



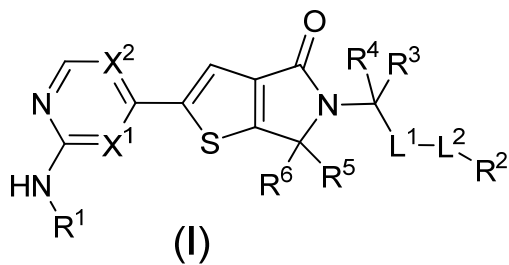
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0047800
(51)^{2020.01} C07D 495/04; A61P 35/00; A61K (13) B
31/4436; A61P 29/00
-

- (21) 1-2020-07410 (22) 20/05/2019
(86) PCT/CN2019/087534 20/05/2019 (87) WO2019/223632 28/11/2019
(30) 201810496014.5 22/05/2018 CN
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/06/2021 399A
(73) JS INNOMED HOLDINGS LTD. (KY)
Scotia Centre, 4th Floor, P.O. Box 2804, George Town, Grand Cayman KY1-1112,
Cayman Island
(72) LI, Qun (US); ZHANG, Jintao (US); JIAN, Shanzhong (CN); XU, Wen (CN); LI, Ao
(CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-07410

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối dược dụng của chúng. Các hợp chất này là các chất ức chế kinaza có tiềm năng hữu ích trong điều trị các bệnh có thể điều trị, chẳng hạn như bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối dược dụng của chúng; và chất mang dược dụng.



Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng mới có thể đóng vai trò làm chất ức chế kinaza được điều chỉnh bởi tín hiệu ngoại bào (ERK). Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm, chứa ít nhất một trong số các hợp chất này, cũng như phương pháp sử dụng ít nhất một trong số các hợp chất này trong điều trị bệnh được điều biến bởi ERK, chẳng hạn như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tầng tín hiệu nội bào Ras-Raf-Mek-Erk được biết đến là môđun tín hiệu trung tâm mà truyền tín hiệu tăng sinh, tín hiệu sự sống, tín hiệu phát triển và tín hiệu biệt hóa vào bên trong tế bào từ thụ thể tyrosin kinaza được hoạt hóa (RTK) chẳng hạn như họ ErbB, PDGF, FGF và VEGF (Sebolt-Leopold, J. S. và Herrera, R., *Nat. Rev. Cancer*, 41:937-947, 2004; Kolch, W., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 61:827-837, 2005). Trục tín hiệu này bao gồm protein Ras, Raf, Mek (protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân gây phân bào) và protein Erk (kinaza được điều chỉnh bằng tín hiệu ngoại bào) tất cả đều có mặt ở dạng chất đồng phân có độ tương đồng cao. Protein Ras (ví dụ, H-Ras, N-Ras và K-Ras) là GTPaza 21 kDa được hoạt hóa ở vị trí gần của miền kinaza nội bào của RTK. Raf kinaza (ví dụ, RafA, RafB và RafC) là chất tác động xuôi dòng trung gian của Ras, được hoạt hóa bằng cách gắn kết với Ras nạp GTP. Raf kinaza phosphoryl hóa Mek (Mek1 và Mek2) trên hai gốc serin liền kề gần nhau, S218 và S222 trong trường hợp của Mek1. Mek là threonin/tyrosin kinaza có tính đặc hiệu kép mà phosphoryl hóa gốc threonin và tyrosin nằm trong motif TXY của Erk, ở đó T là threonin, Y là tyrosin và X là axit amin bất kỳ. Protein Erk (Erk1 và Erk2), cũng được biết là MAPK (protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân gây phân bào), là serin/threonin kinaza mà phosphoryl hóa nhiều hơn 100 protein bào tương xuôi dòng và protein hướng nhân mà tham gia vào các quá trình tế bào chẳng hạn như phân chia, tăng sinh, di chuyển và chết theo chu trình (Yoon, S. và Seger, R., *Growth Factors*, 24:21-44, 2006). Các quá trình phosphoryl hóa này về cơ bản là điều biến, thường là

kích thích, hoạt động của protein đích và có thể làm thay đổi mạnh mẽ tình trạng sinh lý của tế bào.

Sự hoạt hóa bệnh lý của con đường truyền tín hiệu tăng Ras-Raf-Mek-Erk được biết đến để giải thích cho khía cạnh cơ chế của hầu hết các bệnh ung thư, rối loạn chức năng miễn dịch và tình trạng bệnh lý viêm quá mức ở người. Sự hoạt hóa con đường truyền tín hiệu có thể xảy ra là do kết quả của sản sinh tự tiết hoặc cận tiết phối tử RTK dư thừa hoặc sự hoạt hóa cơ định của thụ thể bề mặt tế bào bởi đột biến hoặc biểu hiện quá mức hoặc phổ biến hơn là thông qua đột biến thêm chức năng của thành viên họ B-Raf và Ras. Dạng gây bệnh ung thư của Ras được báo cáo là liên quan đến 30% tổng số bệnh ung thư ở người. Đột biến trên K-Ras xảy ra với 90% bệnh ung thư tụy và với từ 25% đến 50% bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư buồng trứng dịch nhày và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, trong khi đột biến trên H-Ras thường xảy ra với bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận và bệnh ung thư tuyến giáp và đột biến N-Ras được tìm thấy trong u hắc sắc tố, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan và bệnh ung thư máu ác tính (Adjei, A., *J. Natl. Cancer Inst.*, 93:1062-74, 2001; Aviel-Ronen, S., et al, *Clin Lung Cancer*, 8:30-8, 2006). Đột biến B-Raf xảy ra với từ 66% đến 70% u hắc sắc tố ác tính, 70% bệnh ung thư tuyến giáp thể không nhú, 35% khối u huyết thanh buồng trứng cấp độ thấp cũng như là hàng loạt các bệnh ung thư khác bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư buồng trứng (Thomas, N., *Melanoma Res.*, 16:97-103, 2006; Singer, G., et al, *J. Natl. Cancer Inst.*, 95:484-6, 2003; Brose, M., et al, *Cancer Res.*, 62:6997-7000, 2002).

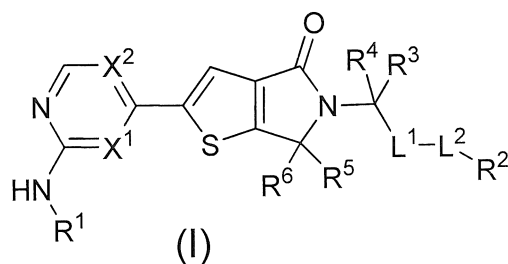
Sự ức chế hoạt động của con đường truyền tín hiệu Ras-Raf-Mek-Erk đang được chú trọng trong việc phát hiện thuốc, đặc biệt là trong điều trị bệnh ung thư (Sebolt-Leopold, J., *Oncogene*, 19:16564-6599, 2000). Chất ức chế phân tử nhỏ B-Raf và Mek cho thấy khả năng ức chế hiệu quả sự biến đổi tế bào được điều tiết bởi Ras và Raf, sự hoạt hóa Erk và các quá trình phụ thuộc, sự tăng sinh tế bào in vitro, sự phát triển khối u in vivo (Mallon, R., et al., *Mol. Cancer Ther.*, 31:755-762, 2004; Sebolt-Leopold, J., *Curr. Pharm. Des.*, 101:1907-1914, 2004; Sebolt-Leopold J. và Herrera, R., *Nat. Rev. Cancer*, 41:937-947, 2004). Minh chứng hiệu quả lâm sàng của nhiều

chất ức chế phân tử nhỏ Raf và Mek trong các bệnh ung thư khác nhau tạo ra sự công nhận cuối cùng về tính hướng đích của con đường truyền tín hiệu này để điều trị bệnh ung thư (Crane, E. và Wang, K., *Topics Anti-Cancer Res.*, 2:63-94, 2013).

Vị trí xuôi dòng nhất định của protein Erk trong tầng truyền tín hiệu Ras-Raf-Mek-Erk, sự ức chế của Erk có thể tạo ra chiến lược thay thế để điều biến giảm hoạt động con đường này. Như vậy, có cơ sở mạnh mẽ để phát triển chất ức chế phân tử nhỏ Erk làm chất điều trị phổ rộng các loại bệnh ung thư ở người có nguồn gốc từ, ví dụ, từ não, phổi, ruột kết, vú, dạ dày, tụy, đầu và cổ, thực quản, vùng thận, thận, buồng trứng, da, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, phụ khoa hoặc tuyến giáp. Ngoài ra, chất ức chế Erk có thể cũng được sử dụng để điều trị, ví dụ, rối loạn tăng sinh quá mức không phải bệnh ung thư (ví dụ, chứng tăng sản lành tính ở da, chứng tái phát hẹp, chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính), bệnh viêm tụy, bệnh thận, chứng đau, bệnh liên quan đến sự tạo mạch hoặc sinh mạch, bệnh viêm cấp tính hoặc mạn tính (ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh viêm ruột), bệnh về da (ví dụ, bệnh vẩy nến, eczema và bệnh cứng bì), bệnh đái tháo đường, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, bệnh vồng mạc ở trẻ sơ sinh, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh hen, chứng sốc nhiễm khuẩn, bệnh được điều tiết bởi tế bào B, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 , X^1 và X^2 được định nghĩa trong bản mô tả này.

R^1 được chọn từ nhóm được thể tùy ý được chọn từ C1-C6 alkyl, C3-C8 xycloalkyl, C4-8 xycloalkenyl, heteroxyclyl từ 4 đến 8 cạnh no hoặc chưa no chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, aryl, heteroaryl chứa từ từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng và trong đó phần tử thể tùy ý cho R^1 là từ 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ D, halo, -OH, Oxo, CN, N_3 , C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, heteroxyclyl từ 4 đến 8 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, $-CO_2R^7$, $-C(O)N(R^{8a} R^{8b})$, $-C(=NR^9)N(R^{8a} R^{8b})$, $-C(O)R^7$, $-SO_{0-2}R^{10}$, $-SO(=NR^9)R^{10}$, $-SO_{1-2}N(R^{8a} R^{8b})$, $-N(R^{8a} R^{8b})$, $-N(R^{8a})C(O)R^{10}$, $-N(R^{8a})C(=NR^9)R^{10}$, $-N(R^{8a})SO_{1-2}R^{10}$, $-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $-N(R^{8c})C(=NR^9)N(R^{8a}R^{8b})$, $-N(R^{8c})SO_{1-2}N(R^{8a}R^{8b})$ và $-N(R^{8a})CO_2R^{10}$, trong đó R^7 , R^{8a} , R^{8b} và R^{8c} độc lập là H và C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , $NHMe$ và NMe_2 ; R^9 độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R^{10} là C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , $NHMe$ và NMe_2 ; và hai phần tử thể trên cùng nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử cacbon liền kề R^1 có thể tùy ý gắn với nhau để tạo ra vòng có từ 5 đến 6 cạnh mà vòng này có thể no hoặc thơm và tùy ý chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và có thể tùy ý được thể bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ D, Me, halo, OH, oxo, C1-C4 alkoxy, NH_2 , C1-C4 alkylamino và di(C1-C4 alkyl)amino;

R^2 được chọn từ aryl và heteroaryl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó R^2 tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ D, halo, -OH, =O, CN, N_3 , CF_3 , C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, heteroxyclyl từ 4 đến 8 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, $-CO_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{12a} R^{12b})$, $-C(=NR^{13})N(R^{12a} R^{12b})$, $-C(O)R^{11}$, $-SO_{0-2}R^{14}$, $-SO(=NR^{13})R^{14}$, $-SO_{1-2}N(R^{12a} R^{12b})$, $-N(R^{12a} R^{12b})$, $-N(R^{12a})C(O)R^{11}$, $-N(R^{12a})C(=NR^{13})R^{11}$, $-N(R^{12a})SO_{1-2}R^{14}$, $-N(R^{12c})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$, $-N(R^{12c})C(=NR^{13})N(R^{12a}R^{12b})$, $-N(R^{12c})SO_{1-2}N(R^{12a}R^{12b})$ và $-N(R^{12a})CO_2R^{14}$; trong đó R^{11} , R^{12a} , R^{12b} và R^{12c} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1

đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH₂, NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy; R¹³ độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R¹⁴ là C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH₂, NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

R³ được chọn từ H, D và F;

R⁴ được chọn từ H, D, F và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, =O, CN, N₃, -CO₂R¹⁵, -C(O)N(R^{16a} R^{16b}), -C(=NR¹⁷)N(R^{16a} R^{16b}), -C(O)R¹⁵, -SO₀₋₂R¹⁸, -SO(=NR¹⁷)R¹⁸, -SO₁₋₂N(R^{16a} R^{16b}), -N(R^{16a} R^{16b}), -N(R^{16a})C(O)R¹⁵, -N(R^{16a})C(=NR¹⁷)R¹⁵, -N(R^{16a})SO₁₋₂R¹⁸, -N(R^{16c})C(O)N(R^{16a}R^{16b}), -N(R^{16c})C(=NR¹⁷)N(R^{16a}R^{16b}), -N(R^{16c})SO₁₋₂N(R^{16a}R^{16b}) và -N(R^{16a})CO₂R¹⁸; trong đó R¹⁵, R^{16a}, R^{16b} và R^{16c} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH₂, NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy; R¹⁷ độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R¹⁸ là C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH₂, NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ H và nhóm được thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl, C3-C6 xycloalkyl và heteroxyclyl từ 4 đến 6 cạnh no hoặc chưa no chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng; trong đó phần tử thế tùy ý cho R⁵ và R⁶ là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy và C3-C6 xycloalkyl;

R² và R⁴ có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C5-C6 xycloalkyl bổ sung hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R⁵ và R⁶ có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl, vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

L¹ được chọn từ liên kết, -C(R^{19a}R^{19b})-, -C(O)NR²⁰- và -C(R^{19a}R^{19b})NR²⁰-, trong đó R^{19a}, R^{19b} và R²⁰ độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl, mỗi trong số chúng tùy ý

được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH₂, NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

L² được chọn từ liên kết và -C(R^{21a}R^{21b})-, trong đó R^{21a} và R^{21b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH₂, NHMe, NMe₂, -OPO₃H₂ và C1-C4 alkoxy;

X¹ được chọn từ CR^{22a} và N; trong đó R^{22a} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl;

X² được chọn từ CR^{22b} và N; trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

Sáng chế đề xuất được phẩm, chứa hợp chất có công thức I hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt động của Erk bao gồm bước cho protein Erk tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị bằng việc ức chế Erk của bệnh nhân, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị bằng việc ức chế Erk của bệnh nhân, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng cho bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu, u lympho, u hắc sắc tố hoặc bệnh ung thư tụy.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm cho bệnh nhân, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang dược dụng cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một số phương án, bệnh viêm là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến hoặc eczema.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của chúng để điều chế thuốc trong điều trị bệnh đáp ứng với sự ức chế Erk, chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc bệnh viêm. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu, u lympho, u hắc sắc tố hoặc bệnh ung thư tụy. Theo một số phương án, bệnh viêm là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến hoặc eczema.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I và phân nhóm của công thức I được mô tả trong bản mô tả này, cũng như muối được dùng của các hợp chất này và tất cả các chất đồng phân lập thể (bao gồm chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối quang), chất hỗ biến và chất được làm giàu chất đồng vị của chúng (bao gồm chất thể đơteri). Hợp chất theo sáng chế cũng chứa muối của hợp chất có công thức I (hoặc công thức phụ của nó). Các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý đáp ứng với ức chế ERK, chẳng hạn như các tình trạng bệnh lý được mô tả trong bản mô tả này và để sử dụng trong điều chế thuốc để điều trị các rối loạn này. Dược phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng với hoặc được bào chế với chất cùng điều trị khác; ví dụ, hợp chất có công thức I và công thức phụ của nó có thể được sử dụng với hoặc được bào chế với chất ức chế của B-RAF và các chất điều trị khác như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I cũng như là các hợp chất trung gian chính hữu ích trong điều chế hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các từ, cụm từ và ký hiệu sau được dự định có ý nghĩa như được nêu dưới đây, ngoại trừ ngữ cảnh mà chúng được sử dụng theo quy định khác. Các từ viết tắt và thuật ngữ sau đây có nghĩa được chỉ ra trong suốt bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa sau đây được sử dụng trừ khi ngữ cảnh khác được đề xuất hoặc chỉ ra một cách rõ ràng:

Gạch ngang (“-”) mà không nằm giữa hai chữ cái hoặc ký hiệu được sử dụng để chỉ điểm gắn của phân tử thế. Ví dụ, $\text{-CONR}_a\text{R}_b$ được gắn thông qua nguyên tử cacbon.

Trừ khi có quy định khác một cách rõ ràng, việc sử dụng các thuật ngữ chỉ số ít và thuật ngữ tương tự chỉ một hoặc nhiều hơn một.

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” ở trong bản mô tả này chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iot (I). Nhóm và gốc được thế halogen, chẳng hạn như alkyl được thế bằng halogen (haloalkyl) có thể là halogen hóa một lần, nhiều lần hoặc mỗi lần. Clo và flo là các ví dụ về phân tử thế halo trên nhóm alkyl hoặc xycloalkyl, trừ khi có quy định khác; flo, clo và brom thường được sử dụng, ví dụ, trên nhóm aryl hoặc heteroaryl, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” hoặc “các nguyên tử khác loại” được sử dụng ở trong bản mô tả này chỉ nguyên tử nitơ (N) hoặc oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S), cụ thể là nitơ hoặc oxy cụ thể, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” được sử dụng ở đây có nghĩa là sự kiện hoặc trường hợp được mô tả có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra sau đó và phần mô tả bao gồm các trường hợp khi sự kiện hoặc trường hợp xảy ra và trường hợp khi chúng không xảy ra. Ví dụ, “alkyl tùy ý được thế bằng X” bao gồm cả “alkyl không được thế bằng X” và “alkyl được thế bằng X”. Được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tương ứng với nhóm bất kỳ chứa một hoặc nhiều phân tử thế, các nhóm này không được dự định để đưa vào việc thế hoặc mẫu thế bất kỳ không thực tế về mặt không gian, không khả thi về mặt tổng hợp hoặc vốn đã không bền trong nước ở nhiệt độ phòng trong thời gian ít nhất là đủ dài để được dùng làm dược chất. Khi có mặt nhiều phân tử thế, các phân tử thế được lựa chọn một cách độc lập trừ khi có quy định khác, vì vậy khi có mặt 2 hoặc 3 phân tử thế, ví dụ, thì các phân tử thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một số phương án, “được thế bằng ít nhất một nhóm” chỉ một hydro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định được thay thế bằng một lựa chọn từ nhóm của phần tử thế được xác định. Theo một số phương án, “được thế bằng ít nhất một nhóm” chỉ hai hydro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định độc lập được thay thế bằng hai lựa chọn từ nhóm của phần tử thế được xác định. Theo một số phương án, “được thế bằng ít nhất một nhóm” chỉ ba hydro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định độc lập được thay thế bằng ba lựa chọn từ nhóm của phần tử thế được xác định. Theo một số phương án, “được thế bằng ít nhất một nhóm” chỉ bốn hydro trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định độc lập được thay thế bằng bốn lựa chọn từ nhóm của phần tử thế được xác định.

Thuật ngữ "alkyl" ở trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon được chọn từ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có đến 18 nguyên tử cacbon, chẳng hạn như từ 1 đến 12, chẳng hạn nữa như từ 1 đến 8, chẳng hạn hơn nữa như từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ tiêu biểu về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-dexyl và các alkyl tương tự.

Alkyl được thế là nhóm alkyl chứa một hoặc nhiều phần tử thế vào vị trí của nguyên tử hydro của alkyl không được thế, chẳng hạn như một, hai hoặc ba phần tử thế hoặc từ 1 đến 4 phần tử thế, lên đến số lượng hydro có mặt trên nhóm alkyl không được thế. Phần tử thế thích hợp cho nhóm alkyl, trừ khi có quy định khác, có thể được chọn từ halogen, D, CN, oxo, hydroxyl, C1-C4 alkxoy được thế hoặc không được thế, C3-C6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxycloalkyl từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, amino, -NH(C1-C4 alkyl), -N(C1-C4 alkyl)₂, -S(=O)₀₋₂(C1-C4 alkyl), -S(=NR)(=O) (C1-C4 alkyl), -C(=O)(C1-C4 alkyl), -C(=NOH)(C1-C4 alkyl), -CO₂H, -CO₂(C1-C4 alkyl), -S(=O)₁₋₂NH₂, -S(=O)₁₋₂NH(C1-C4 alkyl), -S(=O)₁₋₂N(C1-C4 alkyl)₂, -CONH₂, -C(=O)NH(C1-C4 alkyl), -C(=O)N(C1-C4 alkyl)₂, -

C(=NOH)NH(C1-C4 alkyl), -OC(=O)(C1-C4 alkyl), -NHC(=O)(C1-C4 alkyl), -NHC(=NOH)(C1-C4 alkyl), -NH(C=O)NH₂, -NHC(=O)O(C1-C4 alkyl), -NHC(=O)NH(C1-C4 alkyl), NHC(=NOH)NH(C1-C4 alkyl), -NHS(=O)₁₋₂(C1-C4 alkyl), -NHS(=O)₁₋₂NH₂ và -NHS(=O)₁₋₂NH(C1-C4 alkyl); trong đó phần tử thế cho C1-C4 alkoxy được thế, C3-C6 xycloalkyl được thế, heteroxycloalkyl từ 3 đến 7 cạnh được thế, aryl được thế và heteroaryl được thế lên đến ba nhóm độc lập được chọn từ halogen, D, CN, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, oxo, hydroxy, C1-C4 alkoxy, amino, -NH(C1-C4 alkyl), -N(C1-C4 alkyl)₂. Phần tử thế cho nhóm alkyl, trừ khi có quy định khác, bao gồm, ví dụ, halogen, CN, oxo, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C3-C6 xycloalkyl, phenyl, amino, -NH(C1-C4 alkyl), -N(C1-C4 alkyl)₂, C1-C4 alkylthio, C1-C4 alkylsulfonyl, -C(=O)(C1-C4 alkyl), -CO₂H, -CO₂(C1-C4 alkyl), -OC(=O)(C1-C4 alkyl), -NHC(=O)(C1-C4 alkyl) và -NHC(=O)O(C1-C4 alkyl).

