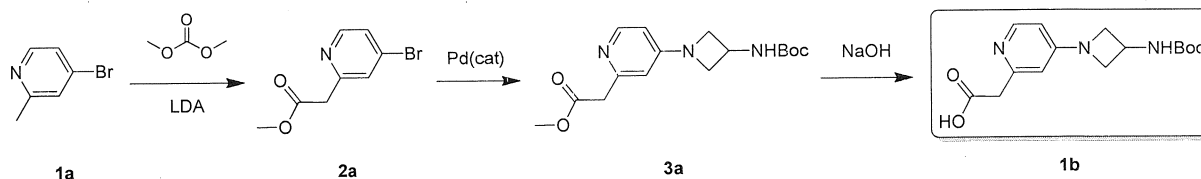
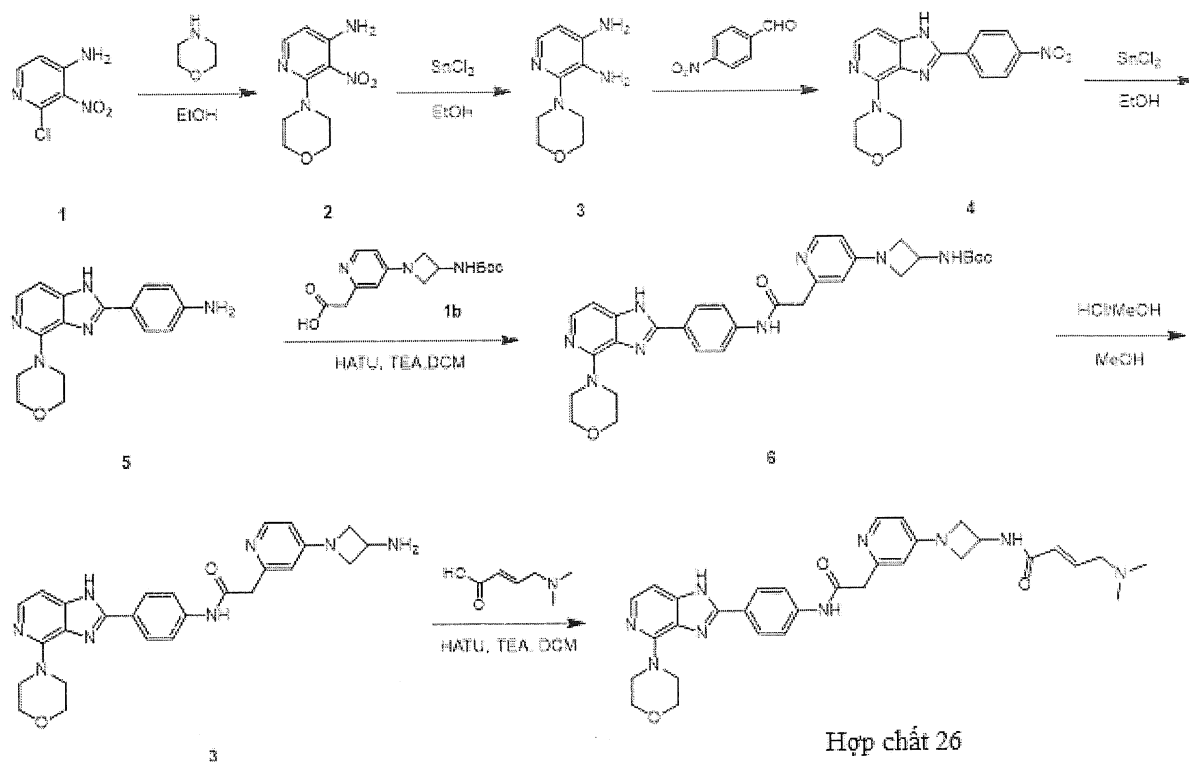
Bổ sung Pd/C (5,00 g, 37,3 mmol, độ tinh khiết 10,0%, 1 đương lượng) trong N_2 vào dung dịch của hợp chất 1c (11,0 g, 37,3 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (110,0 mL). Huyền phù được khử khí trong chân không và được thổi bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong H_2 (50,0 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 0/1, $R_f = 0,07$) cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 1d (9,00 g, 34,0 mmol, hiệu suất 91,1%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Ví dụ 17

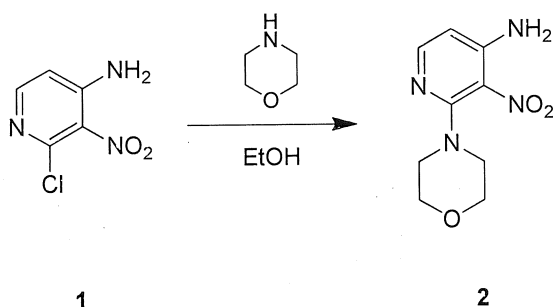
Tổng hợp hợp chất 26



Hợp chất 26



Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -

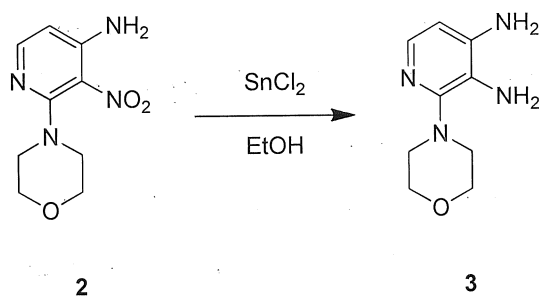


Dung dịch của hợp chất 1 (40,0 g, 230,4 mmol, 1 đương lượng) và morpholin (42,1 g, 483,9 mmol, 42,5 mL, 2,1 đương lượng) trong EtOH (400,0 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ : etyl axetat = 3 : 1, R_f = 0,44) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra cặn. Cặn được chiết với EtOAc (200,0 mL), được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra cặn. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2 (51,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

$^1\text{H NMR}$: CDCl_3 Bruker_F_400MHz

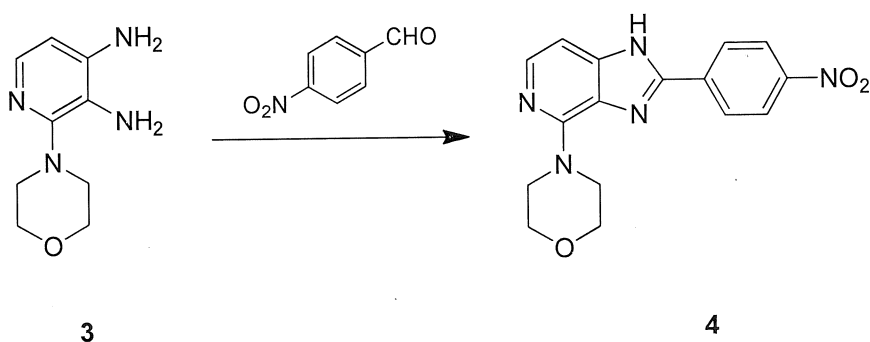
7,77 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 5,62$ Hz, 1H), 5,98 (br s, 2H), 3,74 - 3,80 (m, 4H) 3,39 - 3,45 (m, 4H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3 -



Bổ sung hợp chất 2 (40,0 g, 178,4 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (50,0 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (161,0 g, 713,6 mmol, 4 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 297,3 mL, 2 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,16$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (100,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 10. Sau đó hỗn hợp được chiết với EtOAc (50,0 mL x 7). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 3 (28,0 g, thô) là chất rắn màu đỏ.

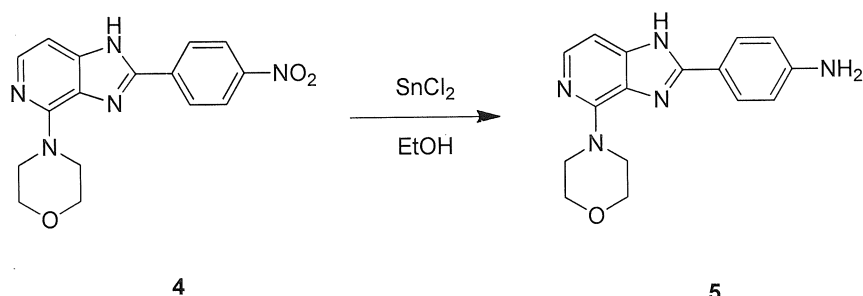
Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



Bổ sung MgSO_4 (14,2 g, 118,4 mmol, 1 đương lượng) và 4-nitrobenzaldehyt (19,6 g, 130,2 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 3 (23,0 g, 118,4 mmol, 1 đương lượng) trong tổng lượng (200,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,65$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Dung dịch được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm

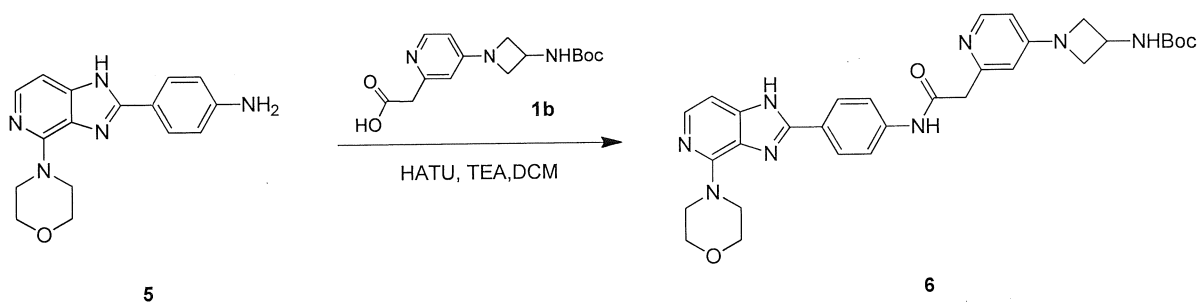
phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 4 (35,0 g, thô) là dầu màu đỏ.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5-



Bổ sung hợp chất 4 (40,0 g, 122,9 mmol, 1 đương lượng) và EtOH (100,0 mL) vào dung dịch của $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (110,9 g, 491,8 mmol, 4 đương lượng) trong HCl (1,2 M, 204,9 mL, 2 đương lượng), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,38$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Cặn được pha loãng với H_2O (500,0 mL) và bổ sung NaHCO_3 nước để điều chỉnh pH = 7. Sau đó hỗn hợp được chiết với EtOAc (200,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được pha loãng với (ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1). Tạo ra hợp chất 5 (20,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

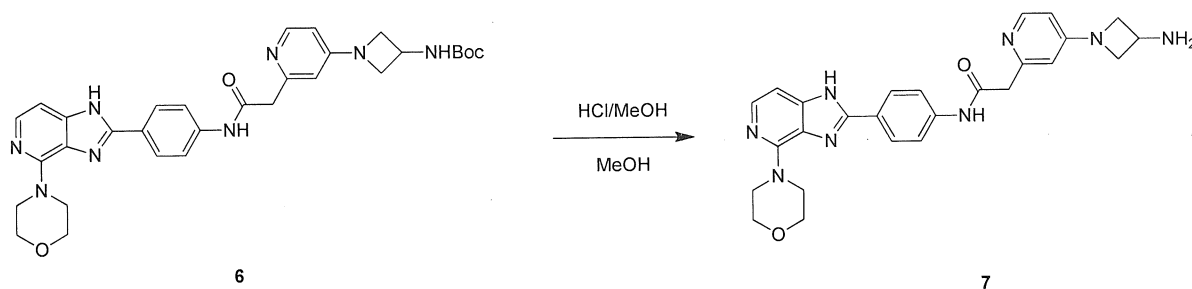
Quy trình chung để điều chế hợp chất 6 -



Bổ sung HATU (3,28 g, 8,63 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (1,70 g, 5,76 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 1b (1,77 g, 5,76 mmol, 1 đương lượng), TEA (4,08 g, 40,2 mmol, 5,61 mL, 7 đương lượng) trong DMF (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (150,0 mL), sau đó được lọc và bánh lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex luna C18

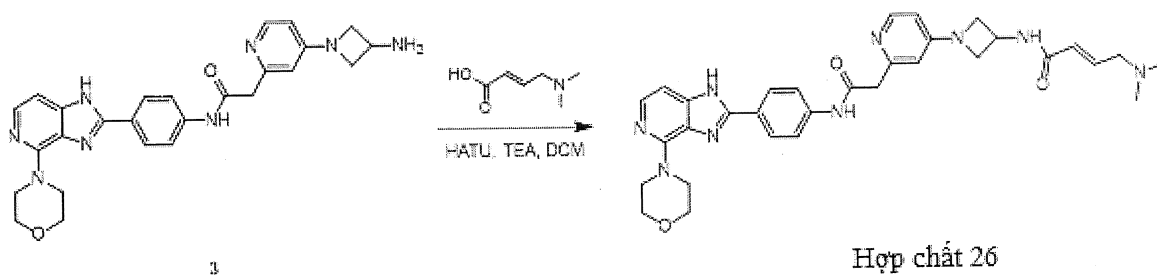
250 * 50mm * 10 um; pha động: [nước (0,1%TFA) - ACN]; B%: 10%-40%, 20 phút). Tạo ra hợp chất 6 (0,800 g, 1,14 mmol, hiệu suất 19,8%, TFA) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 7-



Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 16,7 mL, 58,4 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 6 (0,800 g, 1,14 mmol, 1 đương lượng, TFA) trong MeOH (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex Luna C18 200 * 40mm * 10um; pha động: [nước (0,05%HCl) -ACN]; B%: 1%-20%, 10 phút). Tạo ra hợp chất 7 (0,500 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 26 -

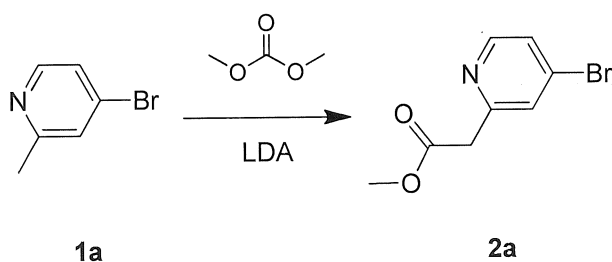


Bổ sung HATU (190,5 mg, 501,1 umol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 7 (0,200 g, 334,1 umol, 1 đương lượng, TFA), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (55,3 mg, 334,1 umol, 1 đương lượng, HCl), TEA (236,6 mg, 2,34 mmol, 325,5 uL, 7 đương lượng) trong DCM (5,00 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Phenomenex Luna C18 150 * 30mm * 5um; pha động: [nước (0,04%HCl) -ACN]; B%: 5%-30%, 10 phút). Tạo ra hợp chất 8 (30,0 mg, 46,6 umol, hiệu suất 13,9%, độ tinh khiết 98,3%, HCl) là chất rắn màu vàng.

¹H NMR : DMSO Bruker_E_400MHz

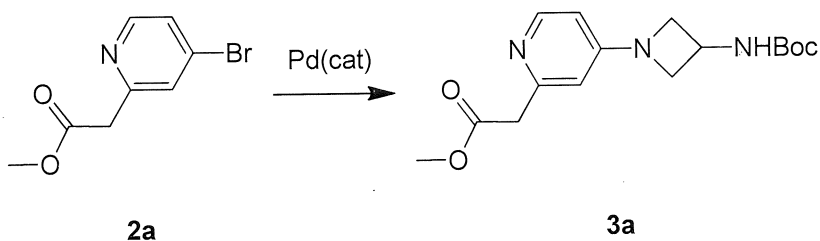
14,71 (br s, 1H), 13,80 (br s, 1H), 13,48 (br s, 1H), 11,12 (br s, 2H), 9,43 (br d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,13-8,26 (m, 3H), 7,81 (br d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,72 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,64 (br d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,31 (br d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,35 (br s, 4H), 4,15 (br dd, $J = 9,8, 4,7$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (br s, 6H), 2,71 ppm (br d, $J = 4,4$ Hz, 6H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 2a -



Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 69,7 mL, 2,4 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất 1a (10,0 g, 58,1 mmol, 1 đương lượng) trong THF (200,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút. Sau đó dimethyl cacbonat (5,24 g, 58,1 mmol, 4,89 mL, 1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 4 giờ. TLC (ete dầu mỡ : etyl axetat = 3 : 1, $R_f = 0,47$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào NH_4Cl nước (200,0 mL) và được chiết với EtOAc (100,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2a (8,00 g, thô) là dầu màu đỏ.

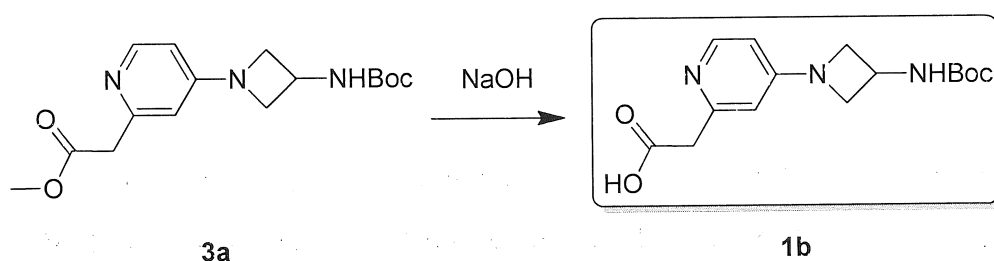
Quy trình chung để điều chế hợp chất 3a



Bổ sung tert-butyl N-(azetidin-3-yl)carbamate (5,55 g, 26,6 mmol, 1,02 đương lượng, HCl) dicesi; cacbonat (16,9 g, 52,1 mmol, 2 đương lượng) và [2-(2-aminoethyl)phenyl]-cloro-paladi; dicyclohexyl-[2-(2,6-dimetoxyphenyl)phenyl]phosphan; 2-metoxy-2-metyl-propan (991,9 mg, 1,30 mmol,

0,05 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 2a (6,00 g, 26,0 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (60,0 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,28) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O (100,0 mL) và được chiết với EtOAc (50,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (200,0 mL) được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất 3a (3,00 g, thô) là dầu màu vàng.