Thuật ngữ “alkoxy” ở trong bản mô tả này chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 18 nguyên tử cacbon được gắn nhờ cầu oxy chẳng hạn như metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, 3-methylpentoxy và các alkoxy tương tự. Thông thường, nhóm alkoxy chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, phổ biến hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, được gắn nhờ cầu oxy.

“Alkoxy được thế” là nhóm alkoxy chứa một hoặc nhiều, chẳng hạn như một, hai hoặc ba phần tử thế nằm trên phần alkyl của alkoxy. Trừ khi có quy định khác, phần tử thế thích hợp được chọn, ví dụ, từ các phần tử thế được liệt kê ở trên cho nhóm alkyl, ngoại trừ hydroxyl và amino không thường có mặt trên cacbon mà được gắn trực tiếp với oxy của nhóm alkoxy được thế.

Thuật ngữ "alkenyl" ở trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon được chọn từ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một liên kết đôi C=C và có từ 2 đến 18, chẳng hạn như từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkenyl có thể được chọn từ nhóm etenyl hoặc vinyl (-CH=CH₂), prop-1-enyl (-CH=CHCH₃), prop-2-enyl (-CH₂CH=CH₂), 2-methylprop-1-enyl, buta-1-enyl, buta-2-enyl, buta-3-enyl, buta-1,3-dienyl, 2-methylbuta-1,3-dien, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl và hexa-1,3-dienyl. Điểm gắn có thể nằm trên cacbon chưa no hoặc cacbon no.

“Alkenyl được thế” là nhóm alkenyl chứa một hoặc nhiều phần tử thế vào vị trí của nguyên tử hydro của nhóm alkenyl chưa được thế, chẳng hạn như một, hai hoặc ba phần tử thế hoặc từ 1 đến 4 phần tử thế, lên đến số lượng hydro có mặt trên nhóm alkenyl chưa được thế. Trừ khi có quy định khác, phần tử thế thích hợp được chọn, ví dụ, từ các phần tử thế được liệt kê ở trên cho nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkynyl" ở trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon được chọn từ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất một liên kết ba $C\equiv C$ và có từ 2 đến 18, chẳng hạn như từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm nhóm etynyl ($-C\equiv CH$), 1-propynyl ($-C\equiv CCH_3$), 2-propynyl (propargyl, $-CH_2C\equiv CH$), 1-butynyl, 2-butynyl và 3-butynyl. Điểm gắn có thể nằm trên cacbon chưa no hoặc cacbon no.

“Alkynyl được thế” là nhóm alkynyl chứa một hoặc nhiều phần tử thế vào vị trí của nguyên tử hydro của alkynyl không được thế, chẳng hạn như một, hai hoặc ba phần tử thế hoặc từ 1 đến 4 phần tử thế, lên đến số lượng hydro có mặt trên nhóm alkynyl không được thế. Trừ khi có quy định khác, phần tử thế thích hợp được chọn, ví dụ, từ các phần tử thế được liệt kê ở trên cho nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkylen” chỉ nhóm alkyl hóa trị hai có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon và hai hóa trị mở để gắn với các thành phần phân tử khác. Hai thành phần phân tử được gắn với alkylen có thể nằm trên cùng nguyên tử cacbon hoặc trên các nguyên tử cacbon khác nhau; do đó ví dụ propylen là alkylen 3 cacbon có thể được thế hai lần ở vị trí 1,1, thế hai lần ở vị trí 1,2 hoặc thế hai lần ở vị trí 1,3. Trừ khi có quy định khác, alkylen chỉ gốc có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ tiêu biểu về alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, sec-butylen, iso-butylen, tert-butylen, n-pentylen, isopentylen, neopentylen, n-hexylen, 3-methylhexylen, 2,2-dimethylpentylen, 2,3-dimethylpentylen, n-heptylen, n-octylen, n-nonylen, n-dexylen và alkylen tương tự. “Alkylen được thế” là nhóm alkylen chứa một hoặc nhiều, chẳng hạn như một, hai hoặc ba phần tử thế; trừ khi có quy định khác, phần tử thế thích hợp được chọn, ví dụ, từ các phần tử thế được mô tả thích hợp cho nhóm alkyl.

Tương tự, “alkenylen” và “alkynylen” chỉ các nhóm alkylen lần lượt có liên kết đôi hoặc liên kết ba; các nhóm này thường có độ dài từ 2 đến 6 và thường từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có thể được thế như đã giải thích đối với nhóm alkylen.

Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ alkyl như được định nghĩa ở trên, mà được thế bởi một hoặc nhiều nhóm halo như được định nghĩa ở trên. Trừ khi có quy định khác, phần alkyl của haloalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Haloalkyl có thể là monohaloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl hoặc polyhaloalkyl bao gồm cả perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một iot, brom, clo hoặc flo trong nhóm alkyl. Nhóm dihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc kết hợp các nhóm halo khác nhau trong alkyl. Thông thường, polyhaloalkyl chứa lên đến 6 hoặc 4 hoặc 3 hoặc 2 nhóm halo. Ví dụ về haloalkyl, nhưng không giới hạn ở, bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentafloretyl, heptafloropropyl, difloroclometyl, dicloroflometyl, difloretyl, difloropropyl, dicloretyl và dicloropropyl. Perhalo-alkyl chỉ alkyl có tất cả nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halo, ví dụ, triflometyl. Ví dụ, nhóm haloalkyl, trừ khi có quy định khác, bao gồm nhóm metyl và etyl được thế monoflo, diflo và triflo, ví dụ CF_3 , CF_2H , CFH_2 và CH_2CF_3 .

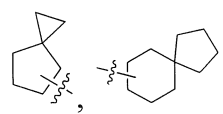
Thuật ngữ “alkoxy” chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ tiêu biểu về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy và alkoxy tương tự. Thông thường, nhóm alkoxy có từ 1 đến 6 cacbon, phổ biến hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

“Alkoxy được thế” là nhóm alkoxy chứa một hoặc nhiều, chẳng hạn như một, hai hoặc ba phần tử thế nằm trên phần alkyl của alkoxy. Trừ khi có quy định khác, phần tử thế thích hợp được chọn từ các phần tử thế được liệt kê trên đây cho nhóm alkyl, ngoại trừ hydroxyl và amino thường không có mặt trên cacbon mà được gắn trực tiếp với oxy của nhóm “alkyl-O” được thế.

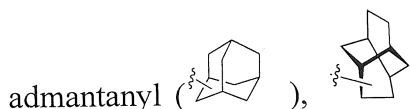
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “haloalkoxy” chỉ haloalkyl-O-, trong đó haloalkyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ tiêu biểu về haloalkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, triclometoxy, 2-

cloetoxy, 2,2,2- trifloetoxy, 1,1,1,3,3,3-hexafluo-2-propoxy và haloalkoxy tương tự. Thông thường, nhóm haloalkyloxy có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và lên đến ba halogen, ví dụ, nhóm metoxy và nhóm etoxy được thế bằng monoflo, diflo và triflo.

Thuật ngữ "xycloalkyl" ở trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon được chọn từ nhóm hydrocacbon vòng no và chưa no một phần chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, chứa nhóm đơn vòng và đa vòng (ví dụ, hai vòng và ba vòng, adamantanyl và spiroxycloalkyl). Nhóm mono-xycloalkyl là nhóm hydrocacbon vòng chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, chẳng hạn như có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, ví dụ về xycloalkyl đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclodecanyl, xyclodocecanyl và xyclohexenyl; nhóm bixycloalkyl bao gồm bixycloalkyl có cầu nối, bixycloalkyl dung hợp và spiroxycloalkyl. Bixycloalkyl có cầu nối chứa vòng xycloalkyl đơn vòng ở đó hai nguyên tử cacbon không liền kề nhau của vòng đơn vòng được liên kết bằng cầu alkylen của từ một đến ba nguyên tử cacbon bổ sung (ví dụ, nhóm cầu nối có dạng $-(CH_2)_n-$, ở đó n là 1, 2, 3). Ví dụ tiêu biểu về bixycloalkyl có cầu nối bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bixyclo[2.2.1]hepten, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.2]nonan, bixyclo[3.3.1]nonan và bixyclo[4.2.1]nonan, v.v. Bixycloalkyl dung hợp chứa vòng xycloalkyl đơn vòng được dung hợp với phenyl, xycloalkyl đơn vòng hoặc heteroaryl đơn vòng. Bixycloalkyl dung hợp tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bixyclo[4.2.0] octa-1,3,5-trien, 2,3-dihydro-1H-inden, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin, 5,6-dihydro-4H-xyclopenta[b]thiophen và decahydronaphtalen, v.v. Spiroxycloalkyl chứa hai hệ vòng đơn vòng mà cùng chia sẻ nguyên tử cacbon để tạo ra hệ vòng hai vòng.

Spiroxycloalkyl tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, , v.v. Nhóm xycloalkyl hai vòng, ví dụ, có từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon, mono-xycloalkyl hoặc bixycloalkyl được gắn vào gốc phân tử gốc nhờ nguyên tử cacbon bất kỳ có trong vòng xycloalkyl. Nhóm trixycloalkyl bao gồm trixycloalkyl có cầu nối được sử dụng ở trong bản mô tả này chỉ 1) vòng bixycloalkyl có cầu nối ở đó hai nguyên tử cacbon không liền kề nhau của vòng bixycloalkyl có cầu nối được liên kết bằng cầu alkylen

của từ một đến ba nguyên tử cacbon bổ sung (tức là, nhóm cầu nối có dạng $-(CH_2)_n-$, ở đó n là 1, 2, 3) hoặc 2) vòng bixycloalkyl dung hợp ở đó hai nguyên tử vòng không chia sẻ trên mỗi vòng được liên kết bằng cầu alkylen của từ một đến ba nguyên tử cacbon bổ sung (ví dụ, nhóm cầu nối có dạng $-(CH_2)_n-$, ở đó n là 1, 2, 3), trong đó, “vòng bixycloalkyl dung hợp” chỉ vòng mono-xycloalkyl dung hợp với vòng mono-xycloalkyl. Ví dụ về nhóm trixycloalkyl có cầu nối bao gồm, nhưng không giới hạn ở,



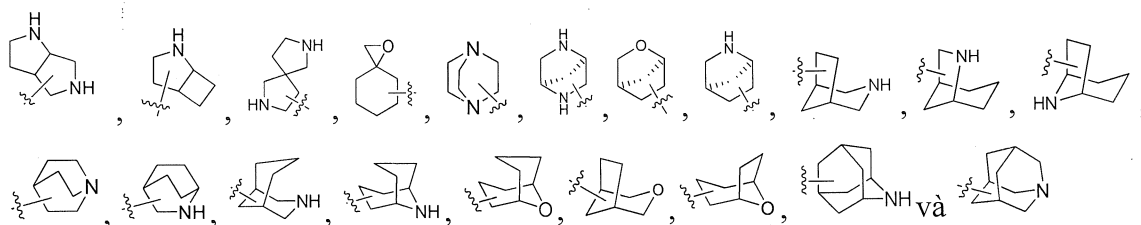
Trixycloalkyl có cầu nối, như được sử dụng ở đây, được gắn vào gốc phân tử gốc nhờ nguyên tử vòng bất kỳ. Nguyên tử vòng được mô tả chỉ cụ thể nguyên tử cacbon nằm trên khung vòng. Xycloalkyl có thể no hoặc có ít nhất một liên kết đôi (tức là, chưa no một phần), nhưng không liên hợp hoàn toàn và không thơm, như dạng thơm được định nghĩa ở trên. Xycloalkyl có thể được thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn, ví dụ, từ O, S và N.

“Xycloalkyl được thế” là nhóm xycloalkyl được thế bằng 1 đến 3 (một, hai, ba) hoặc nhiều hơn ba phần tử thế, lên đến số lượng hydro trên nhóm không được thế. Thông thường, xycloalkyl được thế có từ 1 đến 4 hoặc từ 1 đến 2 phần tử thế. Trừ khi có quy định khác, các phần tử thế thích hợp được chọn, ví dụ, từ các phần tử thế được liệt kê ở trên cho nhóm alkyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl,” “heteroxyclyl,” hoặc “dị vòng” ở trong bản mô tả này chỉ “xycloalkyl” được định nghĩa trên đây với ít nhất đơn nguyên tử cacbon của vòng được thay thế bằng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S. Heteroxyclyl chứa, ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại và N, C hoặc S có thể độc lập được oxy hóa trong hệ vòng có vòng. Nguyên tử N còn có thể được thế để tạo ra amino bậc bốn hoặc muối amoni. Điểm gắn của heteroxyclyl có thể nằm trên nguyên tử khác loại hoặc cacbon. “Heteroxyclyl” ở trong bản mô tả cũng chỉ vòng dạng vòng cacbon no hoặc chưa no một phần có từ 5 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn, ví dụ, từ N, O và S (vòng dị vòng) được dung hợp với xycloalkyl 5, 6, hoặc 7 cạnh, vòng thơm dạng vòng cacbon hoặc dị vòng, với điều kiện là điểm gắn nằm trên vòng dị vòng khi vòng dị vòng được dung hợp với vòng thơm dạng vòng cacbon và điểm gắn này có thể nằm trên xycloalkyl hoặc vòng dị vòng khi vòng dị

vòng được dung hợp với xycloalkyl. “Heteroxyclyl” ở trong bản mô tả cũng chỉ vòng xoắn béo chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn, ví dụ, từ N, O và S. Các vòng này có thể no hoặc có ít nhất một liên kết đôi (ví dụ, chưa no một phần). Heteroxyclyl có thể được thế bằng, ví dụ, oxo. Điểm gắn có thể là cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Heteroxyclyl không phải là heteroaryl như được định nghĩa ở trên.

Ví dụ về dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyranyl, morpholinyl, oxiranyl, aziridinyl, thiiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, dithietanyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, homopiperazinyl, homopiperidinyl, azepanyl, oxepanyl, thiepanyl, oxathianyl, dioxepanyl, oxathiepanyl, oxaazepanyldithiepanyl, thiazepanyl và diazepan, dithianyl, azathianyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, dihydrothienyl, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, indolinyl, dioxanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, pyrazolidinylimidazolinyl, pyrimidinonyl, 1,1-dioxo-thiomorpholinyl, 3-azabicyco[3.1.0]hexanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl và azabixyclo[2.2.2]hexanyl. Dị vòng được thế cũng bao gồm hệ vòng được thế bằng một hoặc nhiều gốc oxo, chẳng hạn như piperidinyl N-oxit, morpholinyl-N-oxit, 1-oxo-1-thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl,



“Heteroxyclyl được thế” là nhóm heteroxyclyl độc lập được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế (chẳng hạn như một hoặc hai hoặc ba) được chọn từ các phần tử thế được mô tả ở trên thích hợp cho nhóm alkyl, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "aryl" chỉ nhóm hydrocacbon thơm có từ 5 đến 15 nguyên tử cacbon trong phần vòng. Thông thường, aryl chỉ nhóm được chọn từ vòng thơm 5 và 6 cạnh, ví dụ, phenyl; hệ vòng hai vòng chẳng hạn như hệ vòng hai vòng có từ 7 đến 12 cạnh trong đó ít nhất một vòng là dạng vòng cacbon và thơm, được chọn, ví dụ, từ

naphtalen, indan và 1,2,3,4-tetrahydroquinolin; và hệ vòng ba vòng chẳng hạn như hệ vòng ba vòng có từ 10 đến 15 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là dạng vòng cacbon và thơm, ví dụ, floren.

Theo một số phương án, nhóm aryl được chọn từ vòng thơm dạng vòng cacbon 5 và 6 cạnh được dung hợp với xycloalkyl hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh (như được định nghĩa trong phần “heteroxyclyl” hoặc “dị vòng” dưới đây) tùy ý chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn, ví dụ, từ N, O và S, với điều kiện là điểm gắn nằm trên vòng thơm dạng vòng cacbon khi vòng thơm dạng vòng cacbon này được dung hợp với vòng dị vòng và điểm gắn này có thể nằm trên vòng thơm dạng vòng cacbon hoặc nằm trên nhóm xycloalkyl khi vòng thơm dạng vòng cacbon được dung hợp với nhóm xycloalkyl. Các gốc hóa trị hai được tạo ra từ dẫn xuất benzen được thế và có hóa trị tự do ở nguyên tử vòng được gọi là gốc phenylen được thế. Các gốc hóa trị hai thu được từ gốc hydrocacbon đa vòng hóa trị một có đuôi là “-yl” bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon có hóa trị tự do được đặt tên bằng cách thêm “-iden” vào tên của gốc một hóa trị tương ứng, ví dụ, nhóm naphtyl có hai điểm gắn được gọi là naphtyliden. Tuy nhiên, aryl không bao gồm hoặc trùng lặp theo cách thức bất kỳ với heteroaryl, được định nghĩa riêng rẽ dưới đây. Do đó, nếu một hoặc nhiều vòng thơm dạng vòng cacbon được dung hợp với vòng thơm dị vòng (ví dụ, heteroaryl như được định nghĩa dưới đây), hệ vòng tạo thành là heteroaryl, không phải aryl, như được định nghĩa ở trên.

“Aryl được thế” là nhóm aryl có một hoặc nhiều phần tử thế nằm trên vòng aryl thay thế cho nguyên tử hydro mà nằm trên aryl không được thế, thông thường từ 1 đến 5 phần tử thế, được chọn từ các phần tử thế được mô tả ở trên thích hợp cho nhóm alkyl, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “heteroaryl” ở trong bản mô tả này chỉ nhóm được chọn từ vòng đơn vòng, thơm có từ 5 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, ví dụ, từ 1 đến 4 hoặc , theo một số phương án, từ 1 đến 3, nguyên tử khác loại, được chọn, ví dụ, từ N, O và S, với các nguyên tử còn lại của vòng là cacbon; vòng hai vòng có từ 8 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, ví dụ, từ 1 đến 4 hoặc , theo một số phương án, từ 1 đến 3 hoặc , trong các phương án khác, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, được

chọn, ví dụ, từ N, O và S, với các nguyên tử còn lại của vòng là cacbon và trong đó ít nhất một vòng thơm và ít nhất một nguyên tử khác loại có mặt trong vòng thơm và với điểm gắn nằm trên vòng bất kỳ và nằm trên cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ; và vòng ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, ví dụ, từ 1 đến 4 hoặc theo một số phương án, từ 1 đến 3 hoặc, trong các phương án khác, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, được chọn, ví dụ, từ N, O và S, với các nguyên tử còn lại của vòng là cacbon và trong đó ít nhất một vòng là thơm và ít nhất một nguyên tử khác loại có mặt trong vòng thơm và với điểm gắn nằm trên vòng bất kỳ.

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl bao gồm vòng thơm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh được dung hợp với vòng xycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh. Đối với sự dung hợp này, hệ vòng heteroaryl hai vòng trong đó chỉ một trong số các vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, điểm gắn có thể nằm trên vòng dị thơm hoặc nằm trên vòng xycloalkyl.

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl bao gồm vòng thơm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh được dung hợp với vòng aryl có từ 5 đến 7 cạnh. Đối với sự dung hợp này, hệ vòng heteroaryl hai vòng trong đó chỉ một trong số các vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, điểm gắn có thể nằm trên vòng dị thơm hoặc nằm trên vòng aryl. Ví dụ không giới hạn bao gồm quinolinyl và quinazolinyl.

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl bao gồm vòng thơm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh được dung hợp với một vòng thơm dị vòng khác có từ 5 đến 7 cạnh. Ví dụ không giới hạn bao gồm 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl và 1H-pyrololo[2,3-b]pyridinyl.

Khi tổng số lượng nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl vượt quá 1, thì các nguyên tử khác loại này không nằm liền kề với nguyên tử khác loại khác. Theo một số phương án, tổng số lượng nguyên tử S và O trong nhóm heteroaryl không nhiều hơn 2. Theo một số phương án, tổng số lượng nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không nhiều hơn 1.

Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, cinnolinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, thienyl, triazinyl, benzothienyl, furyl,

benzofuryl, benzoimidazolyl, indolyl, isoindolyl, indoliny, phtalazinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, triazolyl, quinoliny, isoquinoliny, pyrazolyl, pyrolopyridinyl (chẳng hạn như 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl), pyrazolopyridinyl (chẳng hạn như 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl), benzoxazolyl (chẳng hạn như benzo[d]oxazol-6-yl), pteridinyl, purinyl, 1-oxa-2,3-diazolyl, 1-oxa-2,4-diazolyl, 1-oxa-2,5-diazolyl, 1-oxa-3,4-diazolyl, 1-thia-2,3-diazolyl, 1-thia-2,4-diazolyl, 1-thia-2,5-diazolyl, 1-thia-3,4-diazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, furopyridinyl, benzothiazolyl (chẳng hạn như benzo[d]thiazol-6-yl), indazolyl (chẳng hạn như 1H-indazol-5-yl) và 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin.

“Heteroaryl được thế” là nhóm heteroaryl có một hoặc nhiều phần tử thế nằm trên vòng heteroaryl thay thế nguyên tử hydro mà nằm trên heteroaryl không được thế, thường là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, được chọn từ các phần tử thế được mô tả ở trên thích hợp cho nhóm alkyl, trừ khi có quy định khác.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa tâm bất đối xứng và do đó có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối quang. Khi hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng, chúng có thể tồn tại thêm dưới dạng chất đồng phân không đối quang. Chất đồng phân đối quang và chất đồng phân không đối quang nằm trong lớp rộng hơn của chất đồng phân lập thể. Được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật làm thế nào để điều chế dạng hoạt động về mặt quang học, chẳng hạn như bằng cách phân tích vật liệu hoặc bằng cách tổng hợp bất đối xứng. Tất cả các chất đồng phân lập thể có thể này về cơ bản là chất đồng phân đối quang hòa tan tinh khiết, hỗn hợp racemic của chúng, cũng như là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được dự định được bao gồm. Tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của chúng được dự định được bao gồm. Trừ khi có quy định khác, việc đề cập đến một chất đồng phân áp dụng cho bất kỳ chất đồng phân có thể. Bất cứ khi nào thành phần chất đồng phân không được định rõ, thì tất cả các chất đồng phân có thể đều được bao gồm.

Khi các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này chứa liên kết đôi olefinic, trừ khi có quy định khác, liên kết đôi này có nghĩa là bao gồm cả các chất đồng phân hình học E và Z.

“Muối được dụng” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của axit vô cơ, được chọn, ví dụ, từ hydroclorua, phosphat, diphosphat, hydrobromua, sulfat, sulfinat và nitrat; cũng như là muối của axit hữu cơ, được chọn, ví dụ, từ malat, maleat, fumarat, tartrat, suxinat, xitrat, lactat, metansulfonat, p-toluensulfonat, 2-hydroxyetylsulfonat, benzoat, salixylat, stearat, alkanoat chẳng hạn như axetat và muối của $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, trong đó n được chọn từ 0 đến 4. Tương tự, ví dụ về cation được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri, kali, canxi, nhôm, lithi và amoni.

Ngoài ra, nếu hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này thu được dưới dạng muối cộng axit, thì bazơ tự do có thể thu được bằng cách bazơ hóa dung dịch muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, thì muối cộng, chẳng hạn như muối cộng được dụng, có thể được sản xuất bằng cách hòa tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch với axit, theo quy trình thông thường để điều chế muối cộng axit từ hợp chất bazơ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhận biết được các phương pháp tổng hợp khác nhau có thể được sử dụng mà không cần thử nghiệm quá nhiều để điều chế muối cộng được dụng không độc.

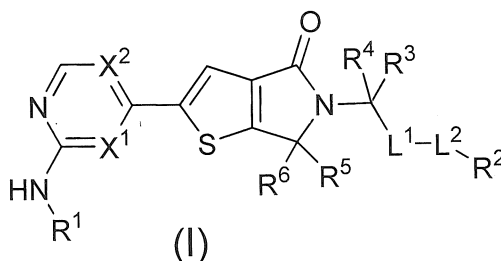
“Việc điều trị,” “điều trị” hoặc “sự điều trị” hoặc “sự làm giảm” chỉ việc sử dụng ít nhất một hợp chất hoặc ít nhất một chất đồng phân lập thể của nó, nếu có, hoặc ít nhất một muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này cho bệnh nhân cần điều trị, ví dụ, bệnh ung thư.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” chỉ lượng của ít nhất một hợp chất hoặc ít nhất một chất đồng phân lập thể của nó, nếu có, hoặc ít nhất một muối được dụng của nó được bộc lộ trong bản mô tả này hiệu quả để “điều trị,” được định nghĩa ở trên, bệnh hoặc rối loạn cho đối tượng.

Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để thay đổi giá trị số, nó có nghĩa là phương sai bằng 5% giá trị số. Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để thay đổi khoảng số, nó có nghĩa là phương sai bằng 5% cho giới hạn dưới và giới hạn trên.

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Nhận thấy rằng các dấu hiệu đặc trưng trong mỗi phương án có thể kết hợp với các dấu hiệu đặc trưng khác để tạo ra các phương án khác của sáng chế. Các phương án được đánh số dưới đây là các phương án tiêu biểu của sáng chế.

Phương án 1. Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 , X^1 và X^2 được định nghĩa ở trên.

R^1 được chọn từ nhóm được thể tùy ý được chọn từ C1-C6 alkyl, C3-C8 xycloalkyl, C4-C8 xycloalkenyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 8 cạnh no hoặc chưa no chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, aryl, heteroaryl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng và trong đó phần tử thể tùy ý cho R^1 là từ 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ D, halo, -OH, Oxo, CN, N_3 , C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 8 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, $-CO_2R^7$, $-C(O)N(R^{8a} R^{8b})$, $-C(=NR^9)N(R^{8a} R^{8b})$, $-C(O)R^7$, $-SO_{0-2}R^{10}$, $-SO(=NR^9)R^{10}$, $-SO_{1-2}N(R^{8a} R^{8b})$, $-N(R^{8a} R^{8b})$, $-N(R^{8a})C(O)R^{10}$, $-N(R^{8a})C(=NR^9)R^{10}$, $-N(R^{8a})SO_{1-2}R^{10}$, $-N(R^{8c})C(O)N(R^{8a}R^{8b})$, $-N(R^{8c})C(=NR^9)N(R^{8a}R^{8b})$, $-N(R^{8c})SO_{1-2}N(R^{8a}R^{8b})$ và $-N(R^{8a})CO_2R^{10}$, trong đó R^7 , R^{8a} , R^{8b} và R^{8c} độc lập là H hoặc C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe và NMe₂; R^9 độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R^{10} là C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe và NMe₂; và hai phần tử thể trên cùng nguyên tử cacbon hoặc các

nguyên tử cacbon liền kề của R^1 có thể tùy ý được gắn với nhau để tạo ra vòng từ 5 đến 6 cạnh mà có thể là no hoặc thơm và tùy ý chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ D, Me, halo, OH, oxo, C1-C4 alkoxy, NH_2 , C1-C4 alkylamino và di(C1-C4 alkyl)amino;

R^2 được chọn từ aryl và heteroaryl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, =O, CN, N_3 , CF_3 , C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 8 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, $-CO_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{12a} R^{12b})$, $-C(=NR^{13})N(R^{12a} R^{12b})$, $-C(O)R^{11}$, $-SO_{0-2}R^{14}$, $-SO(=NR^{13})R^{14}$, $-SO_{1-2}N(R^{12a} R^{12b})$, $-N(R^{12a} R^{12b})$, $-N(R^{12a})C(O)R^{11}$, $-N(R^{12a})C(=NR^{13})R^{11}$, $-N(R^{12a})SO_{1-2}R^{14}$, $-N(R^{12c})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$, $-N(R^{12c})C(=NR^{13})N(R^{12a}R^{12b})$, $-N(R^{12c})SO_{1-2}N(R^{12a}R^{12b})$ và $-N(R^{12a})CO_2R^{14}$; trong đó R^{11} , R^{12a} , R^{12b} và R^{12c} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy; R^{13} độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R^{14} là C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

R^3 được chọn từ H, D và F;

R^4 được chọn từ H, D, F và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, =O, CN, N_3 , $-CO_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{16a} R^{16b})$, $-C(=NR^{17})N(R^{16a} R^{16b})$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_{0-2}R^{18}$, $-SO(=NR^{17})R^{18}$, $-SO_{1-2}N(R^{16a} R^{16b})$, $-N(R^{16a} R^{16b})$, $-N(R^{16a})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16a})C(=NR^{17})R^{15}$, $-N(R^{16a})SO_{1-2}R^{18}$, $-N(R^{16c})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$, $-N(R^{16c})C(=NR^{17})N(R^{16a}R^{16b})$, $-N(R^{16c})SO_{1-2}N(R^{16a}R^{16b})$ và $-N(R^{16a})CO_2R^{18}$; trong đó R^{15} , R^{16a} , R^{16b} và R^{16c} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy; R^{17} độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R^{18} là C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm được thể tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl, C3-C6 xycloalkyl và heteroxyclyl từ 4 đến 6 cạnh no hoặc chưa no chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng; trong đó phần tử thể tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ D, halo, -OH, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy và C3-C6 xycloalkyl;

R^2 và R^4 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C5-C6 xycloalkyl bổ sung hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl, vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

L^1 được chọn từ liên kết, $-C(R^{19a}R^{19b})-$, $-C(O)NR^{20}-$ và $-C(R^{19a}R^{19b})NR^{20}-$, trong đó R^{19a} , R^{19b} và R^{20} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

L^2 được chọn từ liên kết và $-C(R^{21a}R^{21b})-$, trong đó R^{21a} và R^{21b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂, $-OPO_3H_2$ và C1-C4 alkoxy;

X^1 được chọn từ CR^{22a} và N; trong đó R^{22a} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl;

X^2 được chọn từ CR^{22b} và N; trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 và X^2 là N.

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là CH và X^2 là CR^{22b} , trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

Phương án 4. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó X^1 là N và X^2 là CR^{22b} , trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ phenyl, pyridin, pyridon, pyrazin, pyridazin, pyrazol, triazol, tetrazol, thiazol, oxazol, imidazol, isothiazol, isoxazol, furan, 1,2,5-oxadiazol (furazan) và thiophen, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ Oxo, D, halo, CN, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6-xycloalkyl.

Phương án 6. Hợp chất theo phương án từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ R^{1a} , trong đó R^{1a} được chọn xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, tetrahydropyran, dihydropyran, tetrahydrofuran, oxetan, azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, tetrahydrothiopyran (thiaxyclohexan) và tetrahydrothiofuran (thiaxyclopentan), mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ Oxo, D, halo, CN, hydroxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C8 xycloalkyl, $-\text{COOR}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{N}(\text{R}^{25a} \text{ R}^{25b})$, $-\text{N}(\text{R}^{25a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{N}(\text{R}^{25a})\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $-\text{N}(\text{R}^{25a})\text{COOR}^{24}$, $-\text{CON}(\text{R}^{25a}\text{R}^{25b})$ và $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{25a} \text{ R}^{25b})$, trong đó mỗi R^{23} , R^{25a} và R^{25b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl; R^{24} là C1-C4 alkyl.

Phương án 7. Hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là phenyl và tùy ý được thế lên đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, D, CN, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{N}(\text{R}^{27a} \text{ R}^{27b})$, $-\text{N}(\text{R}^{27a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$ và $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{27a} \text{ R}^{27b})$, trong đó mỗi R^{27a} và R^{27b} độc lập được chọn từ H, C1-C4 alkyl và C1-C4 haloalkyl; R^{26} là C1-C4 alkyl.

Phương án 8. Hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 7 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là thiophen, thiazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin và tùy ý được thế lên đến ba nhóm độc lập được chọn từ D, halo, CN, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, $-\text{N}(\text{R}^{29a} \text{ R}^{29b})$, $-\text{N}(\text{R}^{29a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ và $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{29a} \text{ R}^{29b})$, trong đó mỗi R^{29a} và R^{29b} độc lập được chọn từ H, C1-C4 alkyl và C1-C4 haloalkyl; R^{28} là C1-C4 alkyl.

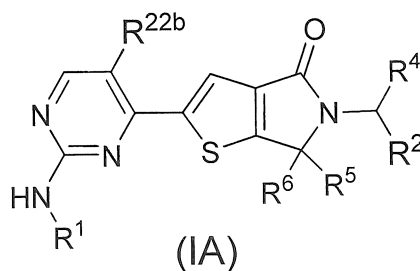
Phương án 9. Hợp chất theo phương án từ 1 đến 8 hoặc muối được dụng của

chúng, trong đó R^3 là H, L^1 và L^2 là các liên kết; và R^4 là methyl hoặc ethyl và tùy ý được thế bằng flo, amino, hydroxy, metylamino, etylamino, dimethylamino, -OP(O)(OH)₂, metoxy hoặc etoxy.

Phương án 10. Hợp chất theo phương án từ 1 đến 8 hoặc muối được dùng của chúng, trong đó L^1 và L^2 là các liên kết; R^3 và R^4 là H hoặc D.

Phương án 11. Hợp chất theo phương án từ 1 đến 8 hoặc muối được dùng của chúng, trong đó L^1 là -C(O)NH-.

Phương án 12. Hợp chất theo phương án 1, có công thức IA:



trong đó R^1 là phenyl, pyridin, pyrimidin, triazin, pyrazol, imidazol, isoxazol, isothiazol, oxazol, oxadizol, triazol hoặc thiazol, mà có thể được thế lên đến hai nhóm độc lập được chọn từ D, F, Cl, Br, CN, Me, Et, Pr, i-Pr, xyclopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, CH₂F, CHF₂, CF₃, MeO, EtO, i-PrO, PrO, BuO, t-BuO, s-BuO, i-BuO, OCF₃, -O(xyclopropyl), -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OMe, -(CH₂)C(OH)CH₂OH, -(CH₂)₂NHSO₂NH₂, -C(OH)(CH₃)₃, -O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂OMe, -O(CH₂)C(OH)CH₂OH và -O(CH₂)₂NHSO₂NH₂,

hoặc R^1 là nhóm xycloalkyl hoặc nhóm dị vòng không thơm chẳng hạn như xyclopentyl, xyclohexyl, tetrahydropyranyl (ví dụ, 4-tetrahydropyranyl), 3-oxetanyl, 3- hoặc 4- piperidiny, 4- hoặc 3- piperidin-2-onyl, 3- hoặc 4-thiaxyclopentan, 3-thiaxyclohexan, 3- tetrahydrofuran và nhóm tương tự, trong đó lưu huỳnh của vòng có thể được oxy hóa đến trạng thái oxy hóa sulfoxit hoặc sulfon và mỗi trong số các vòng này có thể được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, F, Cl, CN, amino, NHMe, NMe₂, Me, Et, i-Pr, xyclopropyl, NHSO₂Me, NHCOMe, Oxo, OH, OMe, -CH₂OH và CF₃. Xyclohexyl được thế hai lần ở vị trí 1,4 có thể có dạng hóa học lập thể

tương đối hoặc cis hoặc trans giữa các nhóm gắn ở vị trí 1 và 4, ví dụ, hướng tương đối trans giữa các nhóm này;

trong đó R^2 là phenyl, pyridin hoặc thienyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ D, amino, halo, CF_3 , CN, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, $-COOR^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-N(R^{32a} R^{32b})$, $-N(R^{32a})C(O)R^{31}$, $-SO_2N(R^{32a} R^{32b})$ và $-N(R^{32a})SO_2R^{31}$, trong đó mỗi R^{30} , R^{32a} và R^{32b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl; R^{31} là C1-C4 alkyl;

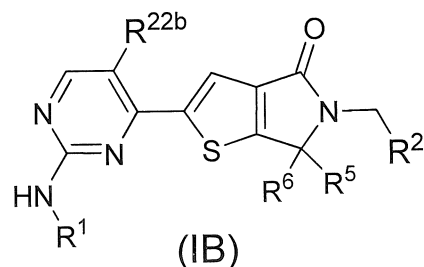
R^4 được chọn từ H, D và $-CH_2R^*$, trong đó R^* được chọn từ H, $-OH$, F, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ và $-OMe$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm được thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl; trong đó phần tử thế tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, $-OH$, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; trong đó R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl hoặc vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo và C1-C3 alkyl;

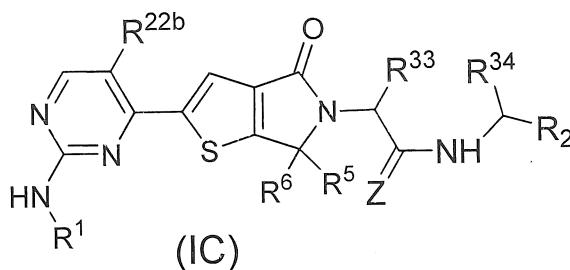
hoặc muối được dụng của chúng.

Phương án 13. Hợp chất theo phương án 1, có công thức IB:



trong đó R^1 , R^2 , R^5 , R^6 và R^{22b} được định nghĩa theo phương án 12.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án 1, có công thức IC:



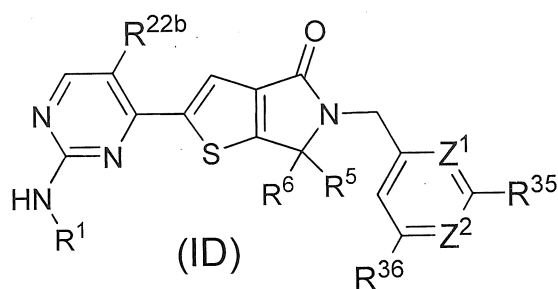
trong đó R^{33} được chọn từ H, D và $-CH_2R^*$, trong đó R^* được chọn từ H và C1-C4 alkyl;

trong đó R^{34} được chọn từ H, D và $-CH_2R^*$, trong đó R^* được chọn từ H, -OH, F, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ và $-OMe$;

trong đó Z là O hoặc 2H;

trong đó R^1 , R^2 , R^5 , R^6 và R^{22b} được định nghĩa theo phương án 12.

Phương án 15. Hợp chất theo phương án 1, có công thức ID:



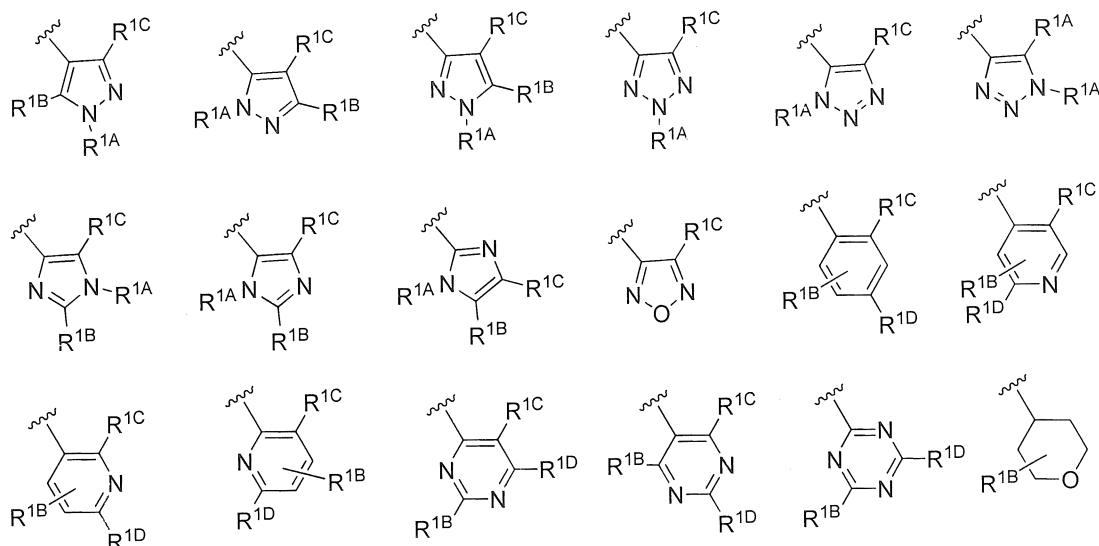
trong đó R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ H, F, CN, $-CF_3$, OMe, OCF_3 , SMe và nhóm được thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl, C3-C6 xycloalkyl và C1-C4 alkoxy;

trong đó phần tử thế tùy ý là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen;

trong đó Z^1 và Z^2 độc lập được chọn từ CH và N;

trong đó R^1 , R^5 , R^6 và R^{22b} được định nghĩa theo phương án 12.

Phương án 16. Hợp chất theo phương án bất kỳ từ 12 đến 15 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 được chọn từ:



trong đó mỗi R^{1A} độc lập được chọn từ H, Me, Et, propyl, isopropyl, xyclopropyl, butyl, t-butyl, sec-butyl, isobutyl, CH_2F , CF_2H và CF_3 ; trong đó R^{1B} , R^{1C} và R^{1D} độc lập được chọn từ H, Me, Et, propyl, isopropyl, xyclopropyl, butyl, t-butyl, sec-butyl, isobutyl, CH_2F , CF_2H , CF_3 , MeO, EtO, PrO, i-PrO, c-PrO, BuO, t-BuO, s-BuO, i-BuO, OCF_3 , c-PrO, $Me_3(OH)C-$, CN, Cl và F.