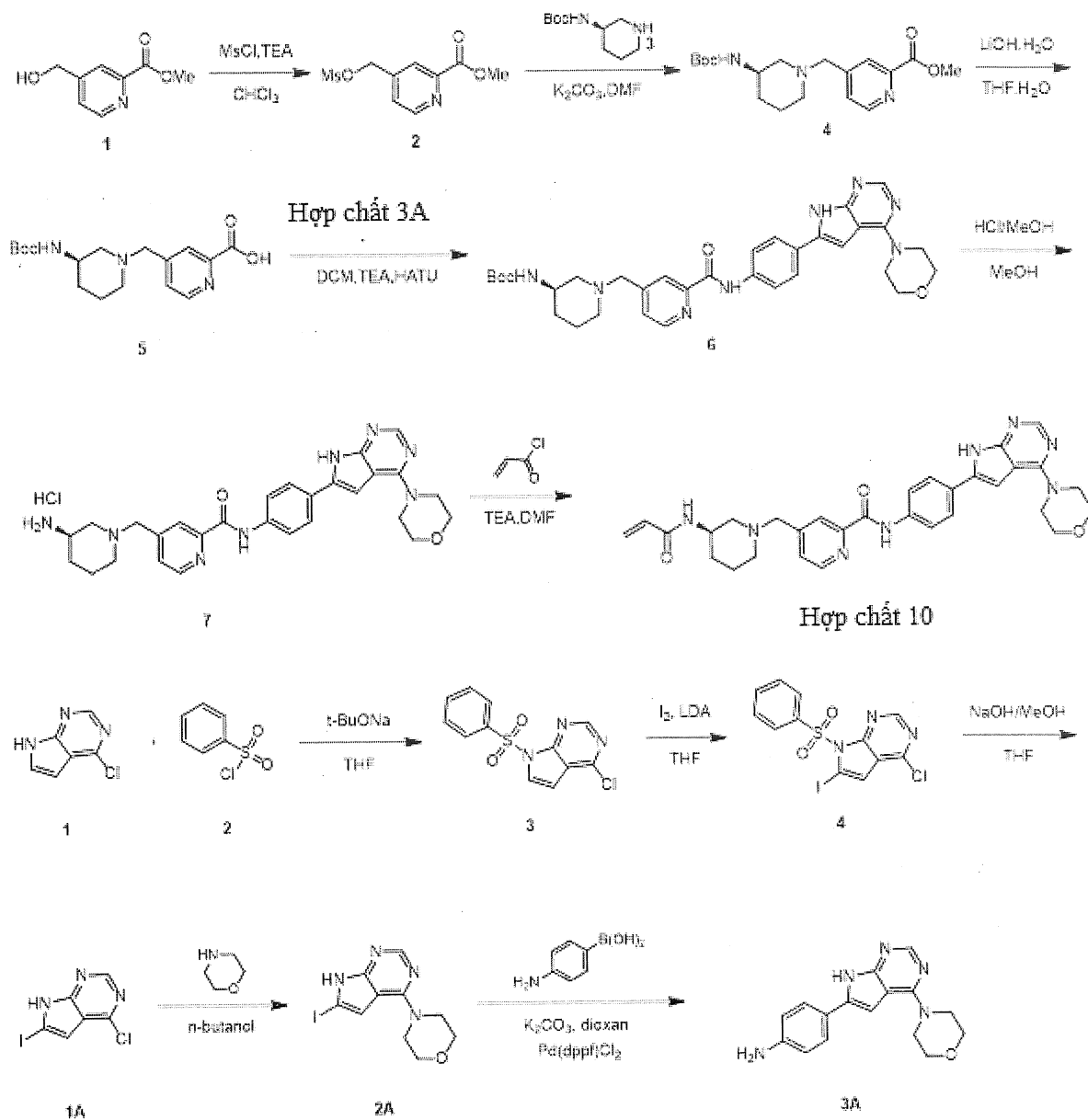
Quy trình chung để điều chế hợp chất 1b-



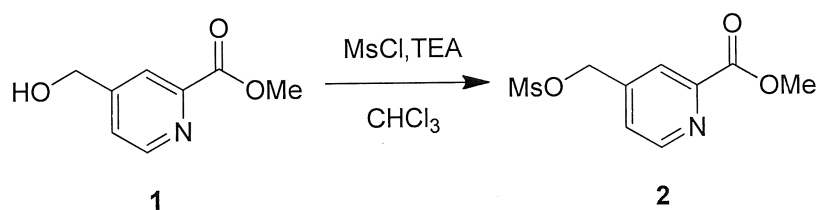
Bổ sung NaOH (497,8 mg, 12,4 mmol, 2 đương lượng) và H₂O (10,0 mL) vào dung dịch của hợp chất 3a (2,00 g, 6,22 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH. Cặn được pha loãng với H₂O (30,0 mL) và được bổ sung 0,5 M HCl để điều chỉnh pH = 6. Sau đó hỗn hợp được chiết với DCM (20,0 mL x 3). Lớp nước được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng với MeOH (20,0 mL), được lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 1b (1,80 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 18

Tổng hợp thay thế hợp chất 10



Quy trình chung để điều chế hợp chất 2 -



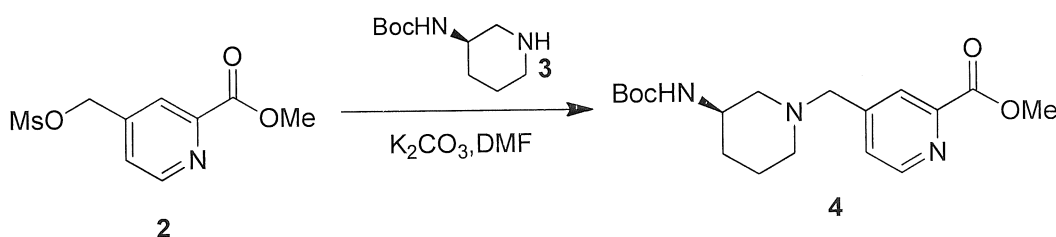
Bổ sung TEA (21,0 g, 207,7 mmol, 28,9 mL, 1,51 đương lượng) và metansulfonyl clorua (17,8 g, 155,4 mmol, 12,0 mL, 1,13 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 1 (23,0 g, 137,5 mmol, 1 đương lượng) trong CHCl₃ (200,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, R_f = 0,62) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H₂O đá (400,0 mL) và được chiết với DCM (200,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa

bằng nước muối (500,0 mL) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 2 (33,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : (400MHz, CDCl_3)

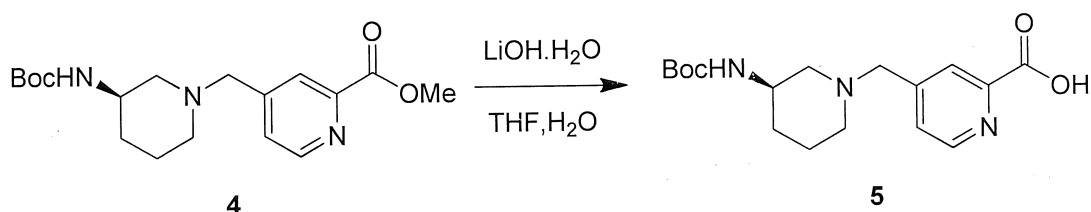
δ 8,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00-4,04 (m, 3H), 3,10 ppm (s, 3H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 4 -



Vào dung dịch của hợp chất 2 (33,0 g, 134,5 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 3 (53,9 g, 269,1 mmol, 2 đương lượng), K_2CO_3 (92,9 g, 672,7 mmol, 5 đương lượng) trong DMF (300,0 mL) được khử khí và được thổi bằng N_2 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ trong khí N_2 . TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,55$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (500,0 mL) và được chiết với DCM (300,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (1,00 L) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel được rửa giải bằng ete dầu mỏ : etyl axetat = 100/1 ~ 20/1 ~ 10/1 ~ 1/1. Tạo ra hợp chất 4 (43,0 g, 123,0 mmol, hiệu suất 91,4%) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế hợp chất 5 -



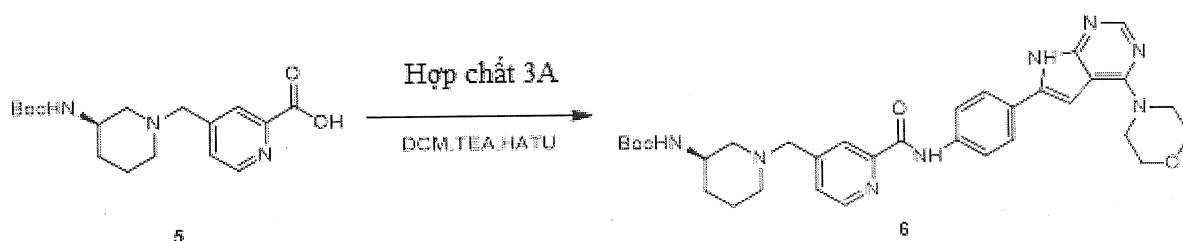
Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15,4 g, 369,1 mmol, 3 đương lượng) trong H_2O (200,0 mL) vào dung dịch của hợp chất 4 (43,0 g, 123,0 mmol, 1 đương lượng) trong THF (200,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (100,0 mL)

và được chiết với DCM : MeOH = 10 : 1 (100,0 mL x 7). Sau đó pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 5 (33,0 g, thô) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : (400MHz, DMSO)

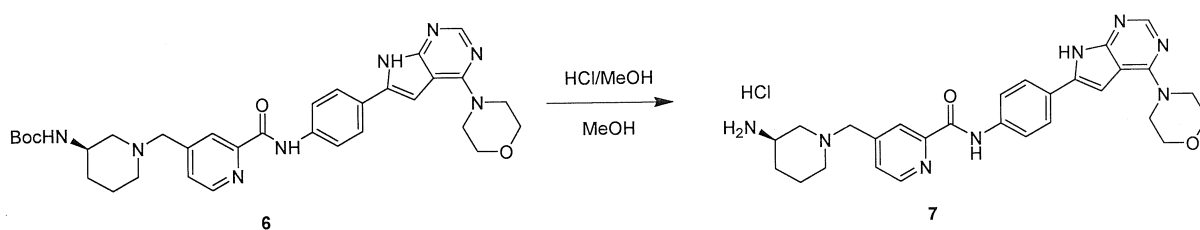
δ 8,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 6,74 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,46-3,61 (m, 2H), 3,40 (br s, 1H), 2,74 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,59 (br d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,70 (br d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,04-1,19 ppm (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 6 -



Bổ sung T₃P (17,7 g, 27,9 mmol, 16,6 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (5,50 g, 18,6 mmol, 1 đương lượng), hợp chất 3A (9,99 g, 29,8 mmol, 1,6 đương lượng), DIEA (6,02 g, 46,5 mmol, 8,11 mL, 2,5 đương lượng) trong DCM (100,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0,51$) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được rót vào H_2O (150,0 mL) và được chiết với DCM (100,0 mL x 3). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (500,0 mL x 3) được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (150,0 mL) ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 5 (4,00 g, thô) là chất rắn màu vàng.

Quy trình chung để điều chế 7 -



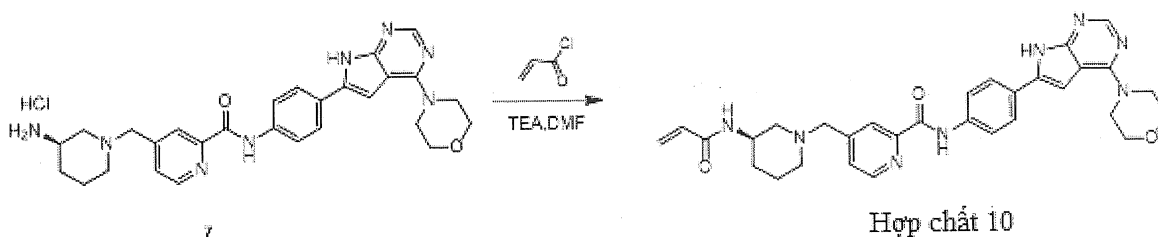
Bổ sung HCl/MeOH (4 M, 133,3 mL, 40,8 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 5 (8,00 g, 13,0 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (50,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. TLC (Diclorometan : Metanol = 10 : 1, $R_f = 0$) cho thấy

phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột : Phenomenex luna C18 250 * 50mm * 15um; pha động : [nước(0,05%HCl)-ACN]; B%: 1%-25%, 20 phút). Tạo ra hợp chất trung gian 7 (7,00 g, thô, HCl) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : (400MHz, DMSO)

δ 13,07 (br s, 1H), 12,05 (br s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,86 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,41 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,02-8,10 (m, 3H), 7,95-8,01 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 4,59 (br s, 2H), 4,00 (br d, $J = 4,4$ Hz, 6H), 3,83 (br d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 3,33-3,69 (m, 2H), 2,83-3,13 (m, 2H), 1,84-2,15 (m, 3H), 1,53 (br s, 1H), 1,15-1,29 ppm (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 10 -



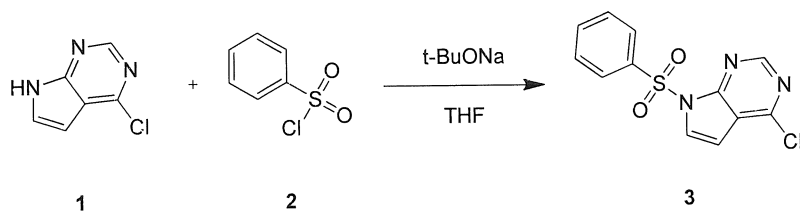
Bổ sung TEA (451,5 mg, 4,46 mmol, 621,0 uL, 7 đương lượng) và prop-2-enoyl clorua (57,6 mg, 637,4 umol, 51,9 uL, 1 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất trung gian 7 (0,35 g, 637,4 umol, 1 đương lượng, HCl) trong DMF (6,00 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. LCMS : cho thấy phản ứng hoàn thành. Hai mẻ được xử lý cùng nhau. Hỗn hợp phản ứng được rót vào H₂O (100,0 mL) và được chiết với EtOAc (50,0 mL x 5). Sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (100,0 mL) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (cột: Agela DuraShell C18 250 * 25mm * 10um; pha động: [nước (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%-60%, 22 phút). Tạo ra hợp chất 10 (0,15 g, 254,0 umol, hiệu suất 19,9%, độ tinh khiết 95,9%) là chất rắn màu vàng.

^1H NMR : (400MHz, DMSO)

δ 12,20 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96-8,04 (m, 3H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,17-6,28 (m, 1H), 6,01-6,09 (m, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 4H), 3,83 (br d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,79 (br d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,65-2,69 (m,

1H), 2,04 (br t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,90 (br t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 1,65-1,81 (m, 2H), 1,54 (br d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,14-1,27 ppm (m, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 3-

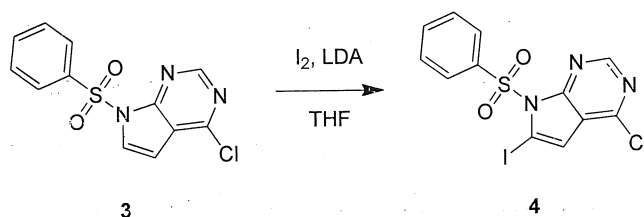


Bổ sung từng giọt hợp chất 2 (62,6 g, 354,8 mmol, 45,4 mL, 1,09 đương lượng) ở nhiệt độ 10°C vào dung dịch của hợp chất 1 (50,0 g, 325,5 mmol, 1 đương lượng), natri; 2-metylpropan-2-olat (32,8 g, 341,8 mmol, 1,05 đương lượng) trong THF (350,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1, $R_f = 0,59$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (100,0 mL), được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (50,0 mL x 3), được cô trong chân không. Cặn được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Tạo ra hợp chất 3 (80,0 g, 272,3 mmol, hiệu suất 83,6%) là chất rắn màu trắng.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,79 - 8,85 (m, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 3H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 4-



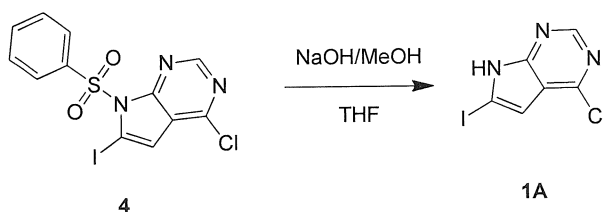
Bổ sung từng giọt LDA (2 M, 127,6 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của hợp chất 3 (50,0 g, 170,2 mmol, 1 đương lượng) trong THF (300,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Sau đó I_2 (56,1 g, 221,2 mmol, 44,5 mL, 1,3 đương lượng) trong THF (100,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1, $R_f = 0,71$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. HCl (1M, 200,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau đó hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ THF. Cặn được pha loãng với H_2O

(100,0 mL), được chiết với EtOAc (300,0 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500,0 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (200,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 4 (50,0 g, 119,1 mmol, hiệu suất 70,0%) là chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

8,75 - 8,79 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,38 (s, 1H)

Quy trình chung để điều chế hợp chất 1A-



Bổ sung NaOH/MeOH (5 M, 237,8 mL, 7,13 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 4 (70,0 g, 166,8 mmol, 1 đương lượng) trong THF (400,0 mL). Sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu mỏ/ethyl axetat = 0/1, $R_f = 0,62$) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và MeOH. Cặn được pha loãng với NH_4Cl (chứa nước, 500,0 mL), được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được nghiền bằng MeCN (50,0 mL) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Tạo ra hợp chất 1A (40,0 g, 143,1 mmol, hiệu suất 85,8%) là chất rắn màu nâu.