Phương án 17. Hợp chất theo phương án 1, mà được chọn từ các hợp chất và muối được dụng dưới đây của chúng:

6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

5-(3-clobenzyl)-6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((4-(triflometyl)thiazol-2-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-

(triflometyl)pyrimidin-4-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((3-(triflometyl)isoxazol-5-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

6,6-dimethyl-2-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

(R)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

(S)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one.

6,5-dimethyl-2-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one

(R)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one

(S)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one

(S)-5-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyethyl)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one,

(S)-N-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyethyl)-2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)acetamit,

N-((S)-1-(3-clophenyl)-2-hydroxyethyl)-2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-

yl)propanamit,

2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)-N-((2-(triflormethyl)pyridin-4-yl)methyl)axetamit, và

(S)-5-(2-((1-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on.

Phương án 18. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 17 được trộn lẫn với ít nhất một tá dược được dụng.

Phương án 19. Dược phẩm theo phương án 18, còn chứa chất cùng điều trị khác.

Phương án 20. Dược phẩm theo phương án 19, trong đó chất cùng điều trị khác được chọn từ hợp chất chống bệnh ung thư, thuốc giảm đau và hợp chất chống viêm.

Phương án 21. Phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước dùng lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả của hợp chất cho bệnh nhân cần điều trị theo phương án bất kỳ từ 1 đến 17 hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ từ 18 đến 20.

Phương án 22. Phương pháp theo phương án 21, trong đó bệnh ung thư được chọn từ u tuyến, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư biểu mô da, bệnh ung thư biểu mô nang, bệnh ung thư cơ quan sinh dục niệu, u nguyên bào xộp, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, u gan, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư phổi chẳng hạn như bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc không tế bào nhỏ, bệnh bạch cầu chẳng hạn như AML hoặc CML, bệnh đa u tủy, chứng rối loạn dạng bạch huyết, bệnh ung thư da bao gồm u hắc sắc tố, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, sacôm, bệnh ung thư tinh hoàn và bệnh ung thư tuyến giáp.

Phương án 23. Hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 17 được sử dụng làm thuốc.

Phương án 24. Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 17 hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư; hoặc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 17 hoặc muối được dụng của nó trong y học, cụ thể là để điều trị bệnh ung thư chẳng hạn như các bệnh nêu trong phương án 22.

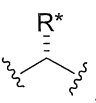
Phương án 25. Phương pháp điều trị bệnh viêm bao gồm bước dùng lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả của hợp chất cho đối tượng cần điều trị theo phương án bất kỳ từ 1 đến 17 hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ từ 18 đến 20, hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng, trong đó bệnh viêm được chọn từ bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến hoặc eczema.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I và các phương án khác được mô tả ở trên, X^1 là, ví dụ, N và X^2 là CR^{22b} , trong đó R^{22b} là H, halo hoặc C1-C4 alkyl. Theo một phương án, R^{22b} là H hoặc CH_3 .

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I và các phương án khác được mô tả ở trên, L^1 và L^2 là, ví dụ, các liên kết; hoặc L^1 là $-C(O)NH-$ và L^2 là $-CH(CH_2R^{34})-$, trong đó R^{34} được chọn từ H, D và $-CH_2R^*$, trong đó R^* được chọn từ H, $-OH$, F, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ và $-OMe$;

Theo một số phương án của hợp chất có công thức I và các phương án khác được mô tả ở trên, R^5 và R^6 độc lập là H, CH_3 hoặc metoxymetyl; R^5 và R^6 là, ví dụ, cả methyl hoặc lần lượt là H và metoxymetyl.

Theo một số phương án đã nêu trên, trong đó ít nhất một trong số R^3 và R^4 là hydro hoặc ít nhất một trong số R^{21a} và R^{21b} là hydro (ví dụ, tạo ra nhóm có công thức $-CHR^*$ - như được mô tả trong bản mô tả này), chứa tâm không đối xứng; theo các

phương án này, nó có dạng hóa học lập thể này: , ví dụ, R^* $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OMe$, $-CH(OH)Me$, $-CH_2OP(O)(H)_2$ hoặc $-CH(OH)CH_2OH$.

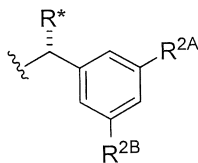
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID), có cấu hình không đối xứng thể hiện vượt quá chất đồng phân đối ảnh của nó, vì vậy hợp chất này có hoạt tính về mặt quang học. Ví dụ, hợp chất này theo

sáng chế về cơ bản là không có chất đồng phân đối ảnh đối, nghĩa là, ít nhất 95% hợp chất này có tính không đối xứng được thể hiện ở trên.

Theo một số phương án của hợp chất nêu trên, R^2 là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thể như được mô tả dưới đây và R^2 thường là nhóm được thể tùy ý được chọn từ phenyl, thienyl, thiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl và pyrimidinyl. Phenyl và pyridinyl được thể là, ví dụ, cho R^2 .

R^2 thường được thể bằng ít nhất một nhóm được chọn từ các nhóm được mô tả theo phương án được mô tả ở trên. Theo một số phương án, R^2 là phenyl, 3-thienyl, 2-thiazolyl, 2-pyridinyl, 3-pyridinyl hoặc 4-pyridinyl mà không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ halo (F, Cl, Br hoặc I), methyl, metoxy, -SMe, methylsulfonyl, xyano và xyclopropyl. Theo một số phương án, R^2 là phenyl và được thể ở ít nhất một vị trí tại vị trí meta tương ứng với L^2 mà được gắn với F, Cl, Br, I, SMe, CH_2F , CHF_2 , CF_3 hoặc methylsulfonyl.

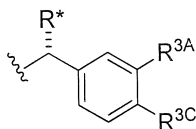
Theo một số phương án, phần $-C(R^3R^4)-L^1-L^2-R^2$ của cấu trúc trong công thức I có công thức sau:



trong đó R^* là H, CH_3 , CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHMe , CH_2NMe_2 , CH_2OMe , CFH_2 , CF_2H , CF_3 hoặc $CH_2OP(O)(OH)_2$; R^{2A} và R^{2B} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, SO_2Me , Me, OMe, CFH_2 , CF_2H , CF_3 và SMe.

Theo các phương án này, ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} thường khác với H, và, ví dụ, ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} là halo, chẳng hạn như F, Cl, Br, I hoặc CF_3 .

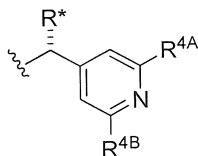
Theo một số phương án, phần $-C(R^3R^4)-L^1-L^2-R^2$ của cấu trúc trong công thức I có công thức sau:



trong đó R^* là H, CH_3 , CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHMe , CH_2NMe_2 , CH_2OMe , CFH_2 , CF_2H , CF_3 hoặc $CH_2OP(O)(OH)_2$; R^{3A} và R^{3C} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, SO_2Me , Me, OMe, CH_2F , CF_2H , CF_3 và SMe.

Theo các phương án này, ít nhất một trong số R^{3A} và R^{3C} thường khác H, và, ví dụ, ít nhất một trong số R^{3A} và R^{3C} là halo, chẳng hạn như F, Cl, Br, I hoặc CF_3 .

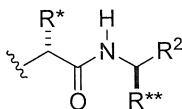
Theo một số phương án, phần $-C(R^3R^4)-L^1-L^2-R^2$ của cấu trúc trong công thức I có công thức sau:



trong đó R^* là H, CH_3 , CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHMe , CH_2NMe_2 , CH_2OMe , CFH_2 , CF_2H , CF_3 hoặc $CH_2OP(O)(OH)_2$; R^{4A} và R^{4B} độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $-SO_2Me$, Me, OMe, OCF_3 , CFH_2 , CF_2H , CF_3 và SMe.

Theo các phương án này, ít nhất một trong số R^{4A} và R^{4B} thường khác H, và, ví dụ, ít nhất một trong số R^{4A} và R^{4B} là CF_3 .

Theo một số phương án, phần $-C(R^3R^4)-L^1-L^2-R^2$ của cấu trúc trong công thức I có công thức sau:



trong đó R^* là H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 hoặc CF_3 ; R^{**} là H, CH_3 , CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHMe , CH_2NMe_2 , CH_2OMe , CFH_2 , CF_2H , CF_3 hoặc $CH_2OP(O)(OH)_2$; R^2 được định nghĩa theo các phương án trước đó.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID), hoặc muối được dụng của chúng và chất mang được dụng.

Sáng chế đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính của ERK bao gồm bước cho protein Erk tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I (chẳng hạn như

công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị bằng việc ức chế ERK của bệnh nhân, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị, lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả của hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh có thể điều trị bằng việc ức chế Erk của bệnh nhân, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị, lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị, lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu, u lympho, u hắc sắc tố hoặc bệnh ung thư tụy.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm cho bệnh nhân, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị, lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dụng. Theo một số phương án, bệnh viêm là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến hoặc eczema.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng để điều chế thuốc trong điều trị bệnh đáp ứng với sự ức chế Erk, chẳng hạn như bệnh ung thư hoặc bệnh viêm. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu, u lympho, u hắc sắc tố hoặc bệnh ung thư tụy. Theo một số phương án, bệnh viêm là bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến hoặc eczema.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng và chất mang dược dụng, có thể được dùng theo các cách đã biết khác nhau, chẳng hạn như bằng đường miệng, dùng tại chỗ, bằng đường trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông hít hoặc thông qua vật chứa, mặc dù hầu hết đường dùng thích hợp trong trường hợp cụ thể bất kỳ phụ thuộc vào vật chủ cụ thể và bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý mà thành phần hoạt tính được dùng. Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong tĩnh mạch, trong bao hoạt dịch, trong xương ức, trong vỏ, trong thương tổn và trong sọ. Dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể thuận tiện ở dạng liều đơn vị và được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực.

Hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều rắn, chẳng hạn như viên nang, viên nén,片片 thuốc hình thoi, viên bao đường, hạt và bột hoặc ở dạng liều lỏng, chẳng hạn như cồn ngọt, sirô, nhũ tương, dạng phân tán và huyền phù. Hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, ở dạng liều lỏng vô trùng, chẳng hạn như dạng phân tán, huyền phù hoặc dung dịch. Các dạng liều khác cũng có thể được sử dụng cho người dùng hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm thuốc mỡ, kem, thuốc nhỏ giọt, miếng dán trên da hoặc bột để sử dụng tại chỗ, dung dịch dùng cho mắt hoặc dạng huyền phù, nghĩa là, thuốc mắt nhỏ giọt, dùng cho mắt, phun sol khí hoặc dược phẩm dạng bột để dùng bằng đường hít hoặc trong mũi hoặc kem, thuốc mỡ, xịt hoặc thuốc đạn dùng cho trực tràng hoặc âm đạo.

Viên nang gelatin chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng và chất mang dạng bột, chẳng hạn như lactoza, tinh bột, dẫn xuất của xenluloza, magie stearat, axit stearic và chất tương tự, cũng có thể được sử dụng. Chất pha loãng tương tự có thể được sử dụng để bào chế viên nén. Cả viên nén và viên nang có thể được sản xuất dưới dạng sản phẩm giải

phóng chậm để cung cấp sự giải phóng liên tục cho thuốc trong suốt thời gian sử dụng. Viên nén có thể được bao đường hoặc bao màng để che đi vị không mong muốn bất kỳ và bảo vệ viên nén khỏi tác động của không khí hoặc bao phim tan trong ruột để phân rã có chọn lọc trong đường dạ dày ruột.

Dạng liều lỏng dùng qua đường miệng còn có thể bao gồm ít nhất một chất được chọn từ chất tạo màu và hương liệu để tăng sự hài lòng của bệnh nhân.

Thông thường, nước, dầu thích hợp, nước muối, dextroza chứa nước (glucoza) và dung dịch đường liên quan và glycol chẳng hạn như propylen glycol hoặc polyetylen glycol có thể là ví dụ về chất mang thích hợp cho các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa. Dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm muối tan trong nước của ít nhất một hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ít nhất một chất làm ổn định thích hợp và nếu cần, ít nhất một chất đệm. Chất chống oxy hóa chẳng hạn như natri bisulfit, natri sulfit hoặc axit ascorbic, sử dụng riêng lẻ hoặc được kết hợp, có thể là ví dụ về chất làm ổn định thích hợp. Axit xitric và muối của nó và natri EDTA cũng có thể được sử dụng làm ví dụ về chất làm ổn định thích hợp. Ngoài ra, dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa còn có thể bao gồm ít nhất một chất bảo quản, được chọn, ví dụ, từ benzalkoni clorua, metyl- và propylparaben và clobutanol.

Chất mang được dụng, ví dụ, được chọn từ chất mang mà tương thích với thành phần hoạt tính của dược phẩm (và theo một số phương án, có khả năng làm ổn định thành phần hoạt tính) và không có hại cho bệnh nhân cần điều trị. Ví dụ, chất làm ổn định, chẳng hạn như xyclodextrin (mà có thể tạo ra nhiều phức chất hòa tan được, đặc hiệu với ít nhất một hợp chất hoặc ít nhất một muối được dụng được bộc lộ trong bản mô tả này), có thể được sử dụng làm tá dược để phân phối thành phần hoạt tính. Ví dụ về các chất mang khác bao gồm silic dioxit keo, magie stearat, xenluloza, natri lauryl sulfat và chất màu chẳng hạn như D&C Yellow # 10. Chất mang được dụng thích hợp được bộc lộ trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, là tài liệu tham khảo chuẩn trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dụng của chúng có thể được kiểm tra hiệu quả trong điều trị bệnh ung thư bằng

thử nghiệm in vivo. Ví dụ, hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng có thể được dùng cho động vật (ví dụ, mô hình chuột nhắt) mắc bệnh ung thư và tác dụng điều trị của hợp chất này có thể được đánh giá. Kết quả dương tính trong một hoặc nhiều thử nghiệm là đủ để tăng kho tài liệu kiến thức khoa học và do đó, đủ để chứng minh hiệu quả thực tế của hợp chất hoặc muối dược thử nghiệm. Dựa vào các kết quả này, khoảng liều thích hợp và đường dùng cho động vật, chẳng hạn như người, cũng có thể được xác định.

Để dùng bằng cách hít, hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng có thể thuận tiện được phân phối ở dạng phun sol khí từ túi được nén hoặc máy khí dung. Hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng cũng có thể được phân phối ở dạng bột, mà có thể được bào chế và chế phẩm dạng bột có thể được hít với sự trợ giúp của dụng cụ xông khí bột dạng bơm khí. Một hệ phân phối thuốc dùng qua đường hít làm ví dụ có thể là sol khí dạng hít định liều (metered dose inhalation - MDI), mà có thể được bào chế ở dạng huyền phù hoặc dung dịch của hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng trong ít nhất một chất đẩy thích hợp, được chọn, ví dụ, từ flocacbon và hydrocacbon.

Để dùng cho mắt, dạng bào chế cho mắt có thể được bào chế với phần trăm khối lượng dung dịch hoặc huyền phù thích hợp của hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng trong chất dẫn thuốc thích hợp cho mắt, sao cho hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng được duy trì tiếp xúc với bề mặt của mắt trong khoảng thời gian đủ để cho phép hợp chất thấm vào vùng giác mạc và các vùng bên trong của mắt.

Dạng liều dược phẩm hữu ích để dùng của hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối dược dụng của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang gelatin cứng và mềm, viên nén, dược phẩm tiêm được dùng ngoài đường tiêu hóa và huyền phù dùng qua đường miệng.

Liều được dùng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, chẳng hạn như độ tuổi, tình trạng sức khỏe và cân nặng của người nhận, mức độ của bệnh, phương pháp điều trị đồng thời, nếu có, tần suất điều trị và bản chất của tác động mong muốn. Thông thường, liều hàng ngày của thành phần hoạt tính có thể thay đổi, ví dụ, từ 0,1 đến 2000 miligam mỗi ngày. Ví dụ, từ 10 đến 500 miligam một lần hoặc nhiều lần trong một ngày có thể là hữu hiệu để thu được kết quả mong muốn.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dùng của chúng có thể có mặt với lượng 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 và 500 mg trong viên nang.

Theo một số phương án, số lượng lớn viên nang đơn vị có thể được điều chế bằng cách làm đầy mỗi viên nang gelatin cứng hai mảnh với, ví dụ, 100 miligam hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dùng của chúng ở dạng bột, 150 miligam lactoza, 50 miligam xenluloza và 6 miligam magie stearat.

Theo một số phương án, hỗn hợp của hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dùng của chúng và dầu có thể tiêu hóa được chẳng hạn như dầu đậu nành, dầu hạt bông hoặc dầu ôliu có thể được điều chế và được phun vào trong gelatin bằng cách sử dụng bơm dịch chuyển dương để tạo ra viên nang gelatin mềm chứa 75 hoặc 100 miligam thành phần hoạt tính. Viên nang được rửa và làm khô.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dùng của chúng có thể có mặt với lượng 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 và 500 mg trong viên nén.

Theo một số phương án, số lượng lớn viên nén có thể được điều chế theo quy trình thông thường sao cho liều đơn vị bao gồm, ví dụ, 100 miligam hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dùng của chúng, 0,2 miligam silic dioxit keo, 5 miligam magie stearat, 275 miligam xenluloza vi tính

thể, 11 miligam tinh bột và 98,8 miligam lactoza. Lớp bao thích hợp có thể, ví dụ, được áp dụng để tăng vị ngon hoặc làm chậm sự hấp thụ.

Theo một số phương án, dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa thích hợp để dùng qua đường tiêu có thể được điều chế bằng cách khuấy 1,5% theo khối lượng hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dung của chúng trong 10% propylen glycol theo thể tích. Dung dịch được bào chế với nước tới thể tích mong muốn để tiêm và được khử trùng.

Theo một số phương án, huyền phù chứa nước có thể được điều chế để dùng qua đường miệng. Ví dụ, mỗi 5 mililit huyền phù chứa nước chứa 100 miligam hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dung của chúng được chia nhỏ, 100 miligam natri carboxymetyl xenluloza, 5 miligam natri benzoat, 1,0 gram dung dịch sorbitol, U.S.P. và 0,025 mililit vanilin có thể được sử dụng.

Các dạng liều giống nhau thông thường có thể được sử dụng khi hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dung của chúng được dùng theo từng bước hoặc kết hợp với ít nhất một chất điều trị khác. Khi thuốc được dùng kết hợp về mặt vật lý, dạng liều và đường dùng nên được chọn tùy thuộc vào khả năng tương thích của thuốc được kết hợp. Do đó, thuật ngữ “dùng đồng thời” được hiểu là bao gồm việc dùng ít nhất hai chất đồng thời hoặc lần lượt hoặc theo cách khác dưới dạng liều kết hợp cố định của ít nhất hai thành phần hoạt tính.

Hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID) hoặc muối được dung của chúng có thể được dùng làm thành phần hoạt tính duy nhất hoặc kết hợp với ít nhất một hoặc hai thành phần hoạt tính, được chọn, ví dụ, từ thành phần hoạt tính khác đã biết hữu ích để điều trị bệnh cần điều trị, chẳng hạn như bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu, u lympho, u hắc sắc tố và bệnh ung thư tụy cho bệnh nhân.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” chỉ các cấu hình chất đồng phân lập thể khác nhau bất kỳ có thể tồn tại của hợp chất nhất định theo sáng chế và bao gồm chất đồng phân hình

học. Cần hiểu rằng phân tử thể có thể được gắn với tâm bất đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "không đối xứng" chỉ các phân tử mà ảnh qua gương của chúng có đặc tính không chồng khít lên nhau, trong khi thuật ngữ "đối xứng" chỉ phân tử mà ảnh qua gương của chúng chồng khít lên nhau. Sáng chế bao gồm chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang hoặc raxemat của hợp chất. "Chất đồng phân đối quang" là cặp chất đồng phân lập thể mà ảnh qua gương của chúng không chồng khít lên nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối quang là hỗn hợp "raxemic". Thuật ngữ được sử dụng để chỉ định hỗn hợp raxemic khi thích hợp. "Chất đồng phân không đối quang" là chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử bất đối xứng, nhưng không phải ảnh qua gương của nhau. Dạng hóa học lập thể tuyệt đối được đặc trưng theo hệ Cahn-Ingold-Prelog IR-SJ. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, dạng hóa học lập thể ở mỗi cacbon không đối xứng có thể được đặc trưng bởi R hoặc S. Hợp chất được phân giải mà có cấu hình tuyệt đối của nó chưa biết có thể là (+) hoặc (-) được chỉ định phụ thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) khi chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực ở bước sóng của đường natri D. Hợp chất nhất định được mô tả trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều tâm hoặc trục bất đối xứng và do đó có thể tạo ra các dạng chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, xét về dạng hóa học lập thể tuyệt đối, như là (R)- hoặc (S)-.