^1H NMR : DMSO 400 MHz

13,14 (br s, 1H), 8,47 - 8,59 (m, 1H), 6,89 (s, 1H)

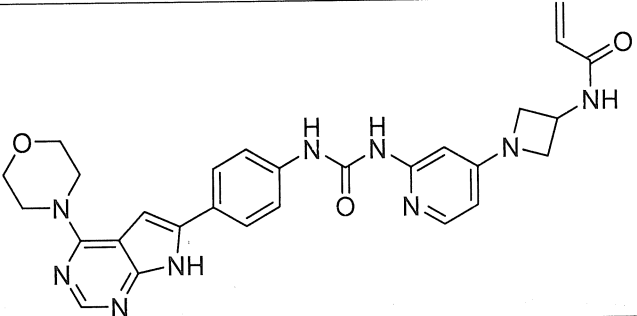
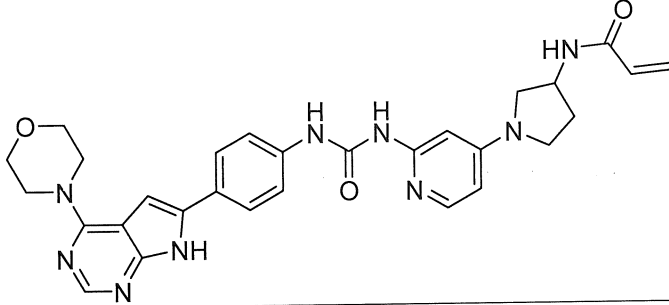
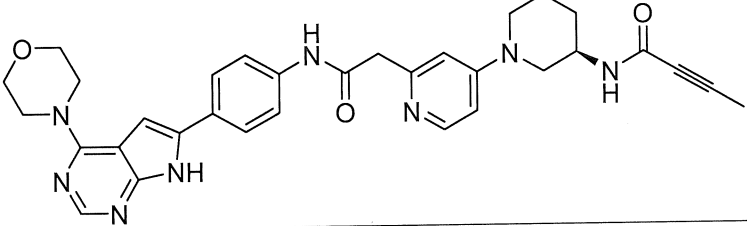
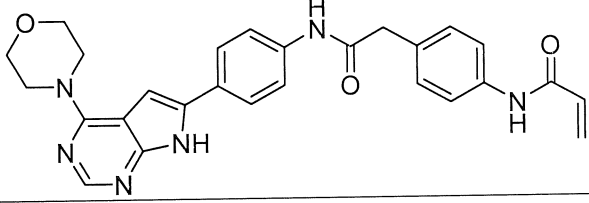
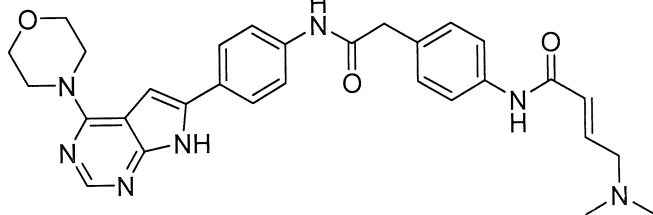
Các hợp chất khác làm ví dụ theo sáng chế

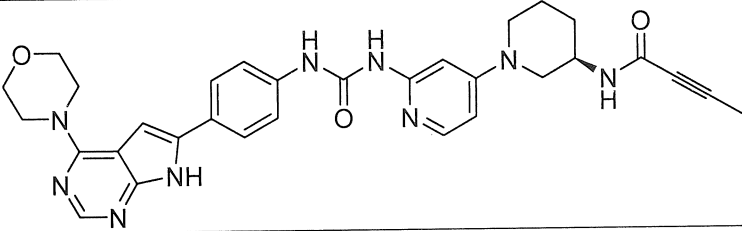
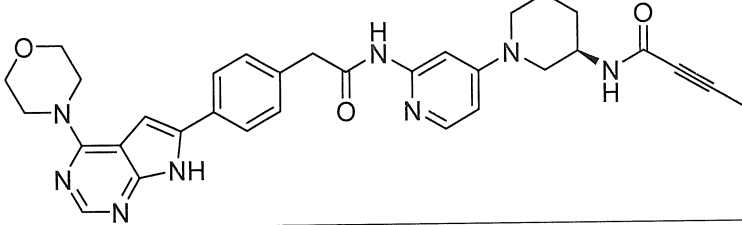
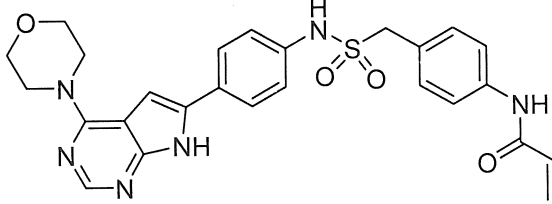
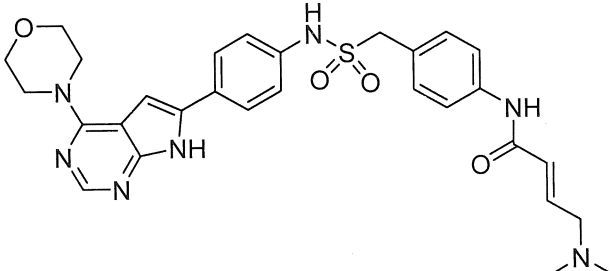
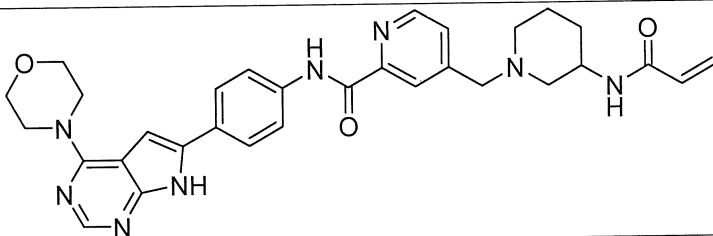
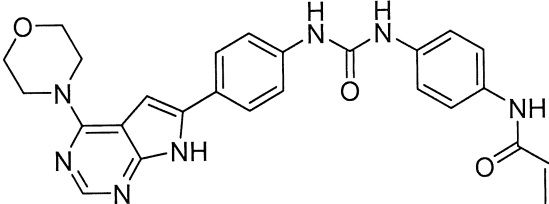
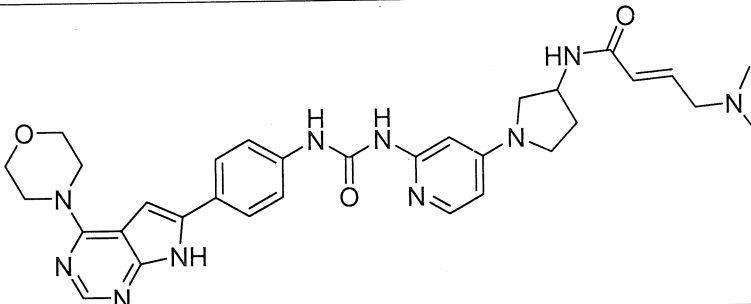
Các hợp chất khác theo sáng chế đã được hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp, hoặc một số phương pháp biến đổi của chúng, được mô tả ở đây. Các hợp chất này có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung sau đây. Được đánh giá rằng khi đưa ra các điều kiện quy trình điển hình hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.); các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay

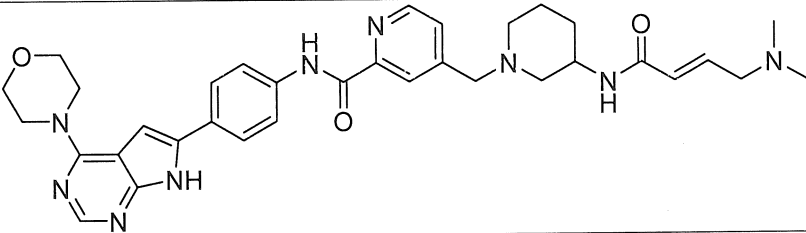
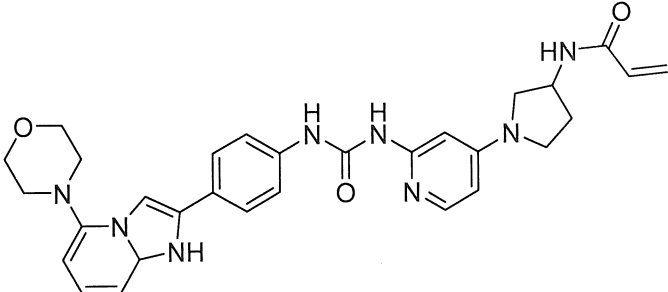
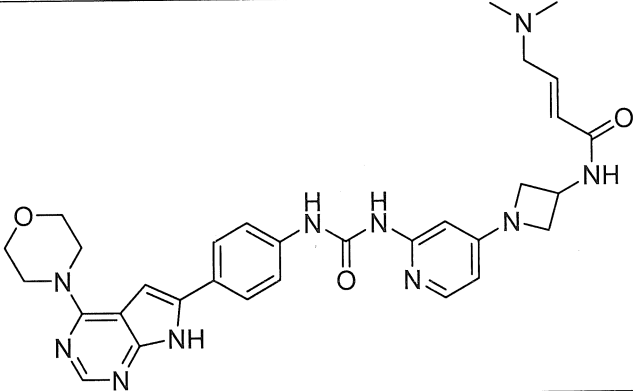
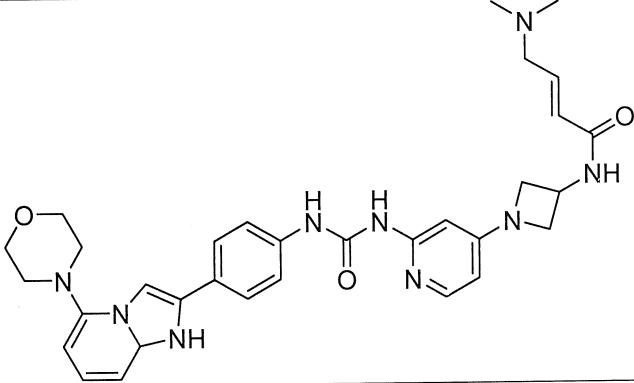
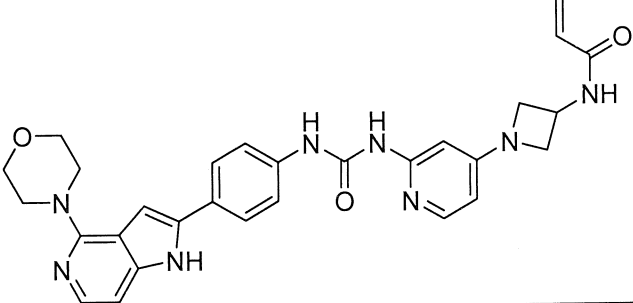
đổi với các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện đó có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường.

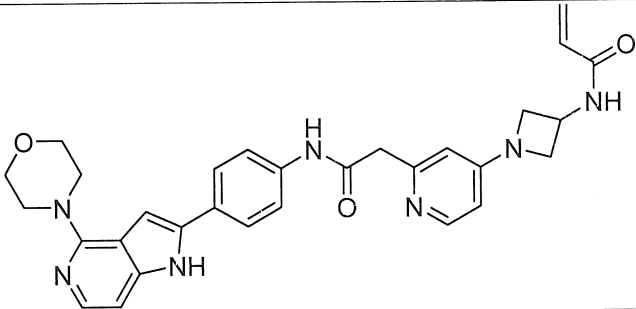
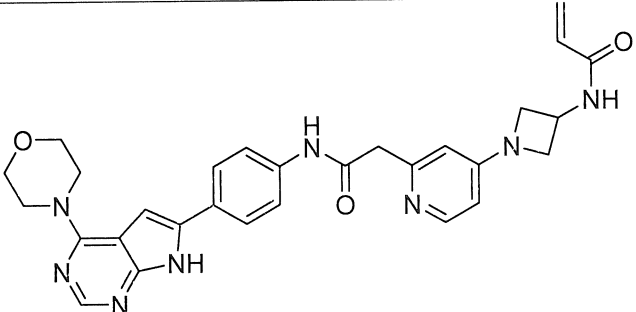
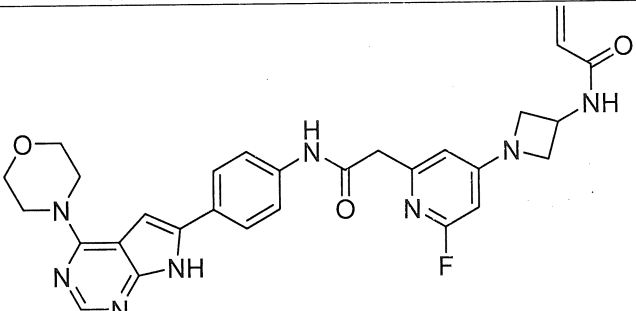
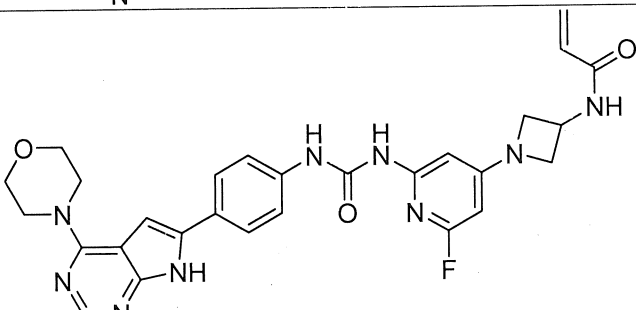
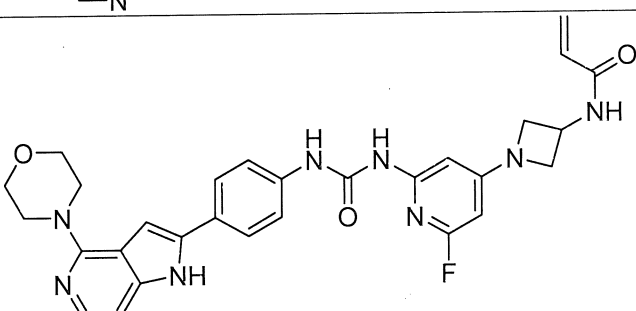
Các hợp chất sau đây được điều chế hoặc có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung được mô tả trong bảng 1:

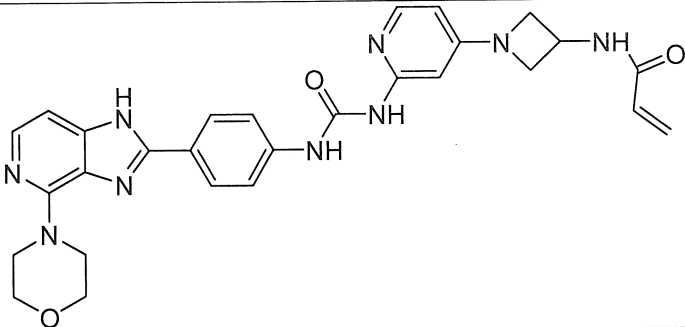
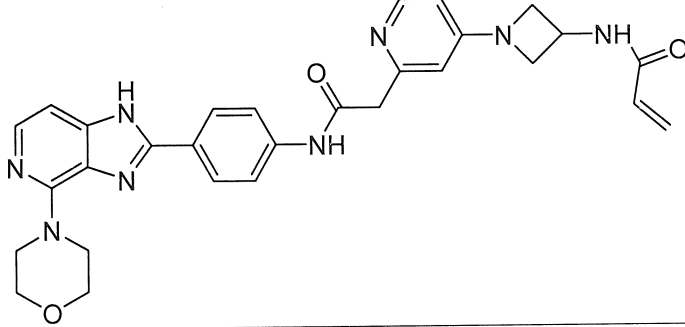
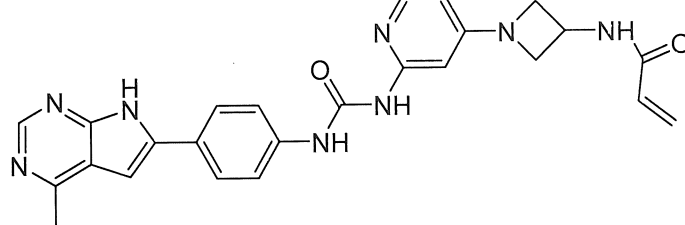
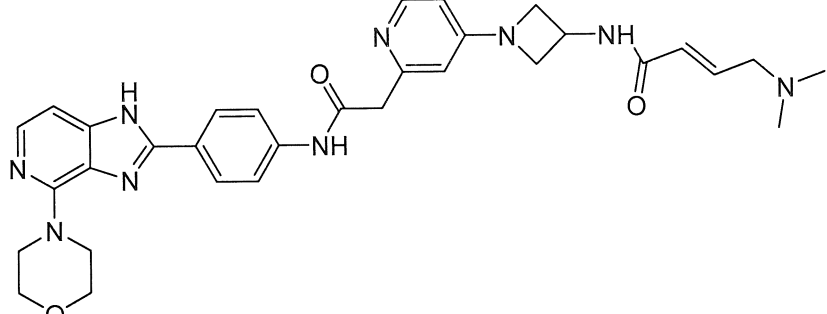
Bảng 1: Các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế

ID	Cấu trúc	MW
1		539,59
2		553,63
3		578,66
4		482,53
5		539,63

ID	Cấu trúc	MW
6		579,65
7		578,66
8		518,59
9		575,68
10		566,67
11		483,52
12		610,72

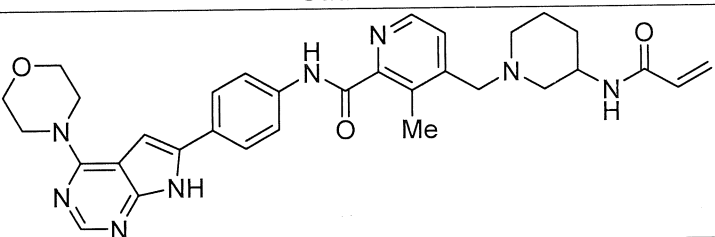
ID	Cấu trúc	MW
13		623,76
14		554,65
15		596,70
16		597,72
17		538,61

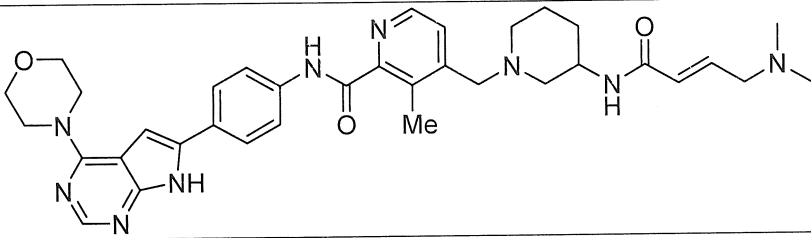
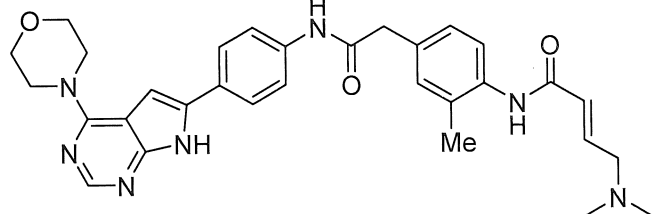
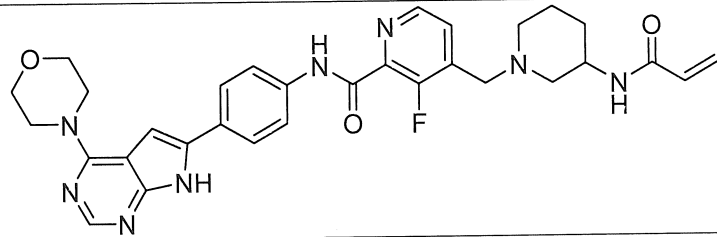
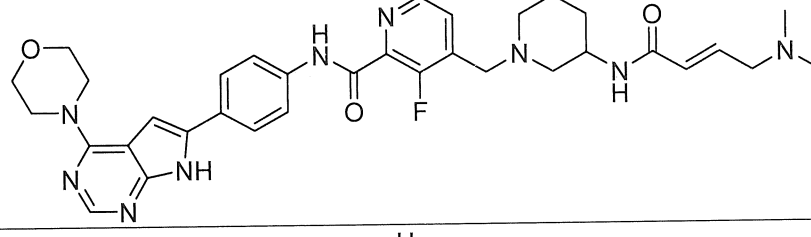
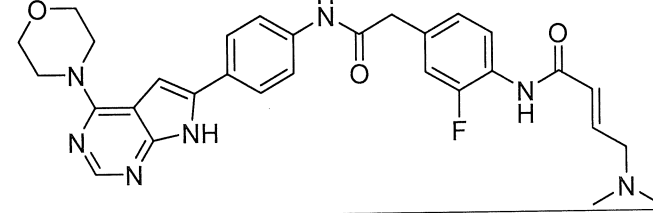
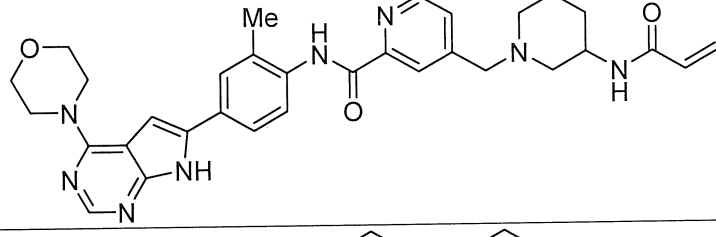
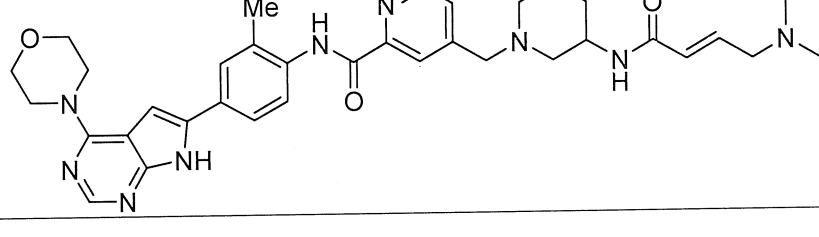
ID	Cấu trúc	MW
18		537,61
19		538,60
20		556,59
21		557,58
22		556,59

ID	Cấu trúc	MW
23		539,24
24		538,24
25		468,20
26		595,30

Các hợp chất bổ sung sau đây có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung được mô tả dưới đây:

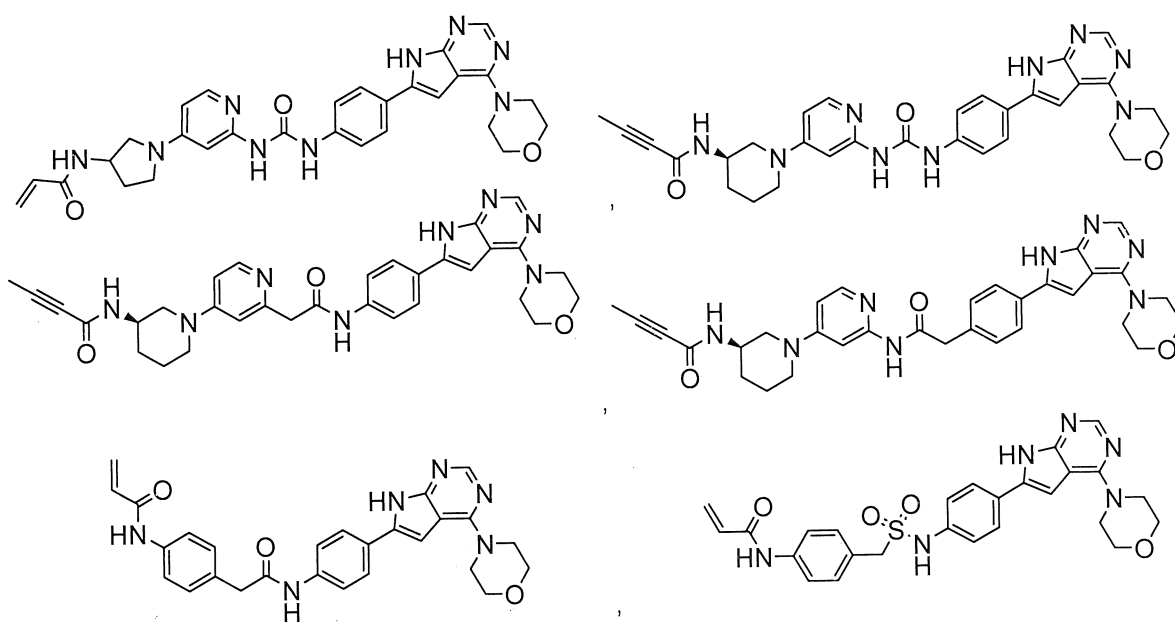
Bảng 2: Các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế

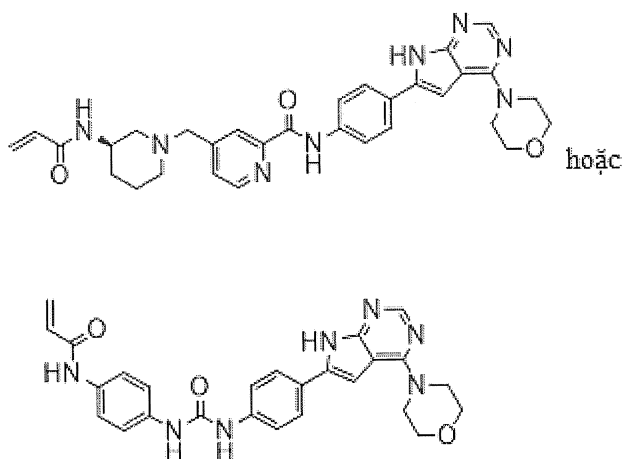
ID	Cấu trúc	MW
101		580,69

ID	Cấu trúc	MW
102		637,79
103		553,67
104		584,66
105		641,75
106		557,67
107		580,69
108		637,79

ID	Cấu trúc	MW
109		553,67
110		591,68
111		580,69
112		507,20

Các hợp chất bổ sung sau đây được điều chế hoặc có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung được mô tả dưới đây:





Ví dụ 101a: Hoạt tính ức chế Menin-MLL *in vitro*

Menin-MLL IC₅₀ của các hợp chất được bộc lộ ở đây được xác định như được mô tả ở dưới.

Chuẩn bị tế bào:

Dòng tế bào MOLM13 được tái sắp xếp bởi MLL và dòng tế bào mầm HL60 MLL phát triển trong môi trường nuôi cấy pha log được đếm và được tái huyền phù ở nồng độ 10.000 tế bào/100ul (100.000 tế bào/ml) trong môi trường chứa RPMI 10% FBS với Pen/Strep.

Tổng 100ul được đặt trong mỗi lỗ của một đĩa đáy tròn 96 lỗ được xử lý không có mô (Corning). Do đó, mỗi lỗ có 10.000 tế bào MOLM13 hoặc HL60 vào ngày này.

Pha loãng hợp chất:

Mỗi hợp chất được pha loãng đến nồng độ cuối cùng bằng 5mM trong DMSO. 15 ml ống Falcon được sử dụng để tạo ra thực hiện pha loãng. Dung dịch gốc 5mM này được bảo quản trong ống Eppendorf 2ml bảo vệ ánh sáng ở nhiều lượng nhỏ 50ul để ngăn việc đông lạnh-rã đông lặp đi lặp lại đối với toàn bộ dung dịch gốc.

Nồng độ cuối cùng được quyết định đối với mỗi hợp chất: 0,01uM, 0,03uM, 0,1uM, 0,3uM, 0,5uM, 1uM, 3uM và 5uM.

Đầu tiên, 2x dung dịch gốc làm việc cho mỗi nồng độ mong muốn được tạo ra bằng cách sử dụng môi trường RPMI 10% FBS tiêu chuẩn làm chất pha loãng.

Cụ thể, dung dịch gốc làm việc là 0,02uM, 0,06uM, 0,2uM, 0,6uM, 1uM, 2uM, 6uM và 10uM (2x nồng độ mong muốn được nêu ở trên) được tạo ra từ 5mM dung dịch gốc (xem lưu ý ở dưới để biết thêm chi tiết).

100ul mỗi dung dịch pha loãng gốc làm việc được bổ sung vào lỗ tương ứng chứa 100ul tế bào được đặt, do đó đạt được 1x nồng độ thuốc. Chiến lược tương tự được sử dụng cho nhánh đối chứng DMSO.

Thử nghiệm tăng sinh:

Sự tăng sinh được đo bằng cách sử dụng máy đo tế bào theo dòng BD Fortes và phần mềm FACS Diva. Tổng số tế bào sống được đo bằng cách nhuộm tế bào với thuốc nhuộm tế bào chết chẳng hạn như Sytox. Các tế bào được nuôi lại sau mỗi 3-4 ngày và thực hiện đếm vào các ngày 3, 7 và 10 hoặc 3, 6 và 9. Sự biệt hóa của các tế bào được đo bằng cách sử dụng CD11b là dấu hiệu của sự biệt hóa của bạch cầu đơn nhân.

Lưu ý: Để giảm thiểu sự không chính xác, khi dung dịch gốc có nồng độ cao hơn được tạo ra, thì dung dịch pha loãng 10 lần được tạo ra từ dung dịch gốc làm việc đó. Ví dụ: đầu tiên 10uM 2x dung dịch gốc làm việc được tạo ra bằng cách bổ sung 4ul 5mM được chất vào 2ml môi trường. Từ đó, 1uM và 0,1 dung dịch gốc làm việc được tạo ra bằng cách xoáy mạnh 10uM dung dịch gốc và bổ sung 90ul dung dịch gốc này vào 810ul môi trường (độ pha loãng 1:10). Kết quả là, độ pha loãng 1:10 tương tự của 1uM dung dịch gốc (90ul 1uM dung dịch gốc + 810ul môi trường) tạo ra 0,1uM dung dịch gốc làm việc. Theo cách này, 2x dung dịch gốc làm việc là 0,02uM, 0,06uM, 0,1uM, 0,2uM, 0,6uM, 1uM, 2uM và 10uM được tạo ra.

Sự ức chế IC₅₀ menin-MLL được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ 101b: Xác định IC₅₀ của các hợp chất theo sáng chế trong các dòng tế bào khác nhau (thử nghiệm tăng sinh thời gian dài)

1.1 Các dòng tế bào

5 dòng tế bào sau đây được sử dụng hoặc có thể được sử dụng cho thử nghiệm tăng sinh thời gian dài (bảng 2).

Dòng tế bào	Nguồn	Số lô	Mô tả	Sự tái sắp xếp MLL
RS4;11	ATCC	CRL-1873	bệnh bạch cầu, lympho bào cấp tính	MLL-AF4
NOMO-1	JCRB	IFO50474	bệnh bạch cầu, bạch cầu đơn nhân cấp tính	MLL-AF9
HL-60	ATCC	CCL-240	bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính	
MV-4-11	ATCC	CRL-9591	bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tủy đơn nhân biphenotypic B	MLL-AF4
Molm-13	AddexBio	C0003003	bệnh bạch cầu, cấp tính, dạng tủy, bệnh bạch cầu huyền phù	MLL-AF9

Bảng 3A: Giá trị IC₅₀ đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế (Cell Titer-Glo)

Pat ID	Loại tế bào	Ngày 4 IC ₅₀ (nM)	Ngày 7 IC ₅₀ (nM)	Ngày 11 IC ₅₀ (nM)	Ngày 14 IC ₅₀ (nM)
5	KG-1	>5000	>5000	4680	4070
	MOLM-13	500	340	350	360
	OCI-AML-3	830	660	580	600
	MV4-11	360	140	110	90
10	KG-1	470	330	270	240
	MOLM-13	100	50	50	80
	OCI-AML-3	190	140	100	120
	MV4-11	150	70	60	50

Bảng 3B: Giá trị IC₅₀ bổ sung đối với các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế (InCell)

Pat ID	Loại tế bào	Ngày 4 IC ₅₀ (nM)	Ngày 11 IC ₅₀ (nM)
5	KG-1	>5000	>4470
	MOLM-13	150	380
	OCI-AML-3	450	460
	MV4-11	420	490
10	KG-1	520	300
	MOLM-13	80	90
	OCI-AML-3	110	120
	MV4-11	170	170

Bảng 3C: So sánh Cell Titre Glo với INCell ở T4 và T11 đối với hợp chất 10 (bộ dữ liệu thứ nhất) và hợp chất 5 (bộ dữ liệu thứ hai)

Loại tế bào	Thời điểm	Đầu ra	pIC ₅₀	IC ₅₀ (μM)	%max	pIC ₅₀	IC ₅₀ (μM)	%max
KG-1	T4	CellTiter-Glo	6,33	0,47	99	<5,30	>5,00	<50
		InCell	*6,28	0,52	100	<5,30	>5,00	<50
	T11	CellTiter-Glo	6,57	0,27	99	5,33	4,68	59
		InCell	6,52	0,30	100	5,35	4,47	52
MOLM-13	T4	CellTiter-Glo	7,01	0,10	98	6,30	0,50	98
		InCell	7,11	0,08	98	6,83	0,15	97
	T11	CellTiter-Glo	7,32	0,05	99	6,45	0,35	99
		InCell	7,04	0,09	98	6,42	0,38	98
MV4-11	T4	CellTiter-Glo	6,82	0,15	99	6,44	0,36	99
		InCell	6,76	0,17	90	6,38	0,42	83
	T11	CellTiter-Glo	7,25	0,06	99	6,94	0,11	99
		InCell	6,76	0,17	90	*6,31	0,49	83
OCI-AML3	T4	CellTiter-Glo	6,72	0,19	99	6,08	0,83	97
		InCell	6,96	0,11	100	6,35	0,45	100
	T11	CellTiter-Glo	7,00	0,10	99	6,24	0,58	99
		InCell	6,91	0,12	100	6,34	0,46	100

Tế bào kết dính: Bảng tổng hợp pIC₅₀/IC₅₀

Bảng 3D: pIC₅₀/IC₅₀ tế bào kết dính đối với hợp chất 10 (bộ dữ liệu thứ nhất) và hợp chất 5 (bộ dữ liệu thứ hai)

Loại tế bào	Thời điểm	pIC ₅₀	IC ₅₀ (μM)	%max	pIC ₅₀	IC ₅₀ (μM)	%max
SK-LU-1	T4	6,17	0,68	82	<5,30	>5,00	<50
	T7	6,23	0,59	95	<5,30	>5,00	<50
	T11	6,43	0,37	98	<5,30	>5,00	<50
SK-LU-1/AMG510	T4	6,14	0,72	83	<5,30	>5,00	<50
	T7	6,35	0,45	95	<5,30	>5,00	<50
	T11	6,41	0,39	98	<5,30	>5,00	<50
MIAPaCa-2	T4	6,57	0,27	96	5,83	1,48	95
	T7	6,64	0,23	98	6,06	0,87	98
	T11	6,66	0,22	99	6,28	0,52	99
MIAPaCa-2/AMG510	T4	6,53	0,30	92	6,09	0,81	92
	T7	6,78	0,17	98	6,46	0,35	98
	T11	6,82	0,15	99	6,57	0,21	99
NCI-H23	T4	6,45	0,35	92	<5,30	>5,00	<50
	T7	6,58	0,26	96	<5,30	>5,00	<50
	T11	6,72	0,19	98	<5,30	>5,00	<50
Panc 10.05	T4	6,10	0,79	84	<5,30	>5,00	<50
	T7	6,31	0,49	97	<5,30	>5,00	<50
	T11	6,55	0,28	99	5,38	4,17	50

Thiết kế thử nghiệm tăng sinh thời gian dài

Hợp chất theo sáng chế được kiểm tra trong 5 dòng huyền phù bằng thử nghiệm tăng sinh thời gian dài 14 ngày.

Hợp chất được kiểm tra trong chuẩn độ liều 10 điểm (khách hàng sẽ xác định nồng độ bắt đầu và phác đồ pha loãng) và nồng độ DMSO cuối cùng được duy trì ở mức 0,2%.

Chất dẫn thuốc và đối chứng môi trường cũng được đề xuất. Tất cả quy trình điều trị được thực hiện ba lần.

3 đĩa được sử dụng cho mỗi dòng tế bào và 15 đĩa được sử dụng cho 5 dòng tế bào.

Quy trình thử nghiệm tăng sinh thời gian dài

Vào ngày 0, trong đĩa 96 lỗ đáy phẳng, bổ sung 100 μL tế bào mỗi lỗ ở mật độ tối ưu hóa. Điều chế các hợp chất trong DMSO ở 500X nồng độ cuối cùng. Pha loãng các hợp chất bằng DMSO ở độ pha loãng. Pha loãng các hợp chất trong môi trường ở $3 \times$ nồng độ cuối cùng. Bổ sung 50 μL hợp chất hoặc DMSO ở $3 \times$ nồng độ cuối cùng vào mỗi lỗ. Thể tích cuối cùng trong mỗi lỗ là 150 μL , và nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,2%. 3 lỗ đối chứng không được xử lý cũng được bao gồm, bằng cách bổ sung 50 μL chỉ mình môi trường. Ủ các đĩa trong 96 giờ.

Đếm tế bào bằng cách sử dụng Acumen, với khả năng cho đĩa 96 lỗ. Hút thả tế bào lên và xuống để trộn trong mỗi lỗ, và bổ sung thể tích mong muốn của các tế bào vào đĩa 96 lỗ poly-D-lysine đáy phẳng mới. Bổ sung Calcein AM ở 1 μM nồng độ cuối cùng. Để tế bào ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó quay nhanh để khiến tế bào lắng xuống đáy của các lỗ. Ủ đĩa này thêm 40 phút trong thiết bị ủ. Lấy đĩa này ra và đọc bằng Acumen. Tính số lượng tế bào để tính hệ số pha loãng.

Phân chia đĩa chính. Để làm được điều này, tính tổng số tế bào sống bằng cách sử dụng bước:

1. Lấy giá trị trung bình của các lần lặp lại cho mỗi liều cần được sử dụng trong việc phân chia tế bào.

2. Sử dụng đĩa 96 lỗ đáy chữ V để quay các tế bào xuống để loại bỏ môi trường cũ và hợp chất để tách các tế bào.

3. Dựa trên tỷ lệ phân chia, đặt lượng môi trường và tế bào thích hợp vào đĩa đáy chữ V, và quay đĩa với tốc độ 1100 vòng/phút trong 5 phút.

4. Sau khi quay, loại bỏ môi trường, cẩn thận để không làm xáo trộn viên tế bào. Tái huyền phù viên tế bào trong 100 μ L môi trường mới và bổ sung vào đĩa đáy phẳng 96 lỗ mới.

5. Bổ sung hợp chất mới, theo cùng cách như bước 3).

6. Ủ đĩa trong 72 giờ. Lặp lại các bước 5)-10) vào ngày 7.

7. Ủ đĩa trong 96 giờ. Lặp lại bước 5)-10) vào ngày 11.

8. Ủ 72 giờ và lặp lại bước 5) để đếm lần cuối.

9. Phân tích dữ liệu.

Để tính toán sự phát triển trong ngày 4, 7, 11, và 14:

1. Tính hệ số phân chia từ ngày 4 đến ngày 7, từ ngày 7 đến ngày 11, và từ ngày 11 đến ngày 14. Hệ số phân chia là tế bào sống/mL vào ngày X (là ngày 4, 7 hoặc 11) chia cho mật độ tế bào đang được phân chia trở lại.

2. Đối với sự phát triển của các tế bào từ ngày 4 đến ngày 7, nhân mật độ tế bào sống/mL của ngày 7 với hệ số phân chia từ ngày 4.

3. Đối với sự phát triển tế bào từ ngày 7 đến ngày 11, nhân mật độ tế bào sống/mL của ngày 11 với hệ số phân chia của ngày 4, và 7.

4. Đối với sự phát triển tế bào từ ngày 11 đến ngày 14, nhân mật độ tế bào sống/mL của ngày 14 với hệ số phân chia của ngày 4, 7, và 11.