Phụ thuộc vào việc lựa chọn vật liệu ban đầu và quá trình tổng hợp, hợp chất có thể có mặt ở dạng một trong số các chất đồng phân có thể hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ chất đồng phân quang học tinh khiết hoặc hỗn hợp chất đồng phân, chẳng hạn như hỗn hợp của raxemat và chất đồng phân không đối quang, phụ thuộc vào số lượng nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, bao gồm hỗn hợp raxemic, hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết về mặt quang học. Các chất đồng phân (R) và (S) hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng hoặc được phân giải bằng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì phân tử thể có thể là cấu hình E hoặc Z trừ khi có quy định khác. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể xycloalkyl có thể có

cấu hình cis hoặc trans, trừ khi có quy định khác. Tất cả các dạng chất hồ biến cũng được dự định được bao gồm.

Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit hoặc bazơ do hiệu quả của sự có mặt của nhóm amino hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự với chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” chỉ muối axit cộng hoặc muối bazơ cộng của hợp chất theo sáng chế. “Muối” bao gồm “muối được dụng” cụ thể. Thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối giữ được hiệu quả sinh học và đặc tính của hợp chất theo sáng chế này và, mà thường không phải là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về các khía cạnh khác.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra với axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, muối của axetat, adipat, nhôm, ascorbat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caproat, clorua/hydroclorua, cloprocain, clotheophyllonat, xitrat, edetat, canxi edetat, etandisulfonat, etylsulfonat, etylen diamin, fumarat, galactarat (mucat), gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glycolat, hexyl resorcinat, hippurat, hydroiodua/iodua, hydroxynaphtoat (xinafoat), isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, liti, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pantothenat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, procain, propionat, salicylat, sebacat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, sulfosalicylat, tanat, tartrat, bitartrat, tosylat, triphenylaxetat và trifloaxetat. Danh sách muối thích hợp có thể tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS : PROPERTIES, SELECTION, AND USE, bởi Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Axit vô cơ mà muối có thể thu được từ đó bao gồm, ví dụ, axit hydroclorua, axit hydrobromua, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự. Axit hữu cơ mà muối có thể thu được từ đó bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic,

axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, trifloaxetic, axit sulfosalixylic và axit tương tự.

Muối cộng bazơ được dùng có thể được tạo ra với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ và có thể có đối ion vô cơ và hữu cơ.

Đối ion vô cơ cho các muối bazơ này bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại trong cột từ I đến XII trong bảng tuần hoàn. Theo một số phương án, đối ion được chọn từ natri, kali, amoni, alkylamoni có từ một đến bốn nhóm C1-C4 alkyl, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm và đồng; cụ thể là muối thích hợp bao gồm muối của amoni, kali, natri, canxi và magie.

Bazơ hữu cơ mà muối có thể thu được từ đó bao gồm, ví dụ, amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amin được thể bao gồm amin được thể có mặt tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion có tính bazơ và các bazơ tương tự. Amin hữu cơ thích hợp bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc axit hoặc bazơ, bằng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ thích hợp (chẳng hạn như Na, Ca, Mg hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc bazơ tương tự) hoặc bằng cách cho dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp của cả hai. Thông thường, mong muốn sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, tetrahydrofuran, toluen, clorofom, diclometan, metanol, etanol, isopropanol hoặc axetonitril, khi có thể thực hiện được.

Công thức bất kỳ được nêu trong bản mô tả này được dự định để thể hiện các dạng không được đánh dấu (nghĩa là, hợp chất trong đó tất cả các nguyên tử có mặt ở dạng giàu chất đồng vị tự nhiên và không giàu chất đồng vị) cũng như là các dạng giàu chất đồng vị hoặc dạng được đánh dấu của hợp chất. Hợp chất được làm giàu hoặc được đánh dấu chất đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng công thức trong bản mô tả

này ngoại trừ ít nhất một nguyên tử của hợp chất được thay thế bằng nguyên tử của cùng nguyên tố nhưng có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc sự phân bố khối lượng phân tử mà xảy ra một cách tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được hợp nhất vào hợp chất được làm giàu hoặc được đánh dấu theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, chẳng hạn như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu chất đồng vị khác nhau như được định nghĩa ở trên, ví dụ hợp chất trong đó các chất đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H và ^{14}C hoặc hợp chất trong đó chất đồng vị không phóng xạ, chẳng hạn như ^2H và ^{13}C , có mặt ở mức trên mức giàu tự nhiên của các chất đồng vị này một cách đáng kể. Các hợp chất được đánh dấu chất đồng vị này là hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, chẳng hạn như kỹ thuật chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography - PET) hoặc kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính phát xạ photon đơn (single-photon emission computed tomography - SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố thuốc hoặc cơ chất trong mô hoặc trong xạ trị cho bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được đặc biệt mong muốn cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được đánh dấu chất đồng vị có công thức I thông thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần ví dụ và phần điều chế đi kèm sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu chất đồng vị thích hợp thay vì chất phản ứng không được đánh dấu chất đồng vị được sử dụng trước đó.

Hơn nữa, việc thế với chất đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra lợi ích điều trị thu được từ độ ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ tăng thời gian bán hủy in vivo hoặc giảm liều yêu cầu hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được xem là phần tử thế của hợp chất có công thức I nếu nó được hợp nhất về cơ bản là trên mức giàu chất đồng vị tự nhiên. Sáng chế bao gồm dạng giàu chất đồng vị của hợp chất, ví dụ, dạng đơteri hóa cũng như là

dạng không đơteri hóa. Dạng đơteri hóa có thể được đơteri hóa ở một vị trí hoặc nhiều vị trí.

Mức độ hợp nhất của chất đồng vị này trong hợp chất giàu chất đồng vị, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu chất đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu chất đồng vị" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là tỷ lệ giữa mức giàu chất đồng vị của chất đồng vị cụ thể trong mẫu và mức giàu tự nhiên của chất đồng vị trong mẫu không được làm giàu. Nếu phân tử thể trong hợp chất theo sáng chế được chỉ rõ là đơteri, thì hợp chất này có yếu tố làm giàu chất đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% đơteri hợp nhất ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định), ít nhất là 4000 (60% đơteri hợp nhất), ít nhất là 4500 (67,5% đơteri hợp nhất), ít nhất là 5000 (75% đơteri hợp nhất), ít nhất là 5500 (82,5% đơteri hợp nhất), ít nhất là 6000 (90% đơteri hợp nhất), ít nhất là 6333,3 (95% đơteri hợp nhất), ít nhất là 6466,7 (97% đơteri hợp nhất), ít nhất là 6600 (99% đơteri hợp nhất) hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% đơteri hợp nhất).

Solvat được dụng theo sáng chế bao gồm solvat trong đó dung môi kết tinh có thể được thể chất đồng vị, ví , D₂O, d⁶-axeton, d⁶-DMSO, cũng như là solvat với dung môi không được làm giàu.

Hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID), mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như phân tử cho hoặc phân tử nhận cho liên kết hydro, có thể có khả năng tạo ra dạng đồng tinh thể với chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các chất đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID), bằng quy trình điều chế chất đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, cùng thăng hóa, cùng nóng chảy hoặc cho dung dịch hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID), tiếp xúc với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh và phân lập chất đồng tinh thể được tạo ra theo cách đó. Chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất được mô tả trong WO2004078163. Do , sáng chế còn đề xuất chất đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức I (chẳng hạn như công thức IA, IB, IC và ID).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất mang được dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất làm ổn định thuốc, chất kết dính, tá dược, chất phân rã, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, hương liệu, chất tạo màu và các chất tương tự và hỗn hợp của chúng, như được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ, tài liệu REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Trừ khi chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó được phẩm điều trị hoặc dược phẩm được bao gồm.

Thuật ngữ "lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả" của hợp chất theo sáng chế chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học ở đối tượng, ví dụ, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của enzym hoặc protein hoặc cải thiện triệu chứng, làm giảm tình trạng bệnh lý, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển bệnh hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả" chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho đối tượng là hữu hiệu (1) ít nhất là làm giảm, ức chế, ngăn ngừa hoặc cải thiện một phần tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) được điều tiết bởi kinaza chẳng hạn như ERK1/2 hoặc (ii) liên quan đến hoạt động của kinaza chẳng hạn như ERK1/2 hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt động (bình thường hoặc không bình thường) của ERK1/2; hoặc làm giảm hoặc ức chế hoạt động của ERK1/2 hoặc (3) làm giảm hoặc ức chế biểu hiện của ERK1/2.

Theo một phương án không giới hạn khác, thuật ngữ "lượng cho tác dụng điều trị hiệu quả" chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho tế bào hoặc mô hoặc vật liệu sinh học không phải tế bào hoặc môi trường là hữu hiệu ít nhất là làm giảm hoặc ức chế một phần hoạt động của ERK1/2 hoặc ít nhất làm giảm hoặc ức chế một phần biểu hiện của ERK1/2.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" chỉ động vật. Thông thường, động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng chỉ ví dụ, động vật linh trưởng (ví dụ, người, nam hoặc nữ), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống,

chuột nhắt, cá, chim và đối tượng tương tự. Theo một số phương án, đối tượng này là động vật linh trưởng. Theo các phương án cụ thể, đối tượng này là người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" chỉ sự giảm hoặc ức chế tình trạng bệnh lý, hoạt động, tác động, triệu chứng hoặc rối loạn hoặc bệnh nhất định hoặc giảm đáng kể trong hoạt động cơ sở của hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ theo một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo một phương án khác, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ việc giảm hoặc cải thiện ít nhất một thông số vật lý bao gồm các thông số có thể không thấy rõ ở bệnh nhân. Theo một phương án khác nữa, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý, (ví dụ, ổn định triệu chứng có thể thấy rõ) hoặc về mặt sinh lý học, (ví dụ, ổn định thông số vật lý) hoặc cả hai. Theo một phương án khác nữa, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" chỉ sự làm chậm sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, đối tượng "cần" điều trị nếu đối tượng này mong đợi đạt được lợi ích từ việc điều trị này về mặt sinh học, y học hoặc trong chất lượng cuộc sống.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ chỉ số ít và thuật ngữ tương tự được sử dụng trong ngữ cảnh theo sáng chế (cụ thể là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) được hiểu theo cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc rõ ràng trái ngược với ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc quy định khác rõ ràng trái ngược với ngữ cảnh. Việc sử dụng bất kỳ hoặc tất cả các ví dụ hoặc ngôn ngữ làm ví dụ (ví dụ, "chẳng hạn như") được đề cập ở trong bản mô tả này

chỉ được dự định để làm sáng tỏ sáng chế hơn và không đặt ra sự giới hạn phạm vi của sáng chế được bảo hộ.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc nguyên tử tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng được làm giàu raxemic hoặc chất đồng phân đối ảnh, ví dụ cấu hình (R), (S) hoặc (R,S). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có dư ít nhất 50% chất đồng phân đối ảnh, dư ít nhất 60% chất đồng phân đối ảnh, dư ít nhất 70% chất đồng phân đối ảnh, dư ít nhất 80% chất đồng phân đối ảnh, dư ít nhất 90% chất đồng phân đối ảnh, dư ít nhất 95% chất đồng phân đối ảnh hoặc dư ít nhất 99% chất đồng phân đối ảnh có cấu hình (R) hoặc (S); nghĩa là, đối với hợp chất hoạt tính về mặt quang học, thường là, ví dụ, sử dụng một chất đồng phân đối ảnh để loại trừ về cơ bản là chất đồng phân đối ảnh còn lại. Phần tử thể ở nguyên tử có liên kết đôi có thể, nếu có thể, có mặt ở dạng cis (Z) hoặc trans (E) và cả hai được bao gồm trong sáng chế trừ khi có quy định khác.

Do đó, như được sử dụng trong bản mô tả này hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong số các chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân cân quay hoặc chất hỗ biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, như chất đồng phân hình học (cis hoặc trans) về cơ bản là tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), raxemat hoặc hỗn hợp của chúng. “Về cơ bản là tinh khiết” hoặc “về cơ bản là không có chất đồng phân khác” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là sản phẩm chứa ít hơn 5%, và, chẳng hạn như, ít hơn 2%, chất đồng phân khác tương ứng với lượng chất đồng phân được ưu tiên, theo khối lượng.

Hỗn hợp tạo thành bất kỳ của các chất đồng phân có thể được phân tách trên cơ sở các điểm khác nhau về tính chất lý hóa của thành phần, thành chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân quang học, chất đồng phân không đối quang, raxemat tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết, ví dụ, bằng sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn.

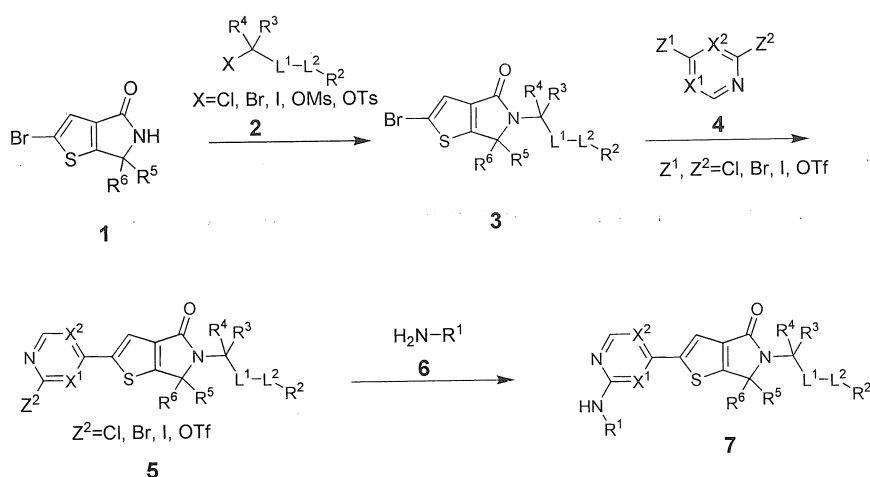
Raxemat tạo thành bất kỳ của sản phẩm cuối hoặc các hợp chất trung gian có thể được phân giải thành thể đối quang quang học bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách muối của chất đồng phân không đối quang của chúng, thu được bằng axit hoặc bazơ có hoạt tính về mặt quang học và giải phóng hợp chất axit hoặc

bazơ có hoạt tính về mặt quang học. Cụ thể là, gốc bazơ do đó có thể được sử dụng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành thể đối quang quang học, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn muối được tạo ra với axit có hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartric, axit dibenzoyl tartric, axit diaxetyl tartric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Sản phẩm racemic cũng có thể được phân giải bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp lực cao (high pressure liquid chromatography - HPLC) sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Hơn thế nữa, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng hoặc bao gồm dung môi khác được sử dụng cho quá trình kết tinh của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể vốn đã có dạng solvat hoặc được thiết kế dạng solvat với dung môi được dùng (bao gồm nước); do đó, được dự định rằng sáng chế bao gồm cả dạng solvat hóa hoặc chưa solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" chỉ phức chất phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối được dùng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, mà đã được biết là không gây hại cho người nhận, ví dụ, nước, etanol và dung môi tương tự. Thuật ngữ "hydrat" chỉ phức chất khi phân tử dung môi là nước.

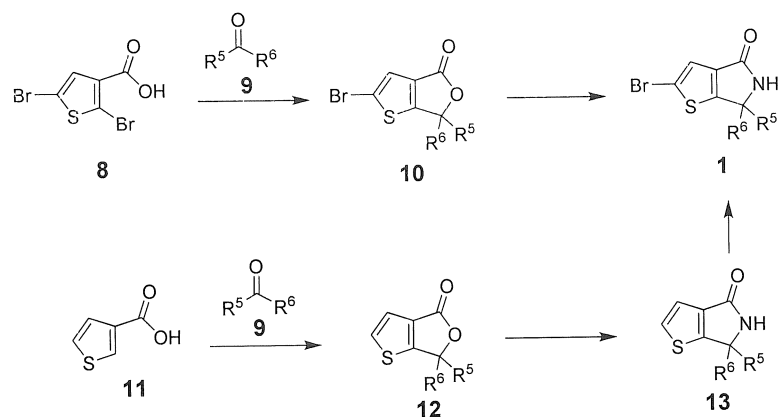
Hợp chất có công thức I có thể được bào chế bằng phương pháp tổng hợp chung như được minh họa trong sơ đồ 1. 5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on (1) có thể được alkyl hóa bởi N với hợp chất 2 bằng cách phản ứng với bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydrua hoặc kali hexametyldisilazit trong dung môi thích hợp chẳng hạn như THF hoặc DMF để tạo ra hợp chất 3. Quá trình nối hợp chất 3 và hợp chất 4 có thể được thực hiện sử dụng phản ứng được xúc tác bằng paladi, chuyển hóa hợp chất 3 thành axit boronic hoặc pinacol este sau đó phản ứng tiếp theo với hợp chất 4 trong điều kiện được hỗ trợ bởi paladi đã biết để tạo ra hợp chất có công thức 5. Theo cách khác, Z¹ trong hợp chất 4 có thể được chuyển hóa thành axit boronic hoặc pinacol este, sau đó phản ứng với hợp chất 3 để tạo ra hợp chất 5 trong phản ứng hóa học tương tự được xúc tác bằng paladi. Phản ứng của hợp chất 5 với amin 6 trong điều kiện được hỗ trợ bởi paladi để tạo ra hợp chất có công thức 7, là hợp chất có công thức I.

Sơ đồ 1



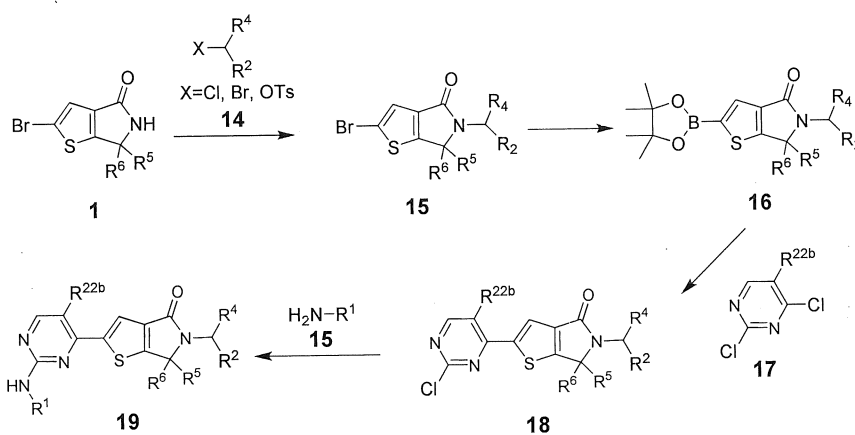
Hợp chất trung gian 5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on 1 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Sơ đồ 2 minh họa hai phương pháp tổng hợp chung. Axit dibromthiophencarboxylic (8) có bán trên thị trường được phản ứng với alkyl kim loại chẳng hạn như n-butyllithi hoặc isopropylmagie clorua trong điều kiện nhiệt độ thấp và dianion tạo thành được phản ứng với hợp chất 9 để tạo ra rượu mà sau đó được tạo vòng thành lacton 10 được xúc tác bằng chất xúc tác thích hợp chẳng hạn như axit sulfuric hoặc axit p-toluensulfonic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như toluen ở nhiệt độ tăng. Phản ứng chuyển hóa của hợp chất 10 thành lactam 1 có thể đạt được bằng cách sử dụng amoniac ở nhiệt độ cao. Theo cách khác, axit thiophen-3-carboxylic 11 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 13 bằng cách sử dụng phương pháp giống như được mô tả ở trên. Hợp chất 13 được chuyển hóa thành bromua 1 bằng cách phản ứng với chất brom hóa thích hợp chẳng hạn như NBS hoặc Br₂ trong dung môi thích hợp chẳng hạn như axetonitril hoặc axit axetic.

Sơ đồ 2



Sơ đồ 3 và 4 trong một số ví dụ minh họa quy trình điều chế hợp chất có công thức IA, nhưng phương pháp điều chế hợp chất có công thức I thích hợp trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², L¹ và L² là các lựa chọn khác được bao gồm bởi công thức I đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình về nhiều phương pháp đã biết để điều chế các hợp chất trung gian cần thiết 1, 2 và 4, do đó phương pháp này có thể áp dụng tương đương để điều chế hợp chất theo các phương án khác của R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², L¹ và L².