5. Vẽ biểu đồ sinh trưởng trên biểu đồ nửa logarit (tế bào sống/mL trên trục Y, theo log và ngày trên trục X).

6. Sự ức chế sinh trưởng được tính bằng công thức ((số lượng tế bào chưa xử lý—số lượng tế bào đã xử lý)/số lượng tế bào chưa xử lý)).

7. Tính IC₅₀ đối với mỗi hợp chất trong mỗi dòng bằng cách sử dụng XLFit (mô hình liều—đáp ứng Sigmoidal, $y = (\text{Đáy} + ((\text{Trên} - \text{Đáy}) / (1 + ((\text{IC}_{50}/x)^{\text{độ dốc Hill}})))$).

Ví dụ 102

Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá khả năng của các hợp chất theo sáng chế, chất ức chế tương tác Menin/MLL trong việc ức chế sự tăng sinh tế bào. Tác dụng ức chế tăng sinh đã được nghiên cứu trong hai tế bào bệnh bạch cầu MLL của người

được chọn trên bazơ của protein dung hợp MLL và được liệt kê trong bảng 1. Dòng tế bào HL-60 được sử dụng làm đối chứng âm (bảng 3).

Loại tế bào	Dung hợp gen MLL
MV-4-11	MLL-AF4
MOLM-13	MLL-AF9

ATP có trong tất cả các tế bào hoạt động trao đổi chất và được coi là chất đánh dấu cho khả năng sống sót và tăng sinh của tế bào. Hoạt động tế bào trao đổi chất được xác định bằng cách sử dụng kit CellTiter-Glo của Promega, hệ thống theo dõi ATP dựa trên việc tạo ra sự phát quang bằng phản ứng của ATP với luciferaza tái tổ hợp UltraGlo® (Kawano et al., 2016), theo khuyến nghị thử nghiệm của nhà cung cấp.

Thiết kế thí nghiệm

Thử nghiệm được mô tả đánh giá khả năng của các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế để ức chế sự tăng sinh tế bào trong tế bào bệnh bạch cầu MLL của người cộng với dòng tế bào đối chứng âm.

Thử nghiệm này tạo ra giá trị hiệu lực (IC_{50}) đối với mỗi hợp chất thử nghiệm tại một thời điểm duy nhất ngày 4 (T4).

Bảy nồng độ của NCE ($2,00E-05$ - $6,67E-06$ - $2,22E-06$ - $7,41E-07$ - $2,47E-07$ - $8,23E-08$ - $2,74E-08M$), được đánh giá hai lần khi kiểm tra riêng lẻ ở tất cả các dòng tế bào. MI-503 (Borkin et al., 2015) được sử dụng làm hợp chất tham chiếu và được kiểm tra ở cùng nồng độ là NCE. 100% sự tăng sinh được thể hiện bằng tế bào chưa được xử lý (0,2% DMSO). Sự phát triển tế bào được theo dõi lên đến 4 ngày khi nuôi cấy.

Vật liệu và phương pháp

Nuôi cấy tế bào

Tế bào MV4-11, MOLM-13 và HL-60 (xem bảng 2) được duy trì trong môi trường RPMI-1640 (Invitrogen, số lô 618700, số mẻ 1965930) được bổ sung 10% FBS bất hoạt bởi nhiệt (Invitrogen, số lô 10500, số mẻ 08Q8078K) và 1% Pen-Strep (Invitrogen, số lô 15140, số mẻ 1910859) và được nuôi cấy ở nhiệt độ $37^{\circ}C$ trong thiết bị ủ được làm ẩm bằng 5% CO_2 . Tất cả dòng tế bào phát triển trong huyền phù và mật độ tế bào được duy trì trong khoảng 2×10^5 - 1×10^6 tế bào sống/ml. Các tế bào được tạo viên 130 g x 5 phút và môi trường đã điều hòa được sử dụng để pha loãng huyền phù tế bào.

Bảng 3 - Danh sách các dòng tế bào được sử dụng trong nghiên cứu

Dòng tế bào	Nhà cung cấp/người bán	Số lô	Số mẻ	Mật độ tế bào (tế bào/ml)*
HL-60	ATCC/LCC	CCL-240	63478792	15.000
MV4-11	ATCC/LCC	CRL-9591	63567001	10.000
MOLM-13	AddexBio/DBA	C003003	126132	1.000

* mật độ tế bào khi gieo (T0)

Chất thử nghiệm dung dịch gốc

Bảng 4 – Danh sách các hợp chất được thử nghiệm

ID hợp chất bên ngoài	ID hợp chất bên trong	ID mẻ	MW
MI-503		S781701	564,6
Hợp chất 1		ET20241-115-P1	539,6

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong lọ thủy tinh ở 10 mM trong DMSO có độ tinh khiết $\geq 99,9\%$ (Sigma, D8418, số mẻ SHBH4245V) và được bảo quản ở nhiệt độ -20°C trong ống Eppendorf 1,5 mL.

Chuẩn bị đĩa chứa hợp chất

Dung dịch pha loãng theo mạch từ 1 đến 3 trong DMSO 100% được chuẩn bị bắt đầu từ 10 mM dung dịch gốc để tạo ra đường cong đáp ứng nồng độ 7 điểm (concentration response curve - CRC).

Đối với mỗi đĩa để kiểm tra, một bản sao đĩa 0,4 μL và bốn bản sao đĩa 0,3 μL sau đó được dán tem vào các đĩa 96 lỗ không được xử lý để chống bám dính tế bào (Sarstedt - số lô 82,1581,001) bằng cách xử lý chất lỏng âm học, Echo, ở nồng độ bằng 500 lần nồng độ thử nghiệm cuối cùng. Các đĩa được dán tem được bảo quản ở nhiệt độ -20°C . Nồng độ cuối cùng đối với hợp chất tham chiếu, MI-503, và các chất thử nghiệm là: $2,00\text{E-}05$, $6,67\text{E-}06$, $2,22\text{E-}06$, $7,41\text{E-}07$, $2,47\text{E-}07$, $8,23\text{E-}08$ và $2,74\text{E-}08$ M.

Quy trình thử nghiệm sự tăng sinh kéo dài

Các tế bào được đặt trong đĩa vi chuẩn đáy phẳng 96 lỗ ở mật độ tế bào bằng 15.000 tế bào/ml đối với HL-60, 1000 tế bào/ml đối với MOLM-13 và 10.000 tế bào/ml đối với MV4-11. Các tế bào được xử lý bằng 0,2% DMSO (Sigma, D8418, số mẻ SHBH4245V) hoặc dung dịch pha loãng theo chuỗi của các hợp chất ($0,027\mu\text{M}$ - $20\mu\text{M}$) trong DMSO (0,2% nồng độ cuối cùng). Các tế bào được ủ trong thiết bị ủ $5\% \text{CO}_2$ ở nhiệt độ 37°C trong 4 ngày. Thử nghiệm CellTiterGlo về khả năng sống sót (Promega)

được sử dụng. Sự phát quang được đọc bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa nhiều nhãn VictorV (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng quy trình chuẩn để phát quang trong đĩa 96 lỗ. Thí nghiệm được thực hiện hai lần.

Xử lý dữ liệu và phân tích

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng % ức chế so với 0,2% DMSO đối chứng âm, và được tính như sau:

$$\% \text{ ức chế} = 100 - [(Mẫu \text{ RLU}) \times 100 / (\text{đối chứng trung bình RLU}^*)]$$

*tế bào chứa 0,2% DMSO

CRC được phân tích bằng giá trị GraphPad và IC_{50} được tính toán bằng hồi quy phi tuyến tính bằng cách sử dụng phương trình logic 4 thông số. Giá trị IC_{50} (μM) được báo cáo trong bảng dữ liệu cuối cùng. Sự khớp đường cong được thực hiện không cần liên quan đến tất cả các thông số. Hạn chế bất kỳ đã được báo cáo trong bảng kết quả.

Kết quả

Sau khi kiểm tra bằng mắt thường, không có vấn đề về độ hòa tan nào được quan sát thấy đối với tất cả các hợp chất được thử nghiệm.

Việc tăng nồng độ MI-503 đã ức chế khả năng sống sót của tế bào theo cách phụ thuộc vào nồng độ trong tất cả các dòng tế bào được xử lý bằng các giá trị IC_{50} là $0,42 \mu M$ trong HL-60, $0,19 \mu M$ trong MV4-11 và $0,23 \mu M$ trong MOLM-13 (Fig.1, Fig.2 và Fig.3).

Như được thể hiện trong bảng 5, hợp chất 1 ức chế khả năng sống sót của MV4-11 và MOLM-13 với giá trị IC_{50} bằng $0,15 \mu M$ và $0,20 \mu M$. Hiệu quả tương tự được quan sát đối với cả hai hợp chất trong tế bào HL-60 với IC_{50} là $0,19 \mu M$ đối với hợp chất 1.

Bảng 5 – Hiệu quả ức chế của hợp chất 1 và MI-503 đối với sự tăng sinh của tế bào MOLM-13, MV4-11 và HL-60.

Hợp chất	HL-60				MV4-11 (MLL-AF4)				MOLM-13 MLL-AF9			
	IC_{50} μM	pIC ₅₀	Độ độc	% max	IC_{50} μM	pIC ₅₀	Độ độc	% max	IC_{50} μM	pIC ₅₀	Độ độc	% max
Hợp chất 1 MI-503	0,19	6,71	2,1	80	0,15	6,82	1,6	98	0,20	6,70	4,4	85
	0,42	6,38	1,0	103	0,19	6,73	1,4	100	0,23	6,63	1,0	98

Kết luận

MI-503 cho thấy giá trị hiệu lực phù hợp với dữ liệu thu được trước đó.

Trong các tế bào MV4-11, MOLM-13 và HL-60, hợp chất 1 cho thấy giá trị hiệu lực tương tự; profin tương tự được quan sát. Hợp chất 1 thể hiện độ độc lớn hơn, đạt mức ức chế tối đa ở nồng độ thấp hơn so với MI-503 trên cả ba dòng tế bào.

Dữ liệu thử nghiệm LTP bổ sung:

Bảng 7

Pat ID	Loại tế bào	Ngày 4 IC ₅₀ (nM)	Ngày 7 IC ₅₀ (nM)	Ngày 11 IC ₅₀ (nM)	Ngày 14 IC ₅₀ (nM)
1	HL-60	790	600	780	890
	MOLM-13 MLL-AF9	830	450	500	720
	MV4-11 MLL-AF4	760	580	550	380
	RS4-11 MLL- AF4	550	112	>5	ND
10	HL-60	430	260	290	270
	MOLM-13 MLL-AF9	260	280	240	230
	MV4-11 MLL-AF4	460	290	220	200
	RS4-11 MLL- AF4	500	470	>5	ND

Bảng 8

Pat ID	Loại tế bào	Ngày 4 IC ₅₀ (nM)	Ngày 7 IC ₅₀ (nM)	Ngày 11 IC ₅₀ (nM)	Ngày 14 IC ₅₀ (nM)
13	HL-60	620	380	430	440
	MOLM-13 MLL-AF9	420	350	80	190
	MV4-11 MLL- AF4	600	510	320	280
	RS4-11 MLL- AF4	710	630	>5	ND
15	HL-60	1150	680	850	890
	MOLM-13 MLL-AF9	1020	410	320	330
	MV4-11 MLL- AF4	650	460	350	350
	RS4-11 MLL- AF4	1450	1550	>5	ND
23	HL-60	>5	>5	>5	>5

Pat ID	Loại tế bào	Ngày 4 IC ₅₀ (nM)	Ngày 7 IC ₅₀ (nM)	Ngày 11 IC ₅₀ (nM)	Ngày 14 IC ₅₀ (nM)
	MOLM-13 (MLL-AF9)	>5	>5	1410	3890
	MV4-11 MLL- AF4	>5	4370	1700	1230
	RS4-11 MLL- AF4	1480	930	>5	ND

Ví dụ 103 - Quy trình thử nghiệm sự tăng sinh kéo dài thay thế

Ngày bắt đầu thí nghiệm (T0) tất cả các dòng tế bào huyền phù được đếm bằng thiết bị phân tích khả năng sống sót của tế bào, Vi-CELL và được pha loãng thích hợp bằng môi trường mới để thu được mật độ tế bào được báo cáo trong đoạn hệ thống thử nghiệm.

Các tế bào được kiểm tra sau 4 lần cấy chuyển sau khi rã đông.

200µL/lỗ và 150µL/lỗ huyền phù tế bào được bổ sung lần lượt vào đĩa chứa hợp chất 0,4µL/lỗ và 0,3µL/lỗ.

- Đĩa chứa tế bào chứa huyền phù với lượng 200µL/lỗ được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ được làm ẩm bằng 5% CO₂.

- Từ mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm tế bào với 150µL/lỗ, 100 µL được thu và được chuyển vào đĩa Optiplate 96 lỗ (Perkin Elmer, số lô 6005290) và khả năng sống sót của tế bào được xác định như được mô tả trong đoạn 4.3 (T0).

Sau bốn ngày nuôi cấy (T4) môi trường mới với 150µL/lỗ được bổ sung vào đĩa hợp chất bản sao với 0,3µL/lỗ.

- Từ mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm tế bào với 200µL/lỗ :
 - 100µL được lấy mẫu để xác định khả năng sống sót của tế bào như được mô tả trong đoạn 4.3 (T4).

- 50 µL được thu và được bổ sung vào đĩa hợp chất với 150µL/lỗ được chuẩn bị như được mô tả trong điểm thứ nhất để pha loãng huyền phù tế bào với tỷ lệ 1:4.

- Đĩa thử nghiệm tế bào được pha loãng và chứa huyền phù với 200µL/lỗ được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ được làm ẩm với 5% CO₂.

Ở T7 – T11 - T14 được tiến hành như được mô tả trong T4, ngoại trừ việc không tiếp tục thực hiện pha loãng tế bào ở T14.

Xác định khả năng sống sót của tế bào

Đĩa chứa các mẫu cần được thử nghiệm được làm cân bằng ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 30 phút và sau đó 30µL/lỗ chất phản ứng Promega CellTiterGlo® được bổ sung.

Các hàm lượng sẽ được trộn trong 5 phút trên thiết bị lắc theo quỹ đạo để gây ra sự ly giải tế bào và sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thêm 10 phút để làm ổn định tín hiệu huỳnh quang.

Sự phát quang được đọc bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa nhiều nhãn VictorV (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng quy trình chuẩn để phát quang trong đĩa 96 lỗ.

Xử lý dữ liệu và phân tích

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng % ức chế so với 0,2% DMSO đối chứng âm, và được tính như sau:

- % ức chế = $100 - [(Mẫu\ RLU) \times 100 / (Đối\ chứng\ trung\ bình\ RLU*)]$
- *tế bào chứa 0,2% DMSO

CRC được phân tích bằng GraphPad và giá trị IC₅₀ được tính toán bằng hồi quy phi tuyến tính bằng cách sử dụng phương trình logic 4 thông số. Giá trị IC₅₀ (µM) được báo cáo trong bảng dữ liệu cuối cùng.

Sự khớp đường cong được thực hiện không cần liên quan đến tất cả các thông số. Hạn chế bất kỳ đã được báo cáo trong bảng kết quả.

Kết quả

Đường cong sinh trưởng tế bào

Đường cong sinh trưởng tế bào được vẽ như được mô tả trong phần thiết kế thí nghiệm và được báo cáo trong phụ lục 1.

Các tế bào MOLM-13 và MV4-11 phát triển theo cấp số nhân trong 14 ngày khi nuôi cấy với tốc độ sinh trưởng phụ thuộc vào loại tế bào.

Các tế bào HL-60 sinh trưởng theo cấp số nhân lên đến 11 ngày khi nuôi cấy trong cả hai thí nghiệm. Sự phát triển chậm lại được quan sát giữa T11 và T14.

RS4; 11 tế bào cho thấy profin sinh trưởng chậm lên đến 7 ngày khi nuôi cấy sau đó sự sinh trưởng giảm dần với mức giảm tín hiệu đáng kể ở T14. Ở T14 khả năng sống sót của tế bào là rất thấp gần với giới hạn phát hiện thấp hơn do không có cửa sổ tín hiệu khả thi. Dữ liệu thu được tại thời điểm này (T14) được loại trừ khỏi sự phân tích dữ liệu.

Ức chế quá trình tăng sinh tế bào

Việc kiểm tra bằng mắt thường các lỗ đã xử lý được thực hiện trong toàn bộ thời gian xử lý để đánh giá liệu có xảy ra kết tủa hợp chất hay không. Không có vấn đề về độ hòa tan được quan sát thấy đối với bất kỳ hợp chất nào được thử nghiệm.

Ảnh hưởng của các chất thử nghiệm để ức chế sự tăng sinh tế bào ở các điểm cuối khác nhau được tổng hợp trên Fig.7 và Fig.8. pIC_{50} , IC_{50} , độ dốc và % hiệu ứng tối đa ở nồng độ thử nghiệm cao nhất được báo cáo.

Hợp chất 10 - ở T4, việc tăng nồng độ của hợp chất 10 đã ức chế hoàn toàn khả năng sống sót của tế bào của tất cả các tế bào có giá trị hiệu lực tương tự. Profin hợp chất này được duy trì trong 14 ngày khi nuôi cấy.

Hợp chất 13 - ở T4, việc tăng nồng độ của hợp chất 13 đã ức chế hoàn toàn khả năng sống sót của tế bào của tất cả các tế bào có giá trị hiệu lực tương tự. Sự dịch chuyển sang trái của CRC cùng với sự tăng thời gian nuôi cấy đã được quan sát thấy trong các tế bào MOLM-13.

Hợp chất 15 - Ở T4 hợp chất 15 ức chế hoàn toàn khả năng sống sót của tế bào của tất cả các dòng tế bào. Quan sát thấy sự thay đổi hiệu lực yếu theo thời gian nuôi cấy.

Hợp chất 23 - Ở T4 hợp chất 23 cho thấy hiệu quả chỉ ở RS4; 11. Trong suốt 14 ngày nuôi cấy, quan sát thấy sự tăng hiệu quả đối với các tế bào MOLM-13 và MV4-11 trong khi không hoạt động ở HL-60 đã được xác nhận cho đến T14.

Ví dụ 6: Dược phẩm

Các dược phẩm được mô tả dưới đây được thể hiện bằng hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) cho mục đích minh họa.

Ví dụ 6a: Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa

Để điều chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thích hợp để dùng bằng cách tiêm, 100 mg muối tan được trong nước của hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được hòa tan trong DMSO và sau đó được trộn với 10 mL nước muối vô trùng 0,9%. Hỗn hợp được kết hợp thành dạng đơn vị liều thích hợp để dùng bằng cách tiêm.

Ví dụ 6b: Dược phẩm dùng qua miệng

Để điều chế dược phẩm để phân phối qua miệng, 100 mg hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được trộn với 750 mg tinh bột. Hỗn hợp này được kết hợp thành đơn vị liều dùng qua đường miệng, chẳng hạn như viên nang gelatin cứng, là thích hợp để dùng qua đường miệng.

Ví dụ 6c: Dược phẩm dùng dưới lưỡi (viên thuốc hình thoi cứng)

Để điều chế dược phẩm để phân phối trong miệng, chẳng hạn như viên thuốc hình thoi cứng, trộn 100 mg hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) với 420 mg đường dạng bột được trộn với 1,6 mL xi rô ngô nhát, 2,4 mL nước cất, và 0,42 mL dịch chiết bạc hà. Hỗn hợp được trộn nhẹ nhàng và được rót vào khuôn để tạo ra viên thuốc hình thoi thích hợp để dùng qua miệng.

Ví dụ 6d: Dược phẩm xông hít

Để điều chế dược phẩm để phân phối bằng cách xông hít, 20 mg hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được trộn với 50 mg axit xitric khan và 100 mL dung dịch natri clorua 0,9%. Hỗn hợp được kết hợp vào thiết bị phân phối xông hít, chẳng hạn như dụng cụ phun sương, mà thích hợp để dùng bằng cách xông hít.

Ví dụ 6e: Dược phẩm gel dùng qua trực tràng

Để điều chế dược phẩm để phân phối qua trực tràng, 100 mg hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được trộn với 2,5 g metylxenluloza (1500 mPa), 100 mg metylparapen, 5 g glyxerin và 100 mL nước tinh khiết. Hỗn hợp gel tạo thành sau đó được kết hợp vào thiết bị phân phối qua trực tràng, chẳng hạn như xy lanh, là thích hợp để dùng qua trực tràng.

Ví dụ 6f: Dược phẩm gel dùng tại chỗ

Để điều chế dược phẩm gel dùng tại chỗ, 100 mg hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được trộn với 1,75 g hydroxypropyl xenluloza, 10 mL propylen glycol, 10 mL

isopropyl myristat và 100 mL USP rượu được tinh chế. Hỗn hợp gel tạo thành sau đó được đưa vào vật chứa, chẳng hạn như ống, là thích hợp để dùng tại chỗ.

Ví dụ 6g: Dược phẩm dạng dung dịch dùng cho mắt

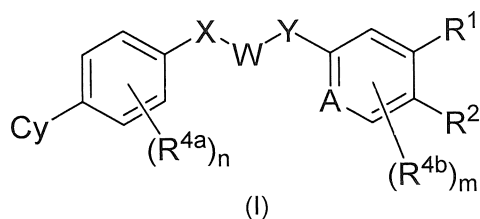
Để điều chế dược phẩm dạng dung dịch dùng cho mắt, 100 mg hợp chất có công thức (I)-(XLIIIc) được trộn với 0,9 g NaCl trong 100 mL nước tinh khiết và được lọc bằng cách sử dụng thiết bị lọc 0,2 micron. Dung dịch đẳng trương thu được sau đó được kết hợp vào đơn vị phân phối cho mắt, chẳng hạn như thuốc nhỏ mắt, là thích hợp để dùng cho mắt.

Dược hiệu là các ví dụ và các phương án được mô tả ở đây chỉ nhằm mục đích minh họa và nhiều cải biến hoặc thay đổi khác nhau của chúng sẽ được gợi ý cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được bao gồm trong nguyên lý và phạm vi của đơn này và phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các công bố, patent, và các đơn yêu cầu cấp patent được trích dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ vì tất cả các mục đích.

Ít nhất một số tên hóa học của các hợp chất theo sáng chế như được đưa ra và nêu trong đơn này, có thể đã được tạo ra trên cơ sở tự động bằng cách sử dụng chương trình phần mềm đặt tên hóa học có sẵn trên thị trường và chưa được xác minh độc lập. Trong trường hợp tên hóa học được chỉ định và cấu trúc được mô tả khác nhau thì cấu trúc được mô tả sẽ chiếm ưu thế. Trong các cấu trúc hóa học trong đó tâm bất đối tồn tại trong một cấu trúc nhưng không có hóa học lập thể cụ thể nào được thể hiện cho tâm bất đối này, thì cả hai chất đồng phân đối ảnh liên quan đến cấu trúc bất đối đều được bao hàm bởi cấu trúc này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

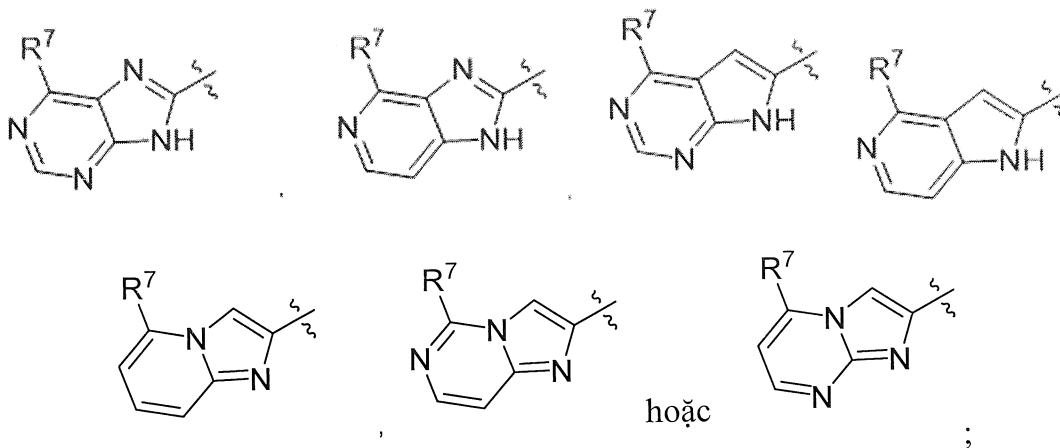


hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

trong đó:

A là N;

Cy là



trong đó;

X là $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc $-\text{O}-$;

Y là liên kết đơn, $-\text{NR}^{3a}-$, $-\text{C}(\text{R}^{3b})_2-$, hoặc $-\text{O}-$;

W là $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_2-$;

(i) R^1 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl; và

R^2 là $\text{CH}_2\text{-Cy}^2\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$ hoặc $\text{Cy}^2\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$; hoặc

(ii) R^1 là $\text{CH}_2\text{-Cy}^2\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$ hoặc $\text{Cy}^2\text{-NHC}(\text{O})\text{-C}(\text{R}^{6a})=\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{R}^{6c})$; và

R^2 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl;

Cy² là vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh được thế hoặc chưa được thế, phenyl được thế hoặc chưa được thế, hoặc pyridyl được thế hoặc chưa được thế, trong đó vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

mỗi R^{3a} độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^{3b} độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^{4a} độc lập là H, halo, CN, C₁₋₆ alkyl, C(O)R, C(O)N(R)₂, C(O)OR, N(R)₂, NRC(O)R, OR, S(O)₂R, C₃₋₇ xycloalkyl, vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

mỗi R^{4b} độc lập là H, halo, CN, C₁₋₆ alkyl, C(O)R, C(O)N(R)₂, C(O)OR, N(R)₂, NRC(O)R, OR, S(O)₂R, C₃₋₇ xycloalkyl, vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

mỗi R độc lập là H; C₁₋₆ béo; vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh; phenyl; vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh; hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; trong đó dị vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

hoặc:

hai nhóm R sinh đôi cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh có 0,

1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

R^{6a} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{6b} là H hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc

R^{6a} và R^{6b} nối với nhau tạo ra liên kết đơn;

R^{6c} là H hoặc C_{1-6} alkyl chưa được thế; hoặc mỗi trong số R^{6a} , và R^{6b} là H, và R^{6c} là C_1-C_6 alkyl;

trong đó C_{1-6} alkyl được thế bằng $N(CH_3)_2$ hoặc chưa được thế;

R^7 là

i) vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, vòng aryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh độc lập có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và mỗi vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh độc lập có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

ii) vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và được thế bằng Me, Et, hoặc i-Pr;

iii) pyridyl được thế bằng halo, hydroxyl, CN, C_{1-6} alkyl được thế hoặc chưa được thế, amino, hoặc alkoxy; hoặc

iv) imidazolyl được thế bằng Me, Et, i-Pr, Cl, F, CF_3 , hoặc CN;

m là 1, 2, hoặc 3; và

n là 1, 2, 3, hoặc 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $-XWY-$ là $-CH_2C(O)NH-$, $-CH_2S(O)NH-$, $-CH_2S(O)_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHS(O)CH_2-$, $-NHS(O)NH-$, $-NHS(O)_2CH_2-$, hoặc $-NHS(O)_2NH-$.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

trong đó:

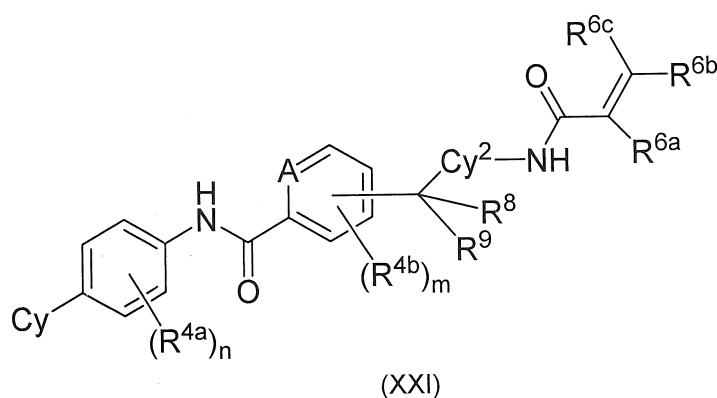
R^7 là pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl;

trong đó imidazolyl được thế bằng F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, hoặc CH(CH₃)₂ hoặc chưa được thế; và

trong đó pyridyl được thế bằng F, Cl, CN, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, NH₂, hoặc OH, hoặc chưa được thế.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó Cy² là azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, azepiny, hoặc phenyl được thế hoặc chưa được thế.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (XXI):



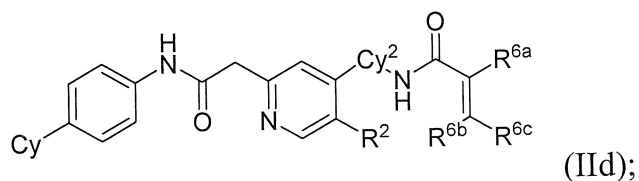
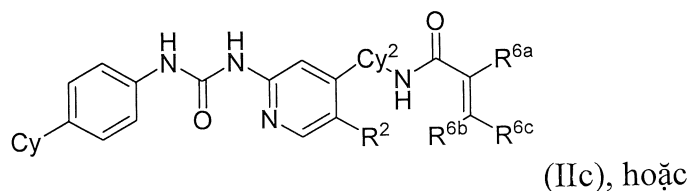
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

trong đó:

R⁸ là H; và

R⁹ là H.

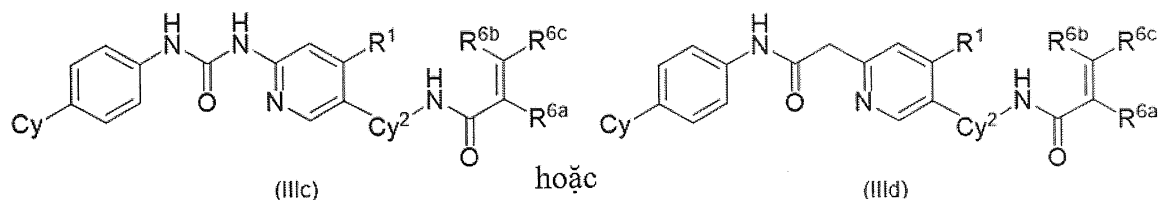
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IIc) hoặc công thức (IId):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,
trong đó

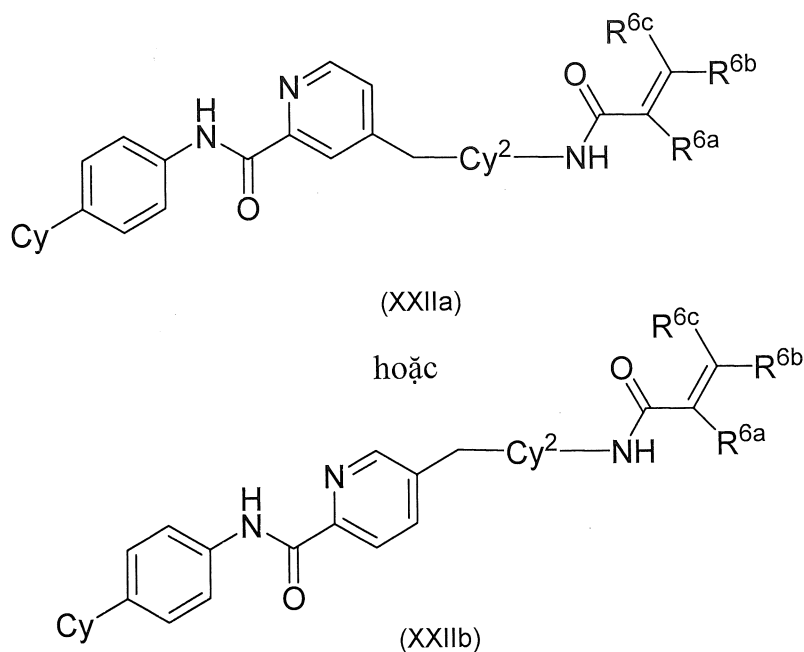
R^2 là H, F, Cl, CN, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, hoặc CF_3 .

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IIIc) hoặc công thức (IIId):



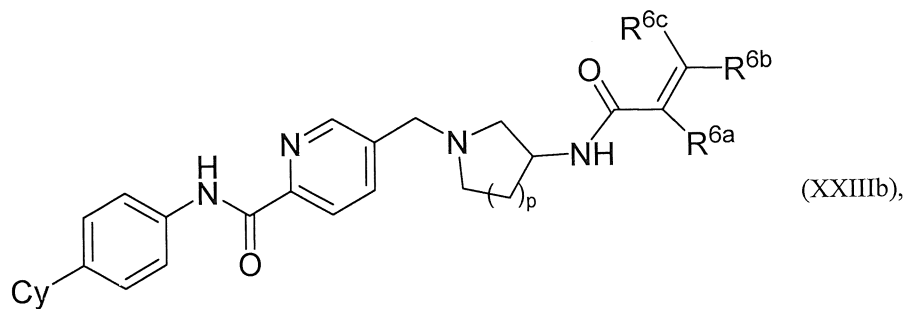
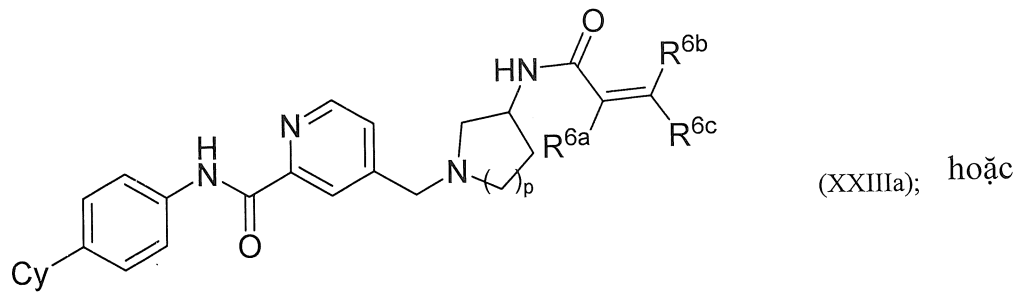
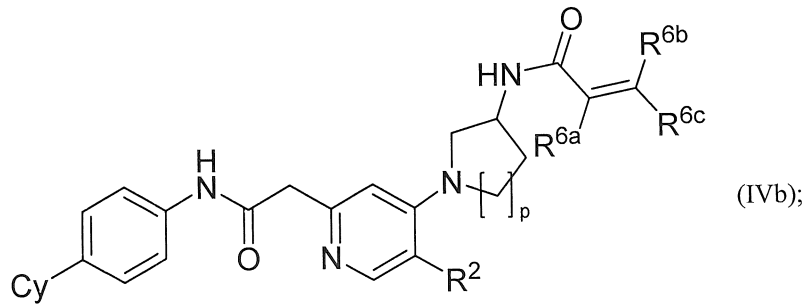
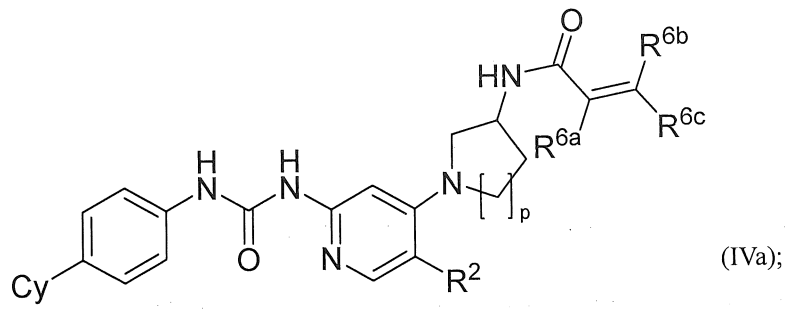
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (XXIIa) hoặc công thức (XXIIb):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