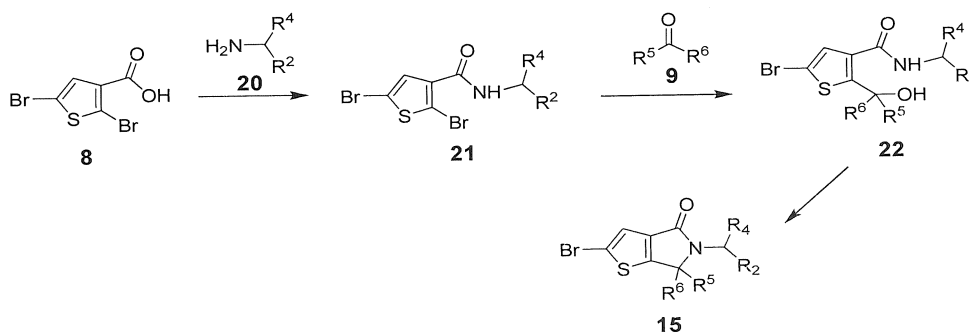
Sơ đồ 3



Sơ đồ 3 minh họa một phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức IA. Hợp chất trung gian 1 được alkyl hóa bởi N với hợp chất 14 bằng phản ứng với bazơ thích hợp chẳng hạn như natri hydrua hoặc kali hexametyldisilazit trong dung môi thích hợp chẳng hạn như THF hoặc DMF để tạo ra hợp chất 15. Phản ứng chuyển hóa hợp chất 15 thành pinacol este của axit boronic 16 được thực hiện bằng cách sử dụng phản ứng

hóa học được xúc tác bằng paladi trong điều kiện được hỗ trợ bởi paladi đã biết. Quá trình nối pinacol este của axit boronic 16 và hợp chất 17 có thể được thực hiện sử dụng phản ứng hóa học được xúc tác bằng paladi để tạo ra hợp chất 18. Phản ứng của hợp chất 18 với amin 15 trong điều kiện được hỗ trợ bởi paladi để tạo ra hợp chất có công thức 19, là hợp chất có công thức IA.

Sơ đồ 4



Sơ đồ 4 minh họa phương pháp tổng hợp thay thế để tạo ra hợp chất trung gian 15. Axit dibromthiophencarboxylic 8 được chuyển hóa thành amit 21 với nhóm có chuỗi bên R² và R⁴ đã có sẵn trong phản ứng bằng cách sử dụng nhiều phương pháp điều chế amit đã biết chẳng hạn như phản ứng với thionyl clorua và phản ứng sau đó của hợp chất trung gian axit clorua với amin 20. Hợp chất 20 phản ứng với alkyl kim loại chẳng hạn như n-butyllithi ở nhiệt độ thấp và dianion tạo thành được phản ứng với hợp chất 9 để tạo ra rượu 22, mà sau đó được tạo vòng thành hợp chất 15 được xúc tác bằng chất xúc tác thích hợp chẳng hạn như axit sulfuric hoặc axit p-toluensulfonic trong dung môi thích hợp chẳng hạn như toluen ở nhiệt độ tăng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa các phương án nhất định của sáng chế và làm thế nào để điều chế và sử dụng chúng. Các ví dụ này không được dự định làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Trong các ví dụ dưới đây, các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng:

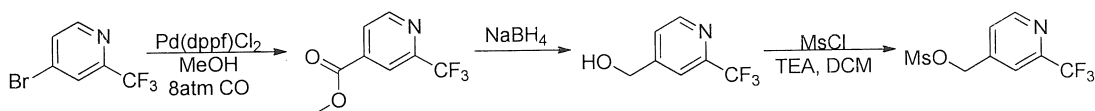
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Boc	tert-Butyloxycarbonyl

B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboron
BPO	Dibenzoyl peroxit
dba	dibenzylidenaxeton
DAST	Dietylaminosulfua triflorua
DCE	1,2-Dicloeten
DCM	Diclometan
DIPEA	di-isopropyletylamin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
EDCI	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
EDTA	Axit etylendiamintetraaxetic
EtOAc	Etyl axetat
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat
HOBt	Hydroxybenzotriazol
KHNDs	Kali hexametyldisilazit
LDA	Lithi diisopropylamit
LG	Nhóm dời chuyển
MeOH	Metanol
MsCl	Metansulfonyl clorua
NaHMDS	Natri hexametyldisilazit
NBS	N-Bromosuccinimit
NMP	N-Metyl-2-pyrrolidon
(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
PE	Dầu ete
PG	Nhóm bảo vệ
PPTS	Pyridini p-toluensulfonat
TLC điều chế	Sắc ký lớp mỏng điều chế
PTSA	Axit p-toluensulfonic
TBAF	Tetra-n-butylamoni florua
TBAI	Tetra-n-butylamoni iodua

TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
TFA	Axit trifloaxetic
TfOH	Axit triflic
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
TsCl	4-Toluensulfonyl clorua
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

Hợp chất trung gian 1

(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl metansulfonat



Bước 1. Metyl 2-(triflometyl)isonicotinat

Bổ sung $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,44 g, 1,77 mmol), sau đó thêm TEA (17,9 g, 177,0 mmol) vào dung dịch 4-brom-2-(triflometyl)pyridin (20 g, 88,5 mmol) trong MeOH (150 mL) trong nồi hấp 250 mL. Nạp CO đến áp suất 8 atm vào nồi hấp và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ, duy trì áp suất CO ở áp suất 8 atm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và MeOH được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong EtOAc (500 mL), được rửa với nước (200 mL x 2) và nước muối (200 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được hòa tan trong PE/EtOAc (10/1, 50 mL) và được lọc qua đệm mỏng silicagel để loại bỏ chất xúc tác. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,4 g, hiệu suất: 84%).

Bước 2. (2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanol

Bổ sung từng phần NaBH_4 (7,1 g, 187,7 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (15,4 g, 75,0 mmol) trong MeOH (100 mL) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới nhiệt độ 30°C. Sau khi quá trình bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi làm dừng bằng axeton (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được hòa tan trong

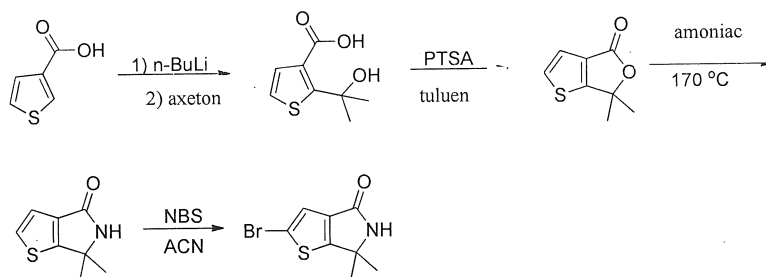
EtOAc (200 mL), được rửa với nước (50 mL x 3) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,8 g, hiệu suất: 88%).

Bước 3. (2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl metansulfonat

Bổ sung MsCl (38 mg, 0,339 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (50 mg, 0,282 mmol) và TEA (43 mg, 0,423 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (20 mL), được rửa với Na_2CO_3 chứa nước bão hòa (10 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (69 mg, hiệu suất: 96%). MS (ESI) $m/z = 256,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 2

2-brom-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on



Bước 1. Axit 2-(2-hydroxypropan-2-yl)thiophen-3-carboxylic

Bổ sung từ từ *n*-butyllithi (2,5 N trong hexan, 562 mL, 1404 mmol) vào dung dịch axit thiophen-3-carboxylic (75 g, 585 mmol) trong THF (1500 mL) đến nhiệt độ -70°C trong bể đá khô/axeton trong nitơ trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới nhiệt độ -55°C. Sự tạo thành thể rắn có thể được quan sát trong quá trình bổ sung các chất. Sau khi quá trình bổ sung được hoàn thành, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 30 phút trước khi bổ sung từng giọt axeton (44,2 g, 761 mmol) trong khi duy trì ở nhiệt độ dưới -60°C. Sau khi quá trình bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -70°C và 2 giờ trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng axit hydroclorua (4 N, 800 mL) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 1 giờ. Pha hữu cơ được phân tách, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và

được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm thô (~85 g, rắn và bán rắn), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. 6,6-dimethylthieno[2,3-c]furan-4(6H)-on

Bổ sung PTSA monohydrat (30 g, 160 mmol) và nước (75 mL) vào sản phẩm thô của bước 1 nêu trên (85 g, rắn và bán rắn) trong toluen (1000 mL). Hỗn hợp được hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (1000 mL), được rửa với NaOH chứa nước (2 N, 1000 mL) và nước muối (1000 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô *trong chân không* để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục (48 g, hiệu suất: 49% trong 2 bước).

Bước 3. 6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

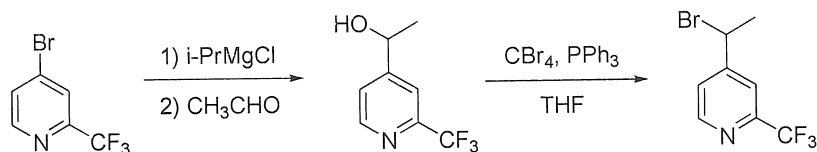
Nạp dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (110 g, 654 mmol) và amoni hydroxit được cô (28%, 1000 mL) vào nồi hấp 3 L. Hỗn hợp được gia nhiệt từ từ tới nhiệt độ 170°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng và được chiết với DCM/isopropanol (10/1, 500 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được nghiền với PE/EtOAc (10/1, 1100 mL) và chất rắn được lọc và được làm khô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục (77 g, hiệu suất: 70%).

Bước 4. 2-brom-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung từng phần NBS (70,25 g, 394,7 mmol) vào huyền phù của sản phẩm trong bước 3 nêu trên (60 g, 358,8 mmol) và amonia clorua chứa nước bão hòa (36 mL) trong axetonitril (720 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, hỗn hợp được cô *trong chân không*. Cặn được hòa tan trong EtOAc (2 L), được rửa với natri bisulfit chứa nước bão hòa (500 mL x 4) và nước muối (1000 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô *trong chân không*. Cặn được nghiền với PE/EtOAc (1/2, 200 mL) và chất rắn được lọc và được làm khô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục (83,6 g, hiệu suất: 81%). MS (ESI) m/z = 246,1 & 248,2 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 3

4-(1-brometyl)-2-(triflometyl)pyridin



Bước 1. 1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etanol

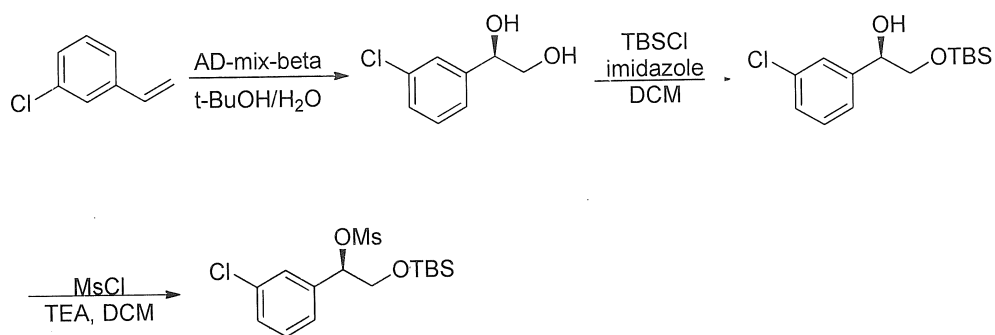
Bổ sung isopropylmagie clorua (2N trong THF, 462 mL, 924 mmol) vào dung dịch 4-brom-2-(triflometyl)pyridin (190 g, 840,7 mmol) trong THF (1,3 L) được làm nguội đến nhiệt độ 0°C ở tỷ lệ này để giữ nhiệt độ bên trong < 5°C. Sau khi quá trình bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ ~10°C trong 0,5 giờ và được làm nguội lại đến nhiệt độ 0°C và axetaldehyt (55,48 g, 1,26 mol) được bổ sung vào trong khi giữ nhiệt độ bên trong <10°C. Sau khi quá trình bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ ~10°C trong 30 phút trước khi được làm dừng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa. Dung dịch tạo thành được cô để loại bỏ hầu hết THF và dung dịch chứa nước được chiết với EtOAc (1,0 L x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (500 mL x 3) và nước muối (500 mL x 2), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô *trong chân không* để thu được hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, hiệu suất: 93%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. 4-(1-brometyl)-2-(triflometyl)pyridin

Bổ sung PPh₃ (412 g, 1,57 mol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (200 g, 1,05 mol) và CBr₄ (524 g, 1,57 mol) trong THF (2L) ở nhiệt độ phòng thành nhiều phần. Sau khi quá trình bổ sung được hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Bổ sung lần lượt CBr₄ bổ sung (87 g, 0,26 mol) và PPh₃ (68,5 g, 0,26 mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được lọc và dịch lọc được cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 2/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (173 g, hiệu suất: 65%). MS (ESI) m/z = 254,1 & 256,0 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 4

(R)-2-((tert-butyl)dimetylsilyl)oxy-1-(3-clophenyl)etyl metansulfonat



Bước 1. (R)-1-(3-clophenyl)etan-1,2-diol

Bổ sung từng giọt 1-clo-3-vinylbenzen (4,8 g, 35 mmol) vào dung dịch AD-mix-beta trong t-BuOH/H₂O (60mL/60 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm trước khi được làm dừng bằng NaHSO₃ chứa nước bão hòa (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được chiết với EtOAc (200 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước (200 mL) và nước muối (200 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 4/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,2 g, hiệu suất: 86%).

Bước 2. (R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(3-clophenyl)etanol

Bổ sung lần lượt imidazol (5,1 g, 75 mmol) và TBSCl (4,5 g, 30 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (5,2 g, 30 mmol) trong DCM (50 mL) được làm nguội đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trên bề nước đá trong 1 giờ và được pha loãng với DCM (200 mL), được rửa với nước (50 mL x 2) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,3 g, hiệu suất: 85%).

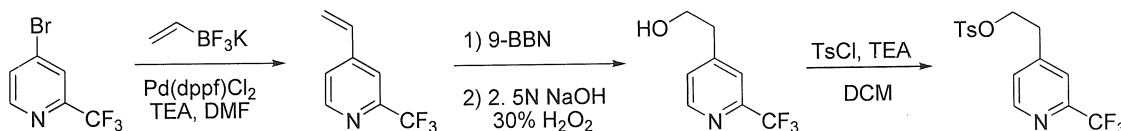
Bước 3. (R)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(3-clophenyl)etyl metansulfonat

Bổ sung TEA (83 mg, 0,822 mmol), sau đó bổ sung từng giọt MsCl (75 mg, 0,658 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (200 mg, 0,548 mmol) trong DCM (10 mL) được làm nguội trên bề nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được pha loãng với DCM (100 mL), được rửa bằng Na₂CO₃ chứa nước bão hòa (30 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm

khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục (300 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) $m/z = 365,2$ & $367,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất trung gian 5

2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat



Bước 1. 2-(triflometyl)-4-vinylpyridin

Bổ sung 4-brom-2-(triflometyl)pyridin (5,0 g, 22 mmol) và sau đó bổ sung TEA (3,3 g, 33 mmol) vào dung dịch kali vinyltrifloborat (3,6 g, 27 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,9 g, 1,1 mmol) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 18 giờ trong N_2 . Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (50 mL x 5), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được lọc qua đệm mỏng silicagel (PE/EtOAc = 10/1 đến 2/1) và được cô thu để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, hiệu suất: 65%).

Bước 2. 2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etanol

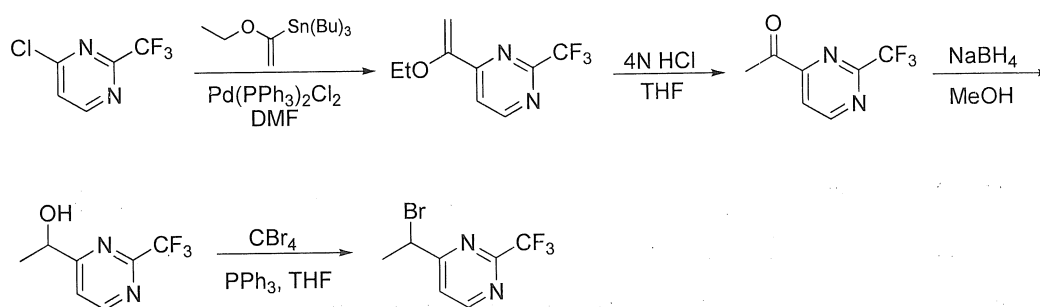
Bổ sung từng giọt 9-BBN (0,5N trong THF, 37,5 mL, 18,75 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (1,3 g, 7,5 mmol) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ 0°C trong N_2 . Sau khi khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ, hỗn hợp được làm nguội tới nhiệt độ phòng, bổ sung NaOH (2,5 N, 15 mL, 37,5 mmol), sau đó bổ sung từ từ H_2O_2 (30%, 4,3 g). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được chiết với EtOAc (100 mL), hỗn hợp được rửa với nước (30 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 4/1 đến 2/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (800 mg, hiệu suất: 56%).

Bước 3. 2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung lần lượt TEA (691 mg, 6,84 mmol) và TsCl (978 mg, 5,13 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (650 mg, 3,42 mmol) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ và được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 20/1 đến 4/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (940 mg, hiệu suất: 80%). MS (ESI) m/z = 246,1 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 6

4-(1-brometyl)-2-(triflometyl)pyrimidin



Bước 1. 4-(1-etoxyvinyl)-2-(triflometyl)pyrimidin

Bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (8,91 g, 24,7 mmol) vào dung dịch 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin (4,09 g, 22,43 mmol) và Pd(PPh₃)₂Cl₂ (315 mg, 0,449 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 18 giờ trong N₂, hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng và sau đó bổ sung KF (16 g) và nước (70 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thêm 10 phút trước khi hòa tan với EtOAc (150 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, được rửa với nước (100 mL x 2) và nước muối (100 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 15/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,53 g, hiệu suất: 93%)

Bước 2. 1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)etanon

Bổ sung HCl 4N (10,4 mL) chứa nước vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (4,53 g, 20,76 mmol) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 18 giờ, hỗn hợp được cô để loại bỏ THF. Dung dịch chứa nước

còn lại được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa, sau đó được chiết với EtOAc (80 mL). Phần chiết được rửa với nước (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,49 g, thô), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. 1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)etanol

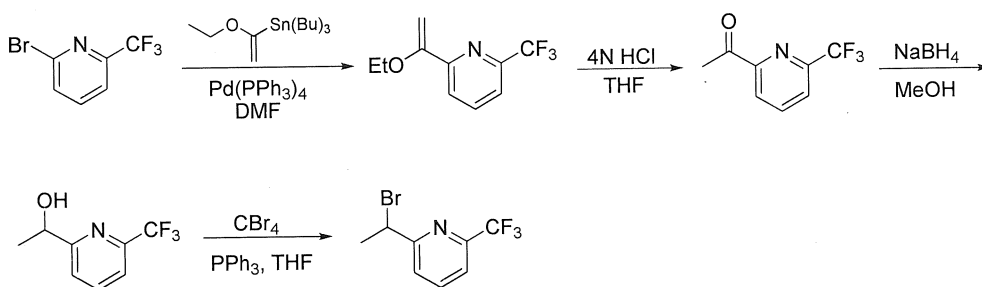
Bổ sung từng phần NaBH₄ (953 mg, 26,19 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (3,99 g, 20,99 mmol) trong MeOH (30 mL) để giữ nhiệt độ bên trong < 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ, được làm dừng bằng axeton (10 mL), được pha loãng với EtOAc (80 mL), được rửa với nước (40 mL x 2) và nước muối (40 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,21 g, hiệu suất: 71%).

Bước 4. 4-(1-brometyl)-2-(triflometyl)pyrimidin

Bổ sung từ từ PPh₃ (5,6 g, 21,3 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 3 nêu trên (2,71 g, 14,1 mmol) và CBr₄ (7,02 g, 21,16 mmol) trong THF (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 4/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,76 g, hiệu suất: 77%). MS (ESI) m/z = 255,1 & 257,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 7

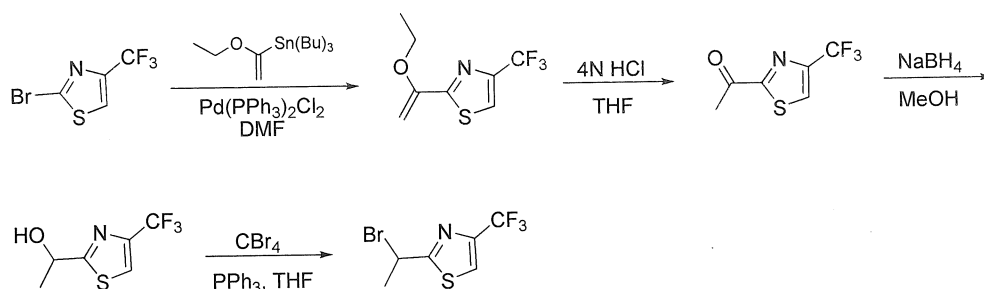
2-(1-brometyl)-6-(triflometyl)pyridin



Hợp chất trung gian 7 được tổng hợp theo quy trình được mô tả cho hợp chất trung gian 6 bắt đầu từ 2-brom-6-(triflometyl)pyridin.

Hợp chất trung gian 8

2-(1-brometyl)-4-(triflometyl)thiazol



Bước 1. 2-(1-etoxyvinyl)-4-(triflometyl)thiazol

Bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (7,7 g, 21,3 mmol) vào dung dịch 2-brom-4-(triflometyl)thiazol (4,5 g, 19,4 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (272 mg, 0,39 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 4 giờ trong N_2 . Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, KF (20 g) và nước (70 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 10 phút. Hỗn hợp trong EtOAc (150 mL), được rửa với nước (80 mL x 2) và nước muối (80 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,4 g, hiệu suất: 92%).