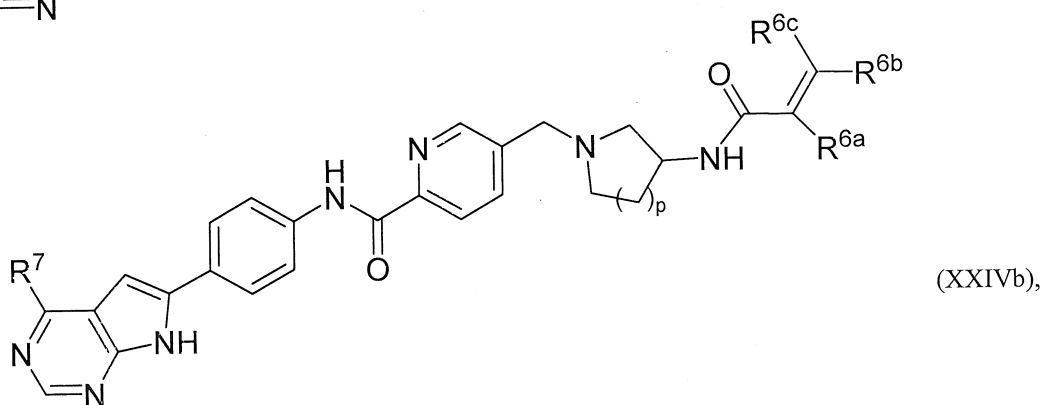
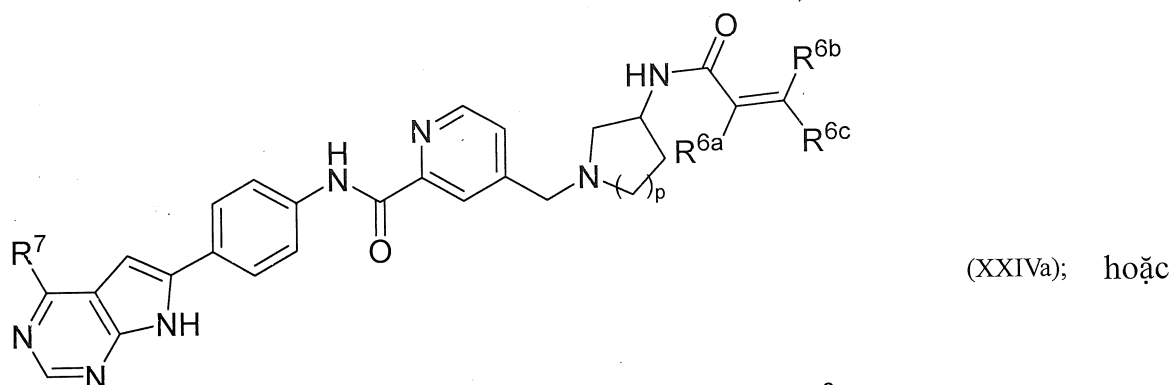
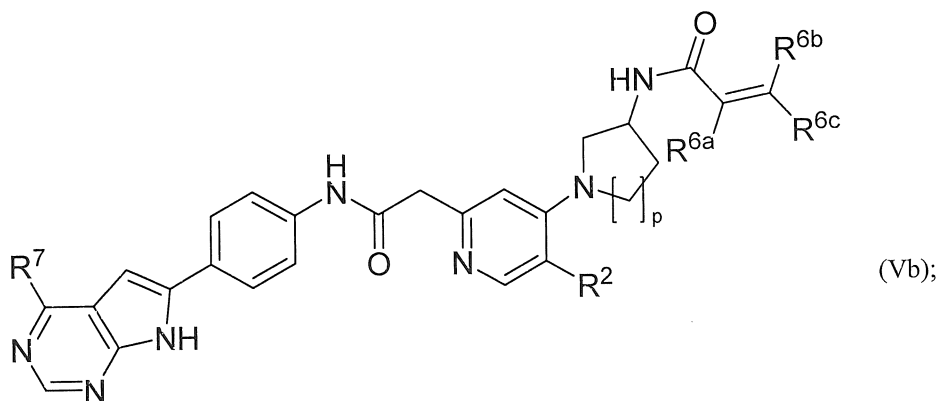
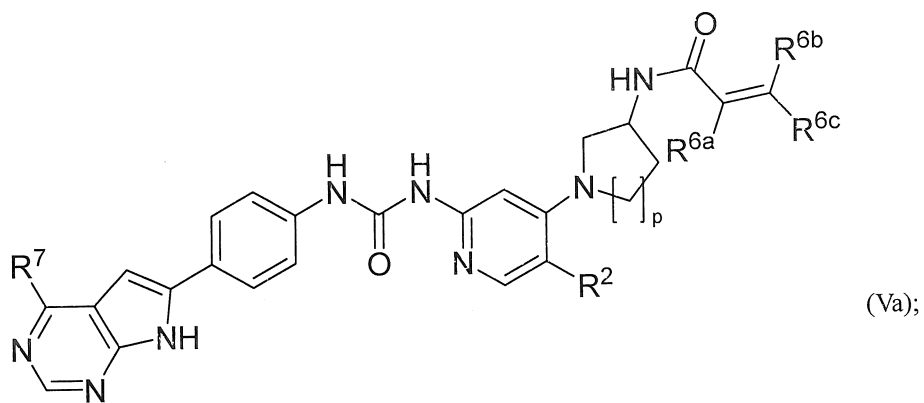
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IVa), công thức (IVb), công thức (XXIIIa) hoặc công thức (XXIIIb):



hoặc muối được dựng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Va), công thức (Vb), công thức (XXIVa), hoặc công thức (XXIVb):



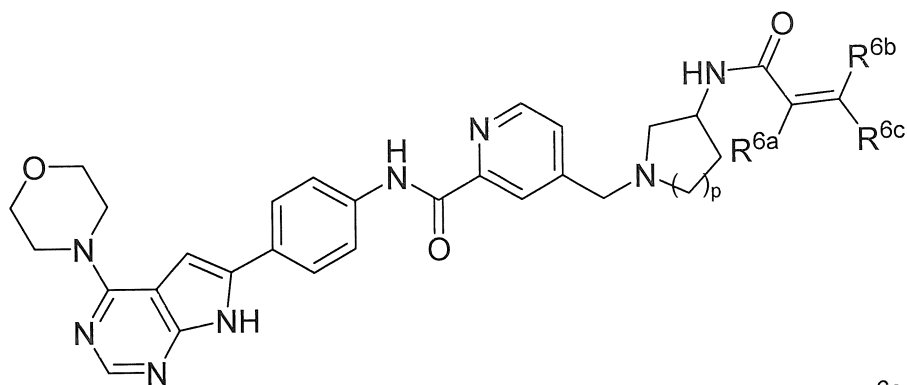
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

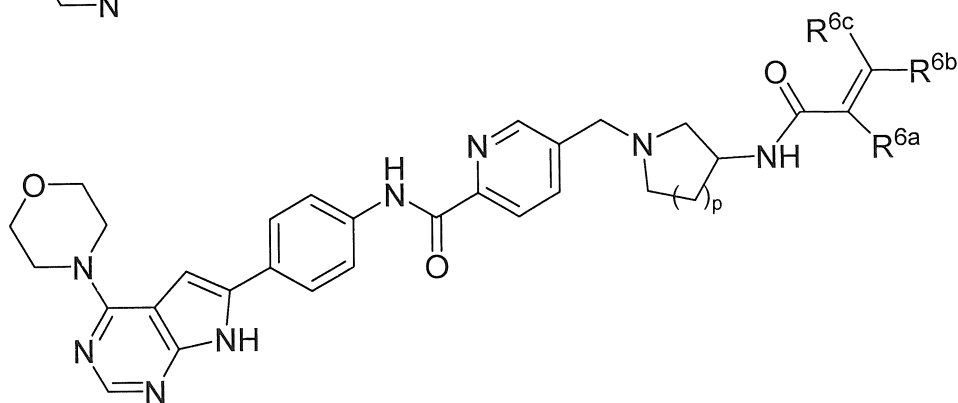
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R⁷ là pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, triazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VIa), công thức (VIb), công thức (XXVa), hoặc công thức (XXVb):





(XXVa); hoặc

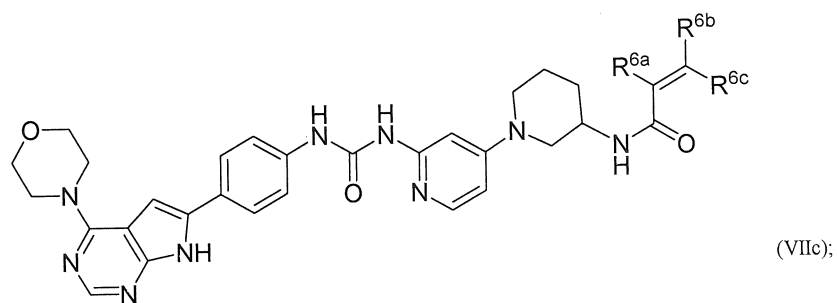
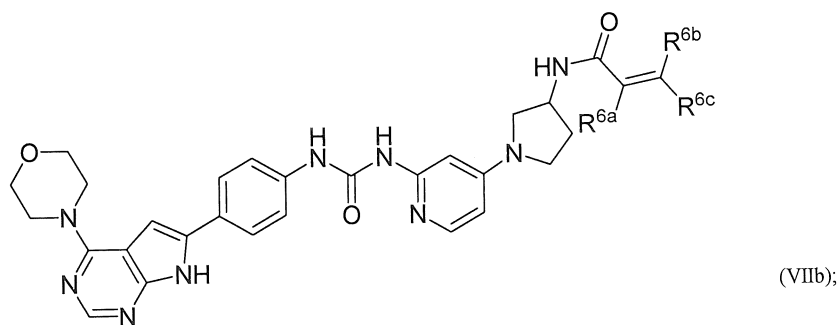
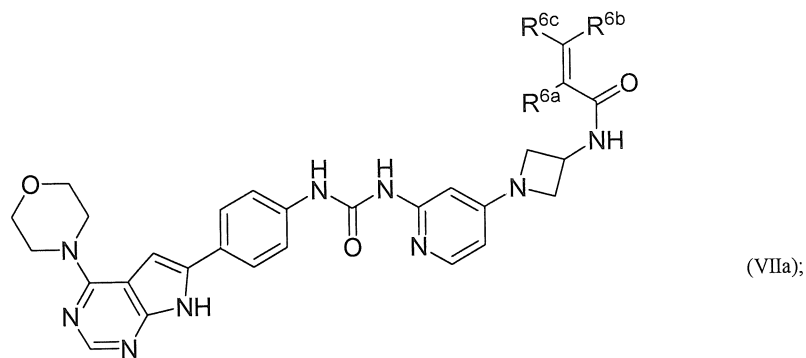


(XXVb),

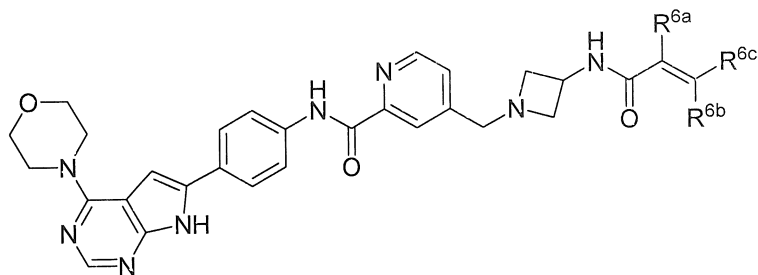
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó;

trong đó p là 0, 1, 2, hoặc 3.

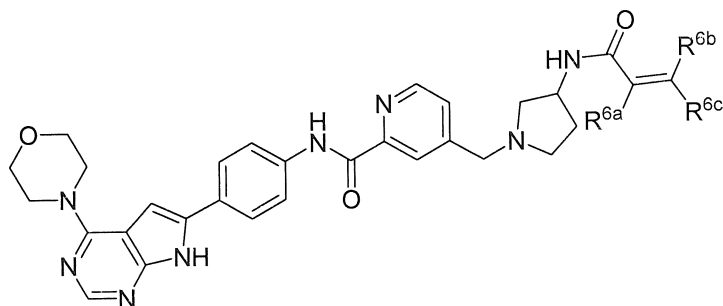
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (VIIa), công thức (VIIb), công thức (VIIc), công thức (VIIf), công thức (VIIIa), công thức (VIIIb), công thức (VIIIc), công thức (XXVIa), công thức (XXVIb), hoặc công thức (XXVIc):



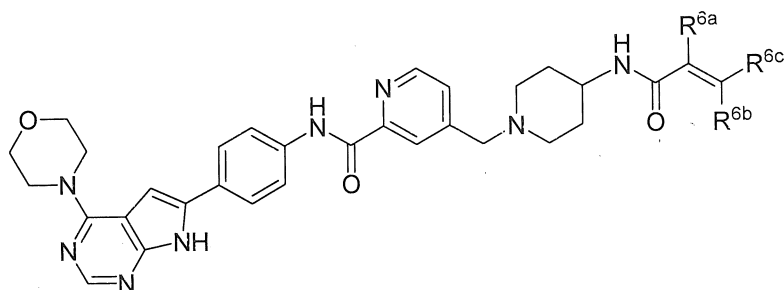




(XXVIa);



(XXVIb); hoặc



(XXVIc),

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

trong đó:

i) R^{6a} là H;

R^{6b} là H; và

R^{6c} là H; hoặc

ii) R^{6a} là H;

R^{6b} là H; và

R^{6c} là CH_3 hoặc CH_2CH_3 ; hoặc

iii) R^{6a} là H;

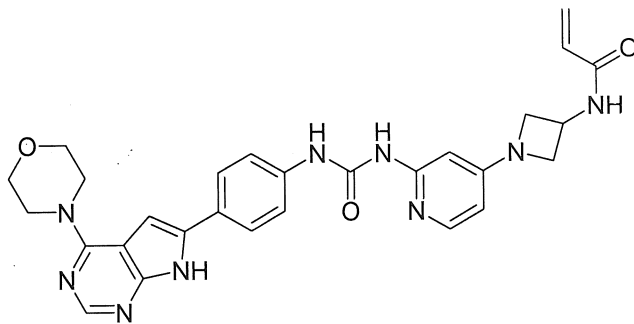
R^{6b} là H; và

R^{6c} là $CH_2N(CH_3)_2$; hoặc

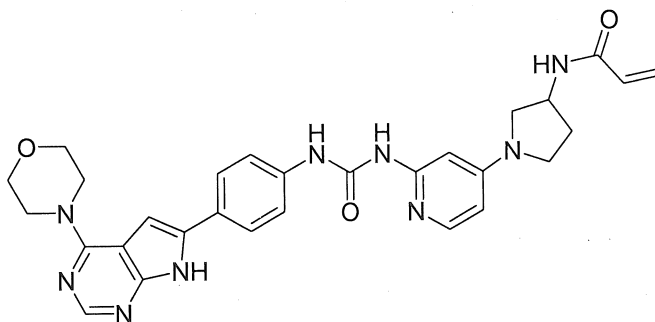
iv) R^{6a} và R^{6b} nối với nhau tạo ra liên kết đơn; và

R^{6c} là CH_3 .

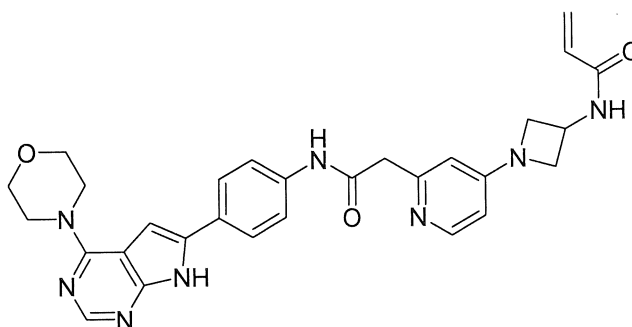
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IXa), công thức (IXb), công thức (Xa), công thức (XIc), hoặc công thức (XIc):



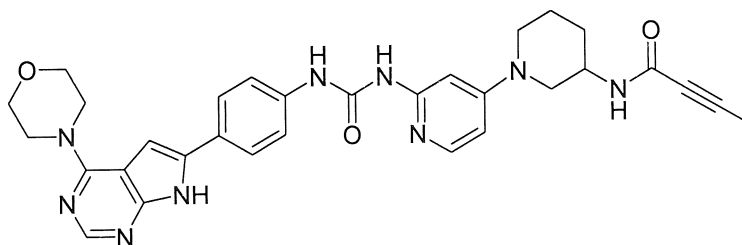
(IXa);

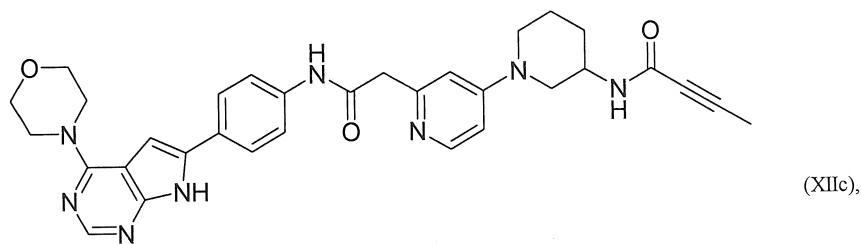


(IXb);



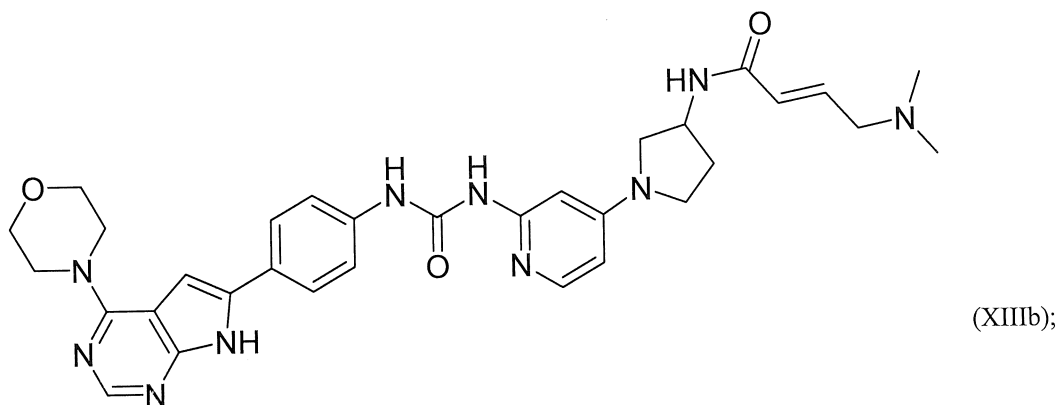
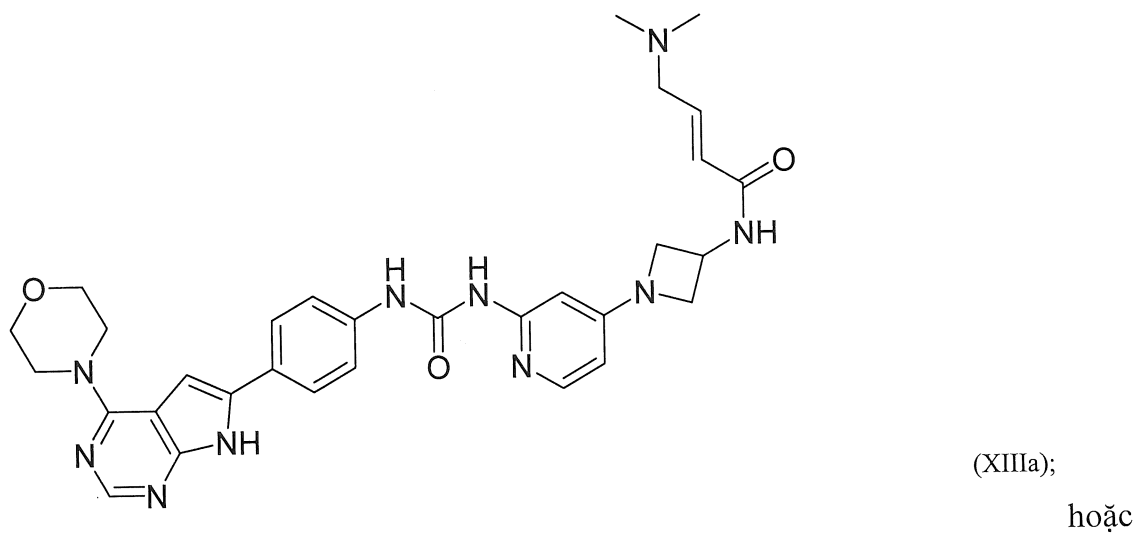
(Xa);

(XIc);
hoặc



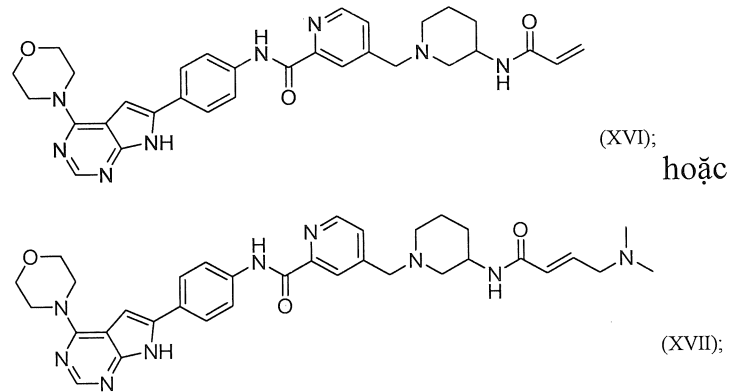
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (XIIIa) hoặc công thức (XIIIb):



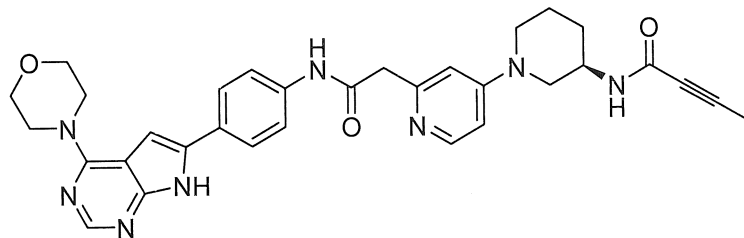
hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (XVI) hoặc công thức (XVII):



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

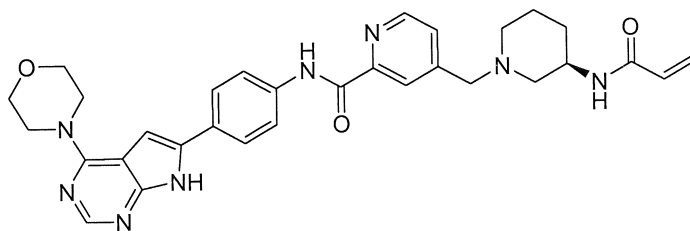
18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



Hợp chất 3

hoặc muối được dụng của nó.