Bước 2. 1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etanon

Bổ sung HCl 4N (8,7 mL) chứa nước vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (3,9 g, 17,5 mmol) trong THF (40 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ THF, dung dịch chứa nước còn lại được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 với NaHCO_3 chứa nước bão hòa và được chiết với DCM (80 mL). Phần chiết được rửa với nước (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,85 g, thô), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. 1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etanol

Bổ sung từng phần NaBH_4 (1,01 g, 26,76 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (4,35 g, 22,3 mmol) trong MeOH (40 mL) để duy trì nhiệt độ bên trong $< 30^\circ\text{C}$. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong

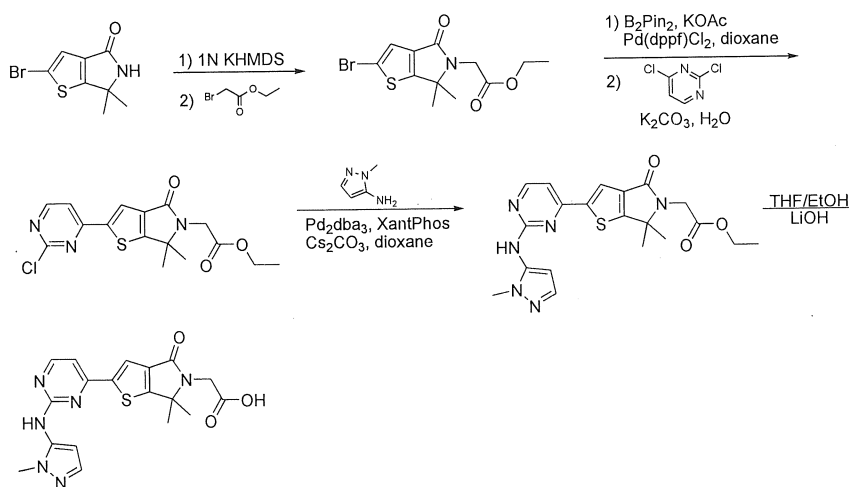
0,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng axeton (2 mL), được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (50 mL x 2) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5 g, hiệu suất: 80%).

Bước 4. 2-(1-brometyl)-4-(triflometyl)thiazol

Bổ sung từ từ PPh_3 (5,6 g, 21,3 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 3 nêu trên (3,5 g, 17,8 mmol) và CBr_4 (7,06 g, 21,30 mmol) trong THF (40 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 20/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,49 g, hiệu suất: 54%). MS (ESI) m/z = 260,0 & 262,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 9

Axit 2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl) axetic



Bước 1. ethyl 2-(2-brom-6,6-dimetyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)axetat

Bổ sung KHMDS (1 N, 9,75 mL, 9,75 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (2,0 g, 8,126 mmol) được khuấy trong THF (15 mL) trong N_2 ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ trước khi bổ sung ethyl 2-bromaxetat (1,63 g, 9,75 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ

trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (80 mL), được rửa với nước (40 mL x 2) và nước muối (40 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2 g, hiệu suất: 81%).

Bước 2. etyl 2-(2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,6-dimetyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetat

Bổ sung lần lượt B₂pin₂ (1,76 g, 6,95 mmol), KOAc (1,30 g, 13,24 mmol) và Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (270 mg, 0,331 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (2,2 g, 6,62 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, bổ sung lần lượt 2,4-diclopyrimidin (986mg, 6,62 mmol), K₂CO₃ (2,28 g, 16,55 mmol) và nước (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N₂ và được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 100 mL), được rửa với nước (60 mL x 2) và nước muối (60 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 3/1 đến 10/1 và DCM/MeOH = 100/1 đến 50/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (538 mg, hiệu suất: 22%)

Bước 3. etyl 2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetat

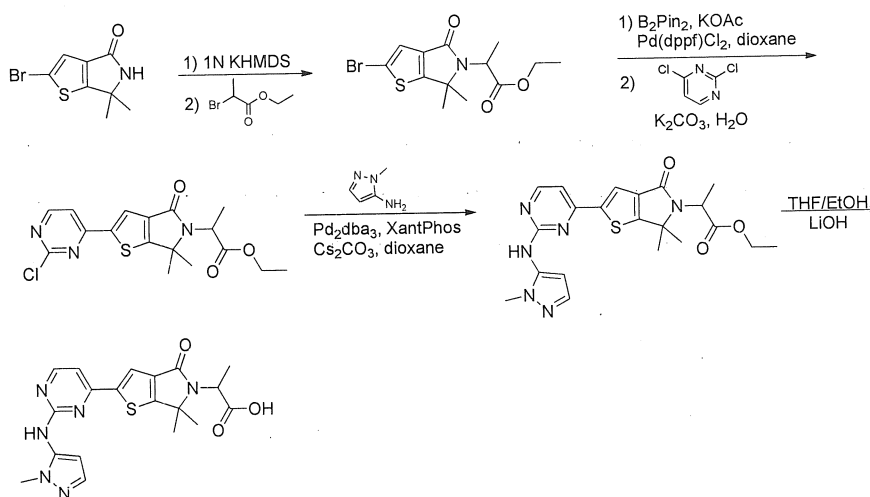
Bổ sung lần lượt 1-metyl-1H-pyrazol-5-amin (500 mg, 5,15 mmol), Cs₂CO₃ (958 mg, 2,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (67 mg, 0,0735 mmol) và Xantphos (85 mg, 0,147 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (538 mg, 1,47 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với DCM/metanol (10/1, 80 mL), được rửa với nước (50 mL x 2) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 100/1 đến 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (444 mg, hiệu suất: 71%).

Bước 4. Axit 2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl) axetic

Bổ sung LiOH•H₂O (131 mg, 3,12 mmol) vào sản phẩm trong bước 3 nêu trên (444 mg, 1,04 mmol) trong THF/EtOH/H₂O (5mL/5mL/1mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng và được điều chỉnh tới độ PH = 5~6 bằng HCl chứa nước (4N). Hỗn hợp được pha loãng với DCM/i-PrOH (3/1, 60 mL) và nước (30 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục (411 mg, hiệu suất: 99%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) m/z = 399,2 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 10

Axit 2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)propanoic



Bước 1. etyl 2-(2-brom-6,6-dimetyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)propanoat

Bổ sung KHMDS (1 N, 9,75 mL, 9,75 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (2,0 g, 8,26 mmol) được khuấy trong THF (15 mL) trong N₂ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ trước khi bổ sung etyl 2-brompropanoat (1,77 g, 9,75 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ trong N₂, được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc

(80 mL), được rửa với nước (40 mL x 2) và nước muối (40 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,91 g).

Bước 2. etyl 2-(2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,6-dimetyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)propanoat

Bổ sung lần lượt B_2pin_2 (2,24 g, 8,83 mmol), KOAc (1,65 g, 16,8 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (343 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (2,91 g, ~ 8,13 mmol) trong dioxan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2,5 giờ trong N_2 . Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, bổ sung lần lượt 2,4-diclopyrimidin (1,25 g, 8,4 mmol), K_2CO_3 (2,32 g, 16,8 mmol) và nước (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N_2 và được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 150 mL), được rửa với nước (60 mL x 2) và nước muối (60 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 100/1 đến 80/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,28 g, hiệu suất: 40%).

Bước 3. etyl 2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)propanoat

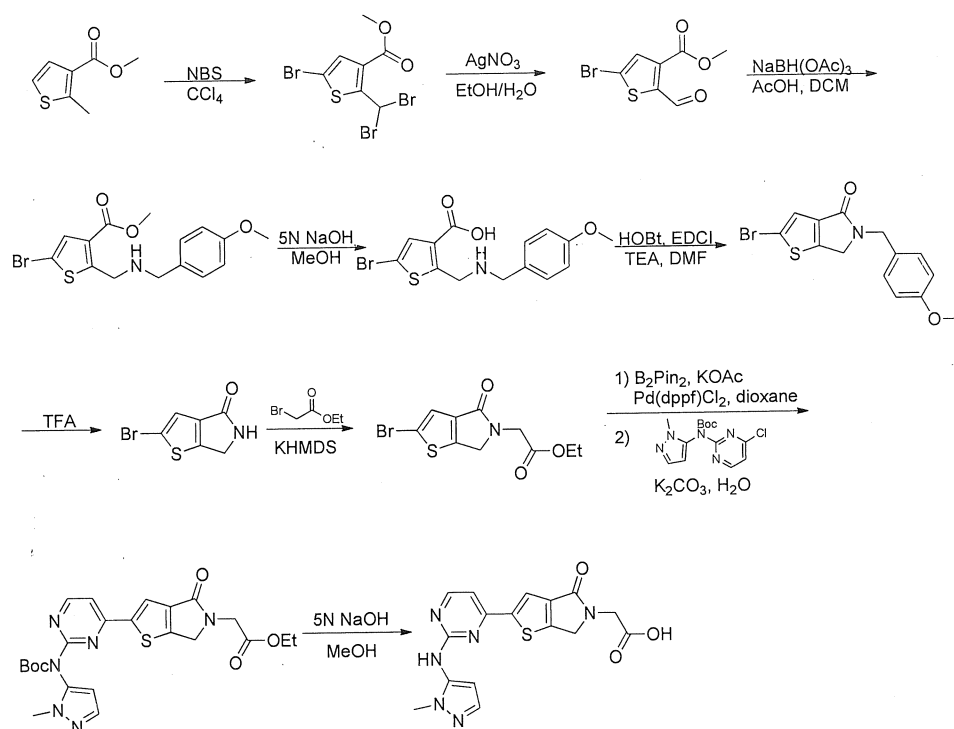
Bổ sung lần lượt 1-metyl-1H-pyrazol-5-amin (1,15 g, 11,8 mmol), Cs_2CO_3 (2,20 g, 6,74 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154 mg, 0,168 mmol) và Xantphos (194 mg, 0,337 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 (1,28 g, 3,37 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trong N_2 . Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với DCM/metanol (10/1, 100 mL), được rửa với nước (50 mL x 2) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 100/1 đến 50/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (640 mg, hiệu suất: 43%).

Bước 4. Axit 2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)propanoic

Bổ sung LiOH·H₂O (183 mg, 4,36 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 3 nêu trên (640 mg, 1,45 mmol) trong THF/EtOH/H₂O (8 mL/8 mL/1,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới độ pH = 5~6 bằng HCl chứa nước (4N) và được pha loãng với DCM/i-PrOH (3/1, 60 mL) và nước (30 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục (550 mg, hiệu suất: 92%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) m/z = 413,1 [M+H]⁺

Hợp chất trung gian 11

Axit 2-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)axetic



Bước 1. methyl 5-brom-2-(dibrommetyl)thiophen-3-carboxylat

Bổ sung NBS (27,3 g, 153,6 mmol), sau đó bổ sung BPO (1,24 g, 5,1 mmol) vào dung dịch methyl 2-metylthiophen-3-carboxylat (8 g, 51,2 mmol) trong CCl₄ (80 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C qua đêm. NBS bổ sung (9,1 g, 51,1 mmol) được bổ sung vào phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thêm 4 giờ.

Hỗn hợp được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm mỏng silicagel (rửa giải bằng PE) để tạo ra hợp chất mong muốn (10 g, hiệu suất: 63%).

Bước 2. metyl 5-brom-2-formylthiophen-3-carboxylat

Bổ sung AgNO_3 vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (10 g, 25,4 mmol) trong EtOH/ H_2O (200 mL/30 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được pha loãng với EtOAc (500 mL), được rửa với nước (200 mL x 2) và nước muối (200 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 40/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,25 g, hiệu suất: 98%).

Bước 3. metyl 5-brom-2-(((4-metoxybenzyl)amino)metyl)thiophen-3-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (2,0 g, 8,0 mmol), (4-metoxyphenyl)metanamin (1,7 g, 12,0 mmol) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,1 g, 24,0 mmol) trong DCM/HOAc (40/5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (150 mL), được rửa với H_2O (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 10/1 đến 5/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,9 g, hiệu suất: 64%).

Bước 4. Axit 5-brom-2-(((4-metoxybenzyl)amino)metyl)thiophen-3-carboxylic

Bổ sung NaOH chứa nước (5 N, 10 mL) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 3 nêu trên (1,9 g, 5,15 mmol) trong MeOH (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được điều chỉnh tới độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6 bằng HCl (6 N). Kết tủa tạo thành được thu bằng cách lọc và được làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (1,9 g, định lượng), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. 2-brom-5-(4-metoxybenzyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on

Dung dịch của sản phẩm trong bước 4 nêu trên (1,9 g, thô, ~5,15 mmol), HOBT (1,0 g, 7,7 mmol), EDCI (1,5 g, 7,7 mmol) và TEA (1,6 g, 15,5 mmol) trong DMF (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (200 mL), được rửa với nước (50 x 2 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 6/1 đến 3/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (800 mg, hiệu suất: 46%).

Bước 6. 2-brom-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Dung dịch của sản phẩm trong bước 5 nêu trên (750 mg, 2,23 mmol) trong TFA (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 3 giờ. Sau khi bổ sung với nước đá (10 mL) và Na₂CO₃ chứa nước bão hòa (50 mL), hỗn hợp được chiết với DCM/MeOH (10/1, 50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EA = 2/1 đến 1/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (450 mg, hiệu suất: 93%).

Bước 7. ethyl 2-(2-brom-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetat

Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 45 mg, 1,1 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 6 nêu trên (200 mg, 0,92 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ trước khi bổ sung ethyl 2-bromaxetat (185 mg, 1,11 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 2/1 đến 1/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg, hiệu suất: 79%).

Bước 8. ethyl 2-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetat

Hỗn hợp của sản phẩm trong bước 7 nêu trên (220 mg, 0,73 mmol), B₂pin₂ (194 mg, 0,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30 mg, 0,0365 mmol) và KOAc (143 mg, 1,46 mmol) trong dioxan (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong N₂ trong 2 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, bổ sung Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30 mg, 0,0365 mg),

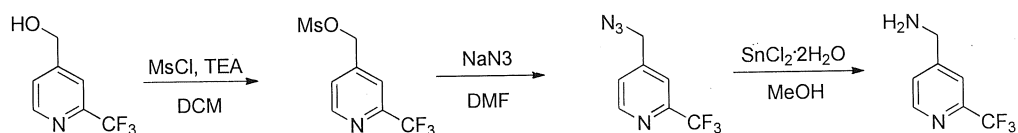
K_2CO_3 (202 mg, 1,46 mmol) và dioxan/ H_2O (10 mL/2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ qua đêm trong N_2 . Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (30 mL x 2) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, DCM/MeOH = 30/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, hiệu suất: 24%).

Bước 9. Axit 2-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)axetic

Bổ sung NaOH chứa nước (5N, 2 mL) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 8 nêu trên (80 mg, 0,16 mmol) trong MeOH (2 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được cô để loại bỏ MeOH. Cặn được pha loãng với nước đá (5 mL), được điều chỉnh tới pH = 5~6 bằng HCl 6N (chứa nước) và được chiết với DCM/MeOH (50 mL). Phần chiết được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, hiệu suất: 50%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) $m/z = 371,0 [M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 12

(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanamin



Bước 1. (2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl metansulfonat

Bổ sung TEA ((1,7 g, 16,96 mmol), sau đó bổ sung từ từ MsCl (1,5 g, 13,56 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 2 trong hợp chất trung gian 1 (2,0 g, 11,3 mmol) trong DCM (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong 1 giờ, được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (30 mL), Na_2CO_3 chứa nước bão hòa (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (3,0 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2. 4-(azidometyl)-2-(triflometyl)pyridin

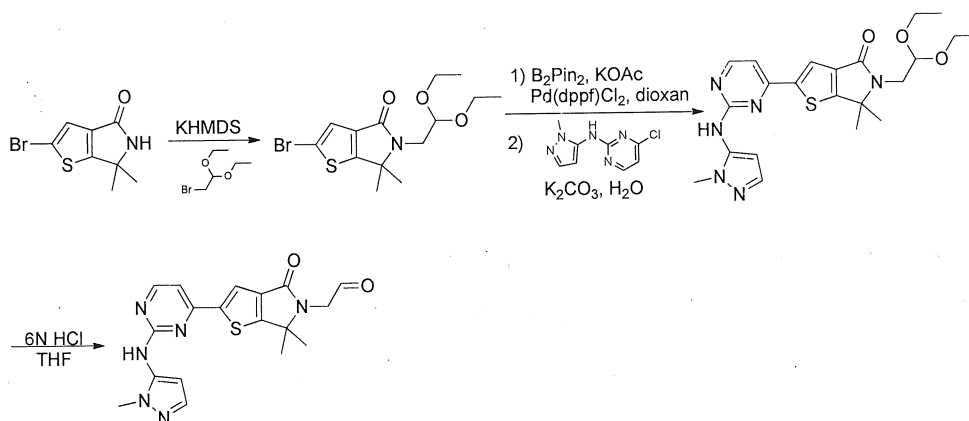
Bổ sung NaN₃ (881 mg, 22,6 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (3,0 g, thô, ~11,3 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, được pha loãng với EtOAc (200 mL), được rửa với nước (20 mL x 2) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (2,5 g), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. (2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metanamin

Bổ sung từ từ SnCl₂·2H₂O (7,6 g, 33,9 mmol) vào dung dịch được làm nguội trong nước đá của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (2,5 g, thô, ~11,3 mmol) trong MeOH (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, được pha loãng với nước (5 mL) và được bazơ hóa bằng K₂CO₃ để có độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9. Chất rắn được lọc bỏ và dịch lọc được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất thô nêu ở đề mục (695 mg, hiệu suất: 35%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ESI) m/z = 377,1 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 13

2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)axetaldehyt



Bước 1. 2-brom-5-(2,2-dietoxyetyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on

Bổ sung KHMDS (1,0 N trong THF, 17,9 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (4,0 g, 16,3 mmol) trong THF khan (20 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi bổ sung 2-brom-1,1-dietoxyetan (3,52 g, 16,3 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ, được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (200 mL), được rửa với nước (50 x 2 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 4/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5 g, hiệu suất: 51%).

Bước 2. 5-(2,2-dietoxyetyl)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

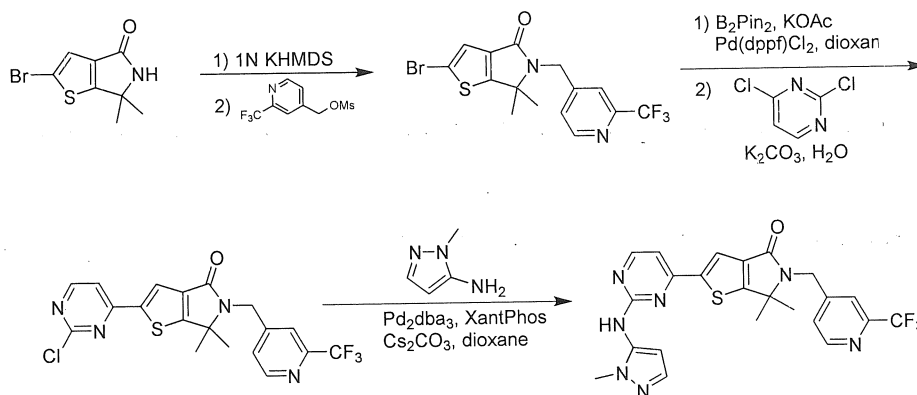
Dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (1,1 g, 4,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (169 mg, 0,21 mmol) và KOAc (812 mg, 8,3 mmol) trong dioxan (8 mL) được cho vào N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, bổ sung 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (781 mg, 3,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (151 mg, 0,19 mmol), K₂CO₃ (1,0 g, 7,4 mmol) và dioxan/H₂O (10/2 mL) vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (100 mL), được rửa với nước (30 x 2 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH=100/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (410 mg, hiệu suất: 24%).

Bước 3. 2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetaldehyt

Bổ sung HCl chứa nước (6N, 5 mL) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (410 mg, 0,9 mmol) trong THF (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, hỗn hợp được làm nguội trong bể nước đá, được điều chỉnh tới độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9 bằng Na₂CO₃ và được chiết với EtOAc (50 mL x 3). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (280 mg, hiệu suất: 81%). MS (ESI) m/z = 383,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 1

6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on



Bước 1. 2-brom-6,6-dimetyl-5-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung KHMDS (1 N, 0,678 mL, 0,678 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (139 mg, 0,565 mmol) trong THF (10 mL) trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ phòng trong N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi bổ sung hợp chất trung gian 1 (173 mg, 0,678 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ trong N₂ sau khi LC/MS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (60 mL), được rửa với H₂O (30 mL x 2) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế nhờ TLC điều chế, rửa giải bằng hexan/etyl axetat (1:1), để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (241 mg, thô hiệu suất: >100%).