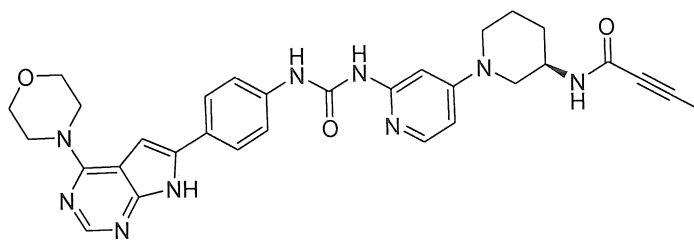
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



Hợp chất 10

hoặc muối được dụng của nó.

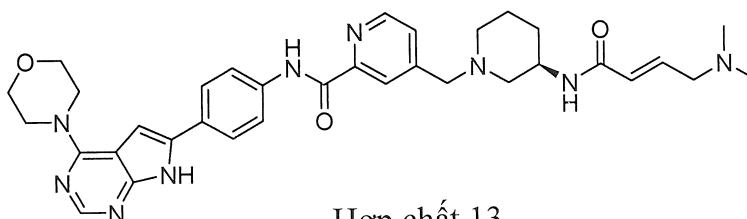
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



Hợp chất 6

hoặc muối được dụng của nó.

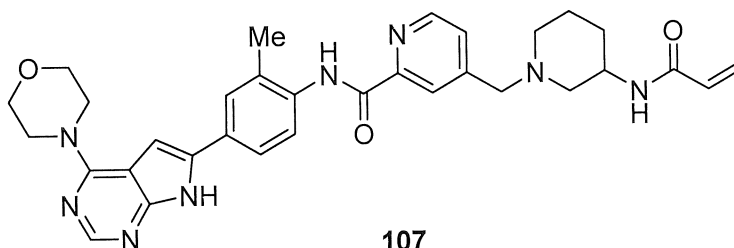
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



Hợp chất 13

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

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



107

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

23. Dược phẩm chứa lượng hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22; hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó và tá dược được dụng.

24. Dược phẩm theo điểm 23, trong đó dược phẩm này được bào chế cho đường dùng được chọn từ dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng qua miệng, dùng qua đường mũi, dùng tại chỗ, hoặc dùng qua trực tràng.

1/5

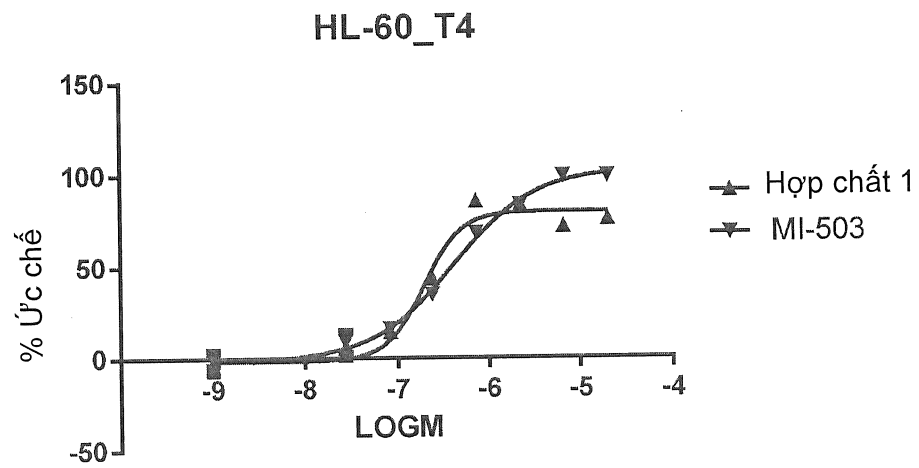


Figure 1

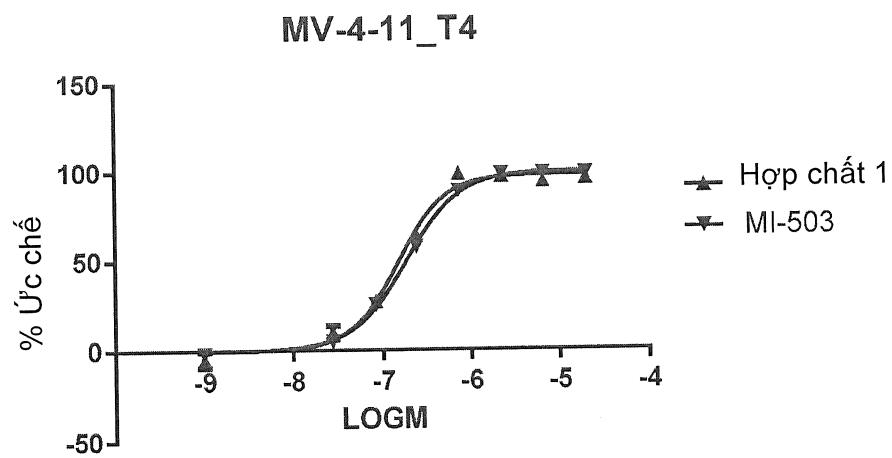


Figure 2

2/5

MOLM-13_T4

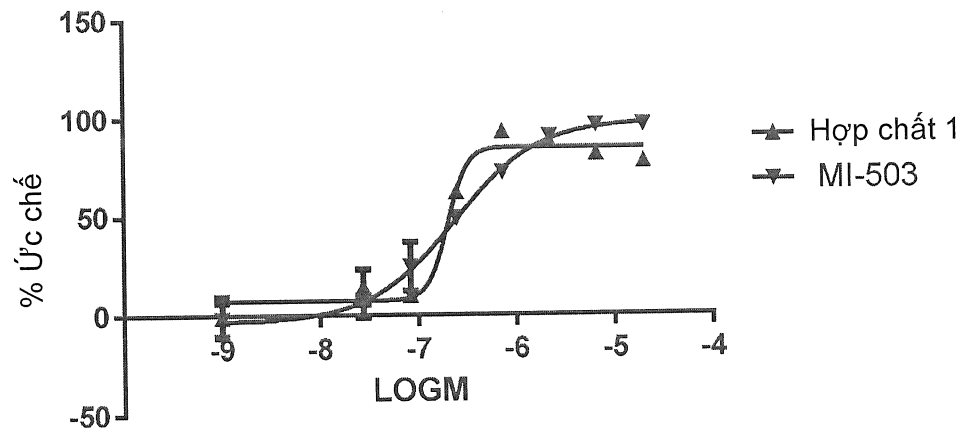


Figure 3

T1, T4, T7, và T14 (Hợp chất 10)

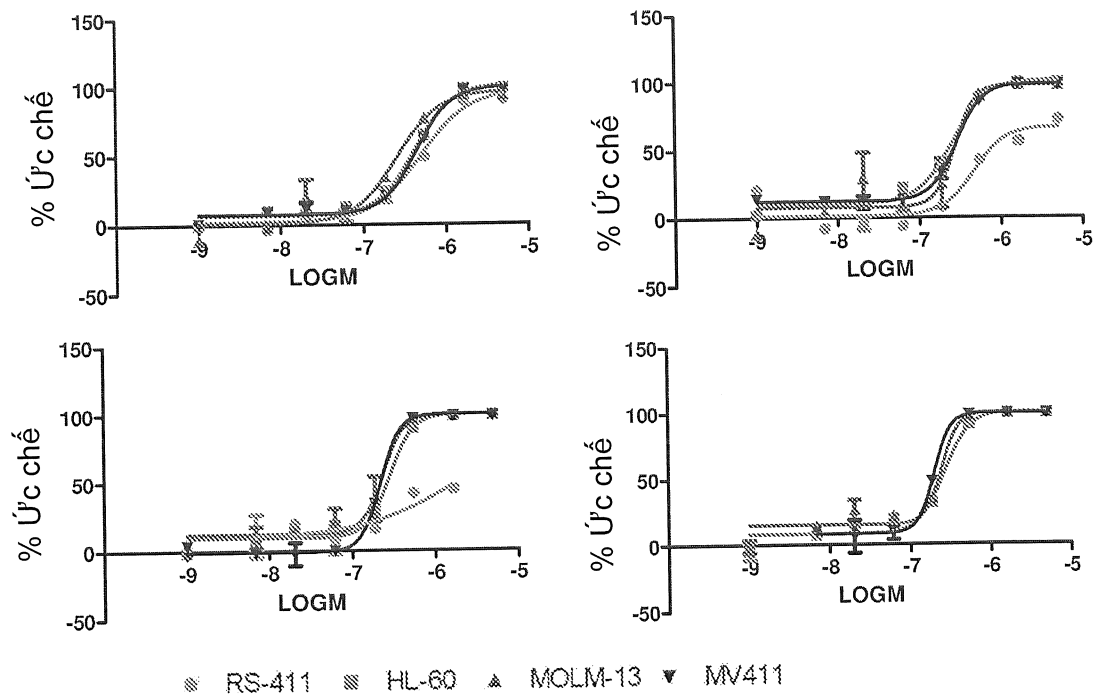
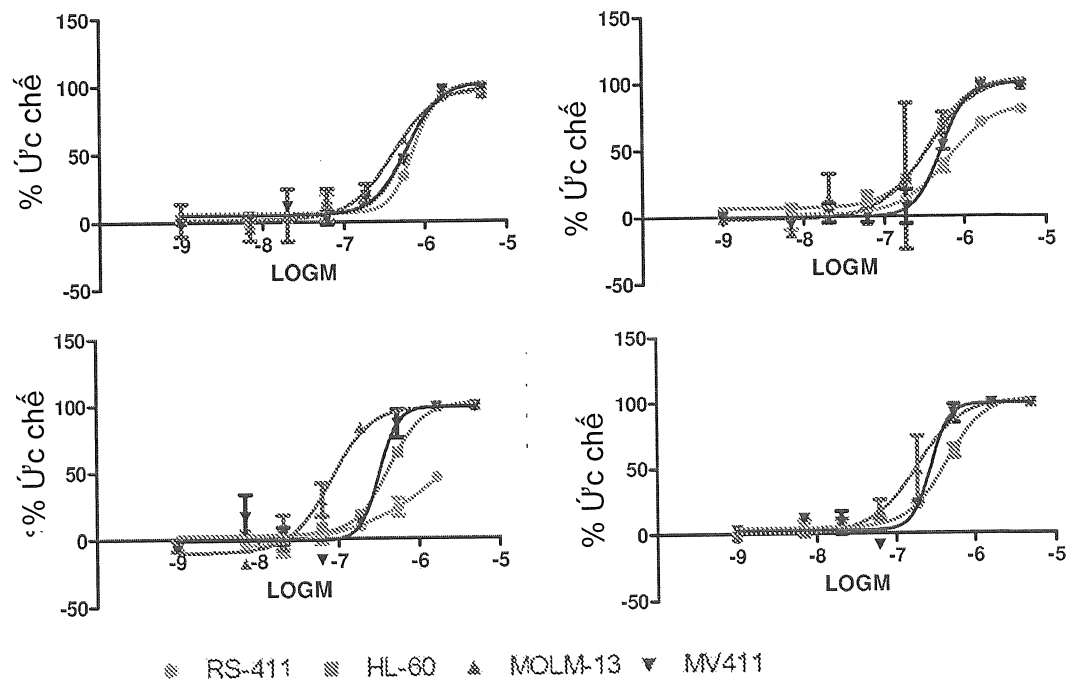


Figure 4

3/5

T1, T4, T7, và T14 (Hợp chất 13)

**Figure 5**

4/5

T1, T4, T7, và T14 (Hợp chất 15)

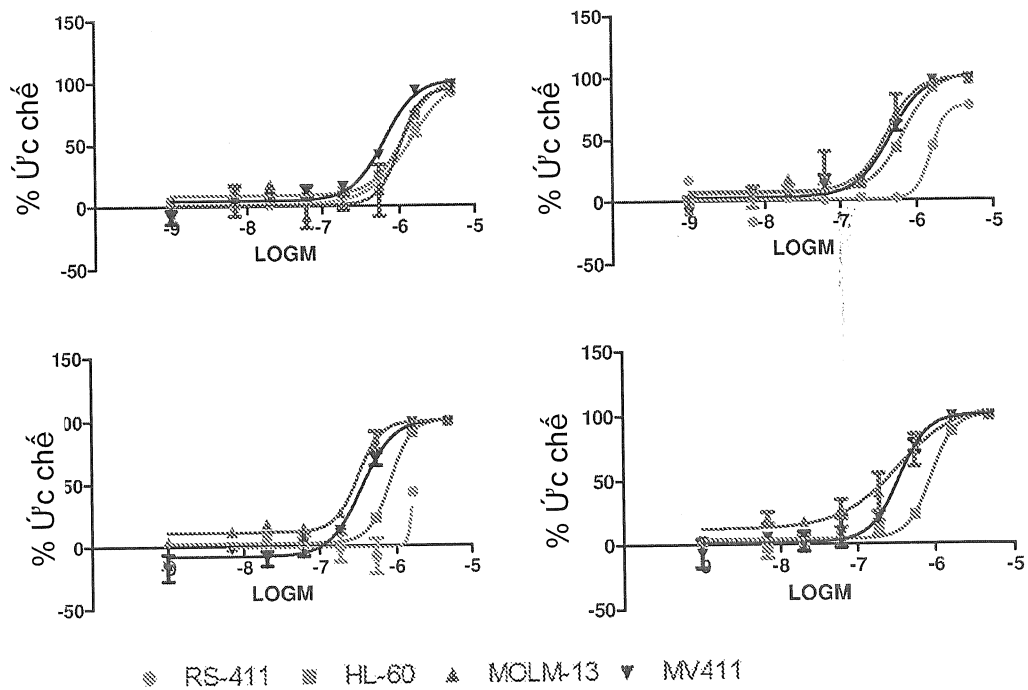


Figure 6

		#10			
Loại tế bào	Thời điểm	pIC50	Độ dốc	% max	IC50 (μM)
HL-60	T4	6,37	1,93	102	0,43
	T7	6,59	2,06	101	0,26
	T11	6,54	3,03	100*	0,29
	T14	6,57	2,75	100	0,27
MOLM-13 (MLL-AF9)	T4	6,58	1,7	97	0,26
	T7	6,56	3,65	97	0,28
	T11	6,62	3,44	100*	0,24
	T14	6,64	4,14	100	0,23
MV4-11 (MLL-AF4)	T4	6,34	2,13	100	0,46
	T7	6,54	2,71	98	0,29
	T11	6,66	3,72	100*	0,22
	T14	6,70	4,32	99	0,20
RS4;11 (MLL-AF4)	T4	6,30	1,50	97	0,50
	T7	6,33	2,20	67	0,47
	T11	<5,30	-	45	>5,00
	T14	ND	ND	ND	ND

Figure 7

Loại tế bào	Thời điểm	#13				#15				#23			
		pIC50	Độ dốc	% max	IC50(μ M)	pIC50	Độ dốc	% max	IC50(μ M)	pIC50	Độ dốc	% max	IC50(μ M)
HL-60	T4	6,21	2,24	102	0,62	5,94	2,18	102	1,15	<5,30	-	<20	>5,00
	T7	6,42	1,71	103	0,38	6,17	2,07	102	0,68	<5,30	-	<20	>5,00
	T11	6,37	2,04	102	0,43	6,07	3,07	100	0,85	<5,30	-	<20	>5,00
	T14	6,36	1,77	103	0,44	6,05	2,87	100	0,89	<5,30	-	<20	>5,00
MOLM-13 (MLL-AF9)	T4	6,38	1,65	99	0,42	5,99	3,11	95	1,02	<5,30	-	<20	>5,00
	T7	6,45	1,44	102	0,35	6,39	2,15	100*	0,41	<5,30	-	46	>5,00
	T11	7,09	1,76	99	0,08	6,49	2,85	100	0,32	5,85	1,22	75*	1,41
	T14	6,73	1,54	102	0,19	6,48	1,17	107	0,33	5,41	1,31	63*	3,89
MV-11 (MLL-AF4)	T4	6,22	2,11	102	0,60	6,19	2,05	102	0,65	<5,30	-	<20	>5,00
	T17	6,29	2,66	100	0,51	6,34	1,92	101	0,46	5,36	1,09	52*	4,37
	T11	6,49	3,67	98	0,32	6,45	2,06	101	0,35	5,77	1,08	79*	1,70
	T14	6,56	3,67	99	0,28	6,46	2,33	100	0,35	5,91	1,19	90*	1,23
RS4; 11 (MLL-AF4)	T4	6,15	3,18	95	0,71	5,84	1,60	104	1,45	5,83	0,77	71	1,48
	T17	6,20	1,48	84	0,63	5,81	4,43	77	1,55	6,03	0,56	73*	0,93
	T11	<5,30	-	45	>5,00	<5,30	-	43	>5,00	<5,30	-	40	>5,00
	T14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

FIGURE 8