Bước 2. 2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,6-dimetyl-5-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung lần lượt B₂pin₂ (182 mg, 0,715 mmol), kali axetat (134 mg, 1,362 mmol) và Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (28 mg, 0,0341 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (276 mg, 0,681 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2,5 giờ trong N₂ và được làm nguội tới nhiệt độ

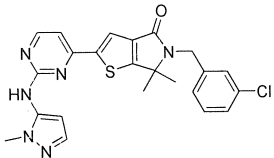
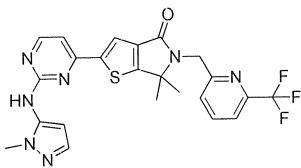
phòng khi LC/MS cho thấy vật liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Sau đó, 2,4-diclopyrimidin (101 mg, 0,681 mmol), kali cacbonat (235 mg, 1,703 mmol) và H₂O (2 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ trong N₂ sau khi TLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với diclometan (80 mL), được rửa với H₂O (60 mL x 2) và nước muối (60 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng hexan/etyl axetat (1:1~1:2), để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng TLC điều chế, rửa giải bằng hexan/etyl axetat (1:2), để thu được hợp chất mong muốn (50 mg, hiệu suất: 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. 6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on

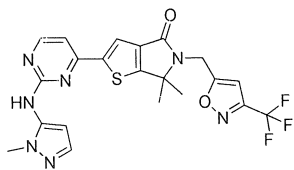
Bổ sung lần lượt 1-metyl-1H-pyrazol-5-amin (12 mg, 0,125 mmol), xesi cacbonat (82 mg, 0,251 mmol), Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0,0057 mmol) và Xantphos (7 mg, 0,0114 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (50 mg, 0,114 mmol) trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trong N₂ và được làm nguội tới nhiệt độ phòng khi TLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan/metanol (10:1, 50 mL), được rửa với H₂O (30 mL x 2) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế nhờ TLC điều chế, rửa giải bằng diclometan/metanol (20:1), để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (23 mg, hiệu suất: 41%). MS (ESI) m/z: 500,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ/ppm: 9,54 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

Bảng 1 liệt kê các ví dụ được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian và chất phản ứng tương ứng trong điều kiện thích hợp mà có thể được thực hiện bằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Bảng 1

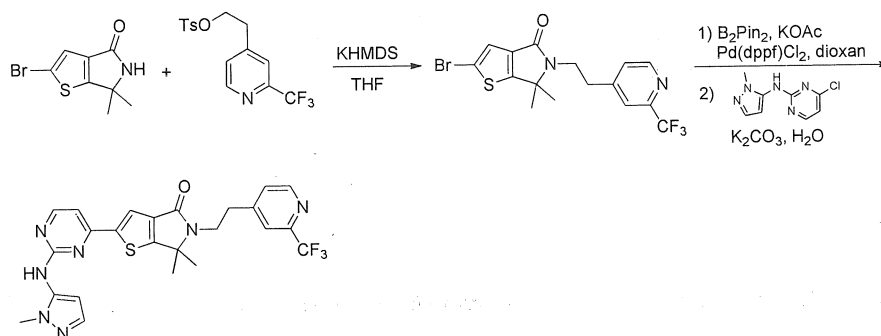
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa chất	LC/MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz)
2		5-(3-clobenzyl)-6,6-dimethyl-2-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on	465,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).
3		6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on	500,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa chất	LC/MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz)
4		6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one	500,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).
5		6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one	506,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).
6		6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one	501,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa chất	LC/MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz)
7		6,6-dimethyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((3-(trifluoromethyl)isoxazol-5-yl)methyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-one	490,1	¹ H NMR (400 MHz, axeton) δ 8,51 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

Ví dụ 8

6,6-dimethyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on



Bước 1. 2-brom-6,6-dimethyl-5-((2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on

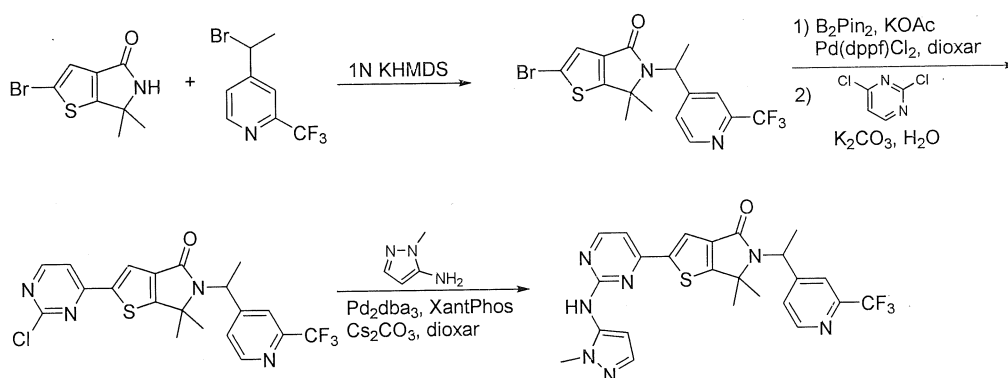
Bổ sung KHMDS (1 N trong THF, 3,96 mL, 3,96 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (810 mg, 3,3 mmol) trong THF (8 mL) ở nhiệt độ 0°C trong N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ trước khi bổ sung dung dịch hợp chất trung gian 5 (1,14 g, 3,3 mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm, được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được làm nguội với NH₄Cl chứa nước bão hòa và được chiết với EtOAc (200 mL). Lóp hữu cơ được rửa với nước (40 mL x 2) và nước muối (40 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 8/1 đến 4/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (570 mg, hiệu suất: 39%).

Bước 2. 6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung lần lượt B₂pin₂ (64 mg, 0,25 mmol), KOAc (47 mg, 0,478mmol) và Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (10 mg, 0,012 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (100 mg, 0,24 mmol) trong dioxan (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2,5 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (50 mg, 0,24 mmol), K₂CO₃ (66 mg, 0,48 mmol) và H₂O (0,2 mL) được bổ sung lần lượt và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N₂ và được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 20 mL), được rửa với nước (15 mL x 2) và nước muối (20 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,9 mg, hiệu suất: 5%). MS (ESI) m/z: 514,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,22 – 3,17 (m, 2H), 1,56 (s, 6H).

Ví dụ 9

6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on



Bước 1. 2-brom-6,6-dimetyl-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung KHMDS (1 N, 26,8 mL, 26,8 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (5,5 g, 22,34 mmol) được khuấy trong THF (100 mL) trong N₂ ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hợp chất trung gian 3 (6,8 g, 26,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội, hỗn hợp trong EtOAc (80 mL), được rửa với nước (40 mL x 2) và nước muối (40 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 8/1 đến 3/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,8 g, hiệu suất: 73%).

Bước 2. 2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,6-dimetyl-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Sản phẩm của bước 1 nêu trên (3,8 g, 9,06 mmol) trong dioxan (20 mL) được bổ sung lần lượt B₂pin₂ (2,37 g, 9,33 mmol), KOAc (2,66 g, 27,2 mmol) và Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (370 mg, 0,453 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, bổ sung lần lượt 2,4-diclopyrimidin (1,35, 9,06 mmol), K₂CO₃ (2,5 g, 18,12 mmol) và H₂O (5 mL), hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N₂ và được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 10 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 100 mL), được rửa với nước (60 mL x 2) và nước muối (60 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 100/1 đến 50/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g, hiệu suất: 25%).

Bước 3. 6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Sản phẩm của bước 2 nêu trên (1,8 g, 3,97 mmol) trong dioxan (40 mL) được bổ sung lần lượt 1-metyl-1H-pyrazol-5-amin (1,35 g, 13,9 mmol), Cs₂CO₃ (2,58 g, 7,94 mmol), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,198 mmol) và Xantphos (229 mg, 0,397 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 10 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với DCM/metanol (10/1, 80 mL), được rửa với nước (50 mL x 2) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄

khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 100/1 đến 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,45 g, hiệu suất: 71%). MS (ESI) m/z : 514,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

Ví dụ 9a và 9b

(R)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

và

(S)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

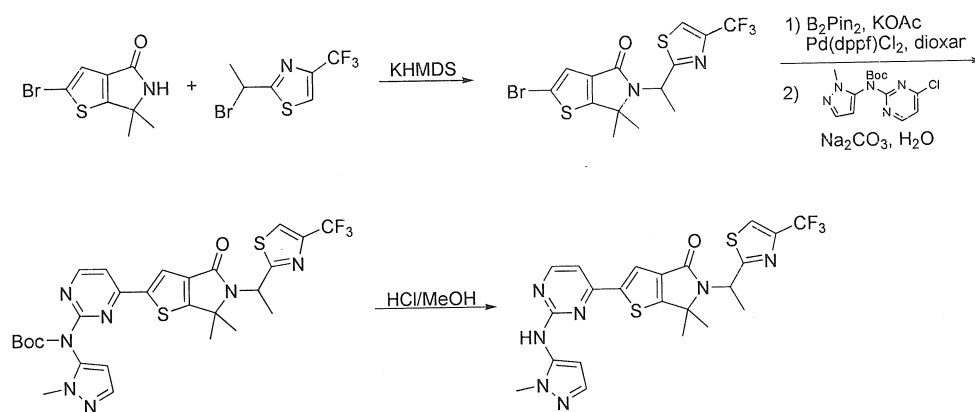
Raxemic trong ví dụ 9 được phân tách bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng trên cột Chiralpak OJ-H rửa giải bằng 15% MeOH.

Ví dụ 9a: Chất đồng phân đối ảnh với RT bằng 2,29 phút; MS (ESI) m/z : 514,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

Ví dụ 9b: Chất đồng phân đối ảnh với RT bằng 2,98 phút. MS (ESI) m/z : 514,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

Ví dụ 10

6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on



Bước 1. 2-brom-6,6-dimetyl-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung KHMDS (1N trong THF, 7,52 mL, 7,52 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (1,23 mg, 5,01 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và hợp chất trung gian 8 (1,56 g, 6,01 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm, được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 100 mL), được rửa với nước (40 mL x 2) và nước muối (40 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 3/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,21 g, hiệu suất: 57%).

Bước 2. tert-butyl (4-(6,6-dimetyl-4-oxo-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-2-yl)pyrimidin-2-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate

Bổ sung lần lượt B₂pin₂ (759 mg, 2,99 mmol), KOAc (558 mg, 5,69 mmol) và Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (116 mg, 0,142 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (1,21 g, 2,85 mmol) trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, tert-butyl (4-clopyrimidin-2-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate (705 mg, 2,28 mmol), K₂CO₃ (786 mg, 5,69 mmol) và dioxan/H₂O (5 mL/2 mL) được bổ sung lần lượt và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N₂ và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 120 mL), được rửa với nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên

Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng Na₂SO₄ và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM/MeOH = 100/1 đến 50/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,03 g, hiệu suất: 58%).

Bước 3. 6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung HCl (4 N trong dioxan, 6 mL) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (1,03 g, 1,66 mmol) trong DCM/MeOH (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô cho đến khi còn thể tích nhỏ và Na₂CO₃ chứa nước bão hòa được bổ sung cho tới khi độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 9. Hỗn hợp được chiết với DCM/MeOH (10/1, 100 mL). Phần chiết được rửa với nước (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh pha đảo (H₂O/MeOH = 80/20 đến 20/80) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (617 mg, hiệu suất: 71%). MS (ESI) m/z: 520,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,66 (d, *J* = 3,6 Hz, 6H).

Ví dụ 10a và 10b

(R)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

và

(S)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Raxemic trong ví dụ 10 được phân tách bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng trên cột Xenluloza-SC rửa giải bằng 25% MeOH.

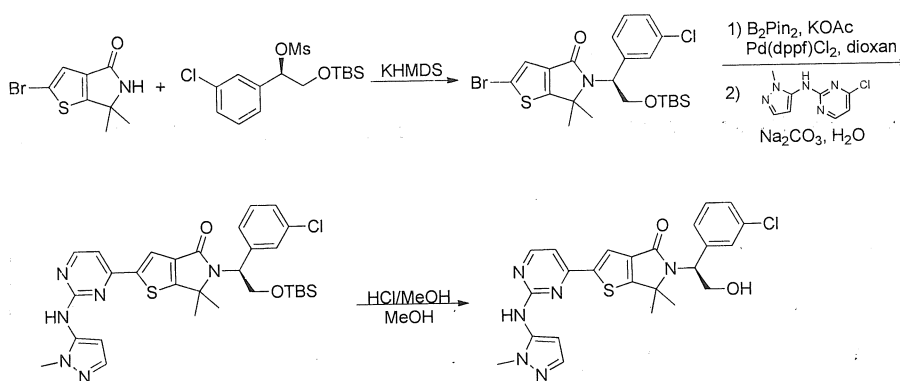
Ví dụ 10a: Chất đồng phân đối ảnh với RT bằng 1,92 phút; MS (ESI) m/z = 520,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,29

(d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,27 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Ví dụ 10b: Chất đồng phân đối ảnh với RT bằng 2,46 phút; MS (ESI) $m/z = 520,0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,27 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Ví dụ 11

(S)-5-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-6,6-dimetyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on



Bước 1. (S)-2-brom-5-(2-((tert-butylidimetylsilyl)oxy)-1-(3-clophenyl)etyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung KHMDS (1 N trong THF, 0,75 mL, 0,75 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 2 (156 mg, 0,63 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ và dung dịch hợp chất trung gian 4 (300 mg, 0,548 mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm, được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (50 mL), được rửa với nước (15 mL x 2) và nước muối (15 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc = 4/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (125 mg, hiệu suất: 43%).

Bước 2. (S)-5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(3-clophenyl)ethyl)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung lần lượt B₂pin₂ (65 mg, 0,25 mmol), KOAc (125 mg, 27,2 mmol) và Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10 mg, 0,012 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 nêu trên (125 mg, 0,24 mmol) trong dioxan (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ trong N₂. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ phòng, 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (50 mg, 0,24 mmol), natri cacbonat (50 mg, 0,48 mmol) và dioxan/H₂O (2 mL/0,4 mL) được bổ sung lần lượt và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N₂ và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội tới nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (50 mL), được rửa với H₂O (15 mL x 2) và nước muối (15 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EtOAc = 1/2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, hiệu suất: 38%).

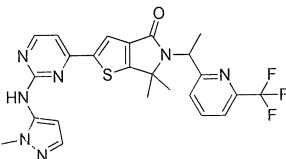
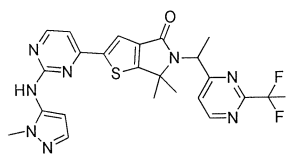
Bước 3. (S)-5-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on

Bổ sung HCl (4N trong MeOH, 1 mL) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 nêu trên (55 mg, 0,09 mmol) trong MeOH (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và được cô. Cặn được hòa tan trong DCM/MeOH (10/1, 50 mL), được rửa với Na₂CO₃ chứa nước bão hòa (15 mL), nước (15 mL) và nước muối (15 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, hiệu suất: 58%). MS (ESI) m/z: 495,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 6,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,70 – 4,54 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Bảng 2 liệt kê các ví dụ được bào chế theo các quy trình như được mô tả trong các ví dụ từ 9 đến 11 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian và các chất phản ứng

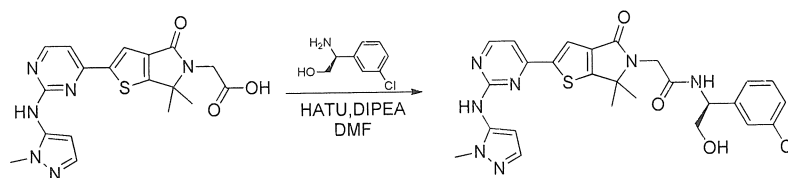
tương ứng trong điều kiện thích hợp mà có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Bảng 2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa chất	LC/MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz)
12		6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on	514,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,40 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,97 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,96 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H).
13		6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)ethyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on	515,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,94 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,07 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,80 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 6H).

Ví dụ 14

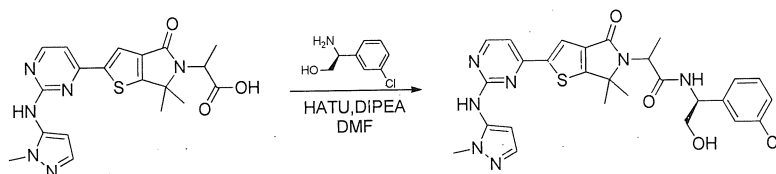
(S)-N-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazoi-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetamit



Bổ sung HATU (142 mg, 0,38 mmol) và DIPEA (96 mg, 0,75 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 9 (100 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-amino-2-(3-chlorophenyl)ethanol (47 mg, 0,28 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được cô. Cặn được hòa tan trong DCM/MeOH (10/1, 60 mL), được rửa với nước (30 mL x 2) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô *trong chân không*. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, DCM/MeOH = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (102 mg, hiệu suất: 74%). MS (ESI) m/z : 552,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,92 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 13,8; 6,1$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

Ví dụ 15

N-((S)-1-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)propanamit

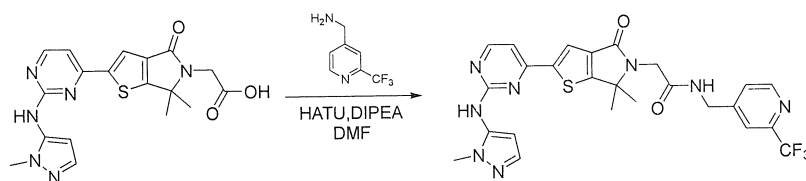


Bổ sung HATU (138 mg, 0,363 mmol) và DIPEA (94 mg, 0,726 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 10 (100 mg, 0,242 mmol) và (S)-2-amino-2-(3-chlorophenyl)ethanol (46 mg, 0,27 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM/MeOH (10/1, 60 mL), được rửa với nước (30 mL x 2) và nước muối (30 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel,

DCM/MeOH = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, hiệu suất: 37%). MS (ESI) m/z : 566,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,18 (s, 0,5H), 8,14 (s, 0,5H), 7,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,50 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,41 (s, 0,5H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 3,5H), 6,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,92 – 4,72 (m, 2H), 4,40 – 4,17 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (dd, $J = 9,4; 5,3$ Hz, 2H), 1,61 – 1,52 (m, 9H).

Ví dụ 16

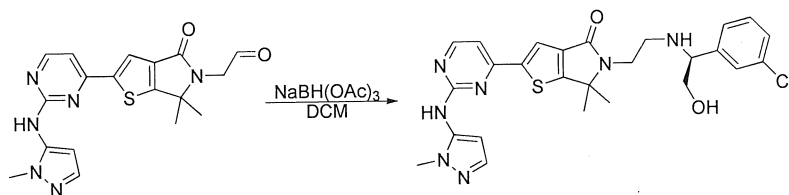
2-(6,6-dimethyl-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-5(6H)-yl)-N-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)axetamit



Hợp chất được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 14 thay thế hợp chất trung gian 12 bằng (S)-2-amino-2-(3-clophenyl)etanol. MS (ESI) m/z : 557,1 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Ví dụ 17

(S)-5-(2-((1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)amino)etyl)-6,6-dimethyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-4-on



Bổ sung $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (85 mg, 0,40 mmol), sau đó bổ sung AcOH (40 mg, 0,6 mmol) vào dung dịch hợp chất trung gian 13 (76 mg, 0,20 mmol) và (S)-2-amino-2-(3-clophenyl)etanol (34 mg, 0,20 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ phòng qua đêm, được pha loãng với DCM/MeOH (10/1, 50 mL), được rửa với H₂O (15 mL x 3) và nước muối (15 mL), được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, hiệu suất: 42%). MS (ESI) *m/z*: 538,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 4H), 6,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Thử nghiệm enzym

Hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm enzym truyền năng lượng huỳnh quang được phân giải theo thời gian (TR-FRET) LanthaScreen™ từ Invitrogen. Thử nghiệm sử dụng ERK2 của người (Mitogen Activated Kinase 1, Invitrogen, Cat. PV3311) được biểu hiện về mặt tái tổ hợp dưới dạng protein có chiều dài đầy đủ được gắn GST được tinh chế từ *E. coli* và được hoạt hóa in vitro bằng MAP2K1. Cơ chất là dạng được cắt ngắn tái tổ hợp (gốc từ 19 đến 96) của ATF2 được dung hợp với protein phát huỳnh quang màu xanh (Invitrogen, lô số PV4445). Hợp chất thử nghiệm được điều chế và pha loãng trong DMSO theo độ pha loãng theo liên tiếp 3 lần đến 100X nồng độ thử nghiệm cuối. Sau đó hợp chất được pha loãng thêm 4X bằng đệm phản ứng kinaza (Invitrogen, Cat. PV3189). Phản ứng enzym của hợp chất thử nghiệm được thực hiện trong tấm polypropylen 384 lỗ màu trắng (Packard, số lô 6005214) với tổng thể tích phản ứng là 10 µl chứa 20 ng/ml ERK2, 400 nM cơ chất và 5 µM ATP mà nằm trong khoảng xung quanh K_m của nó. Thử nghiệm này được bắt đầu với việc nạp vào các lỗ 2,5 µl ERK2 đã pha loãng trong đệm phản ứng kinaza, sau đó bổ sung thể tích bằng nhau của hợp chất 4X để ủ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng để xử lý trước. Phản ứng enzym được bắt đầu bằng việc bổ sung 5 µl hỗn hợp của cơ chất và ATP đã được chuẩn bị trong đệm phản ứng kinaza. Sau một giờ phản ứng, 10 µl hỗn hợp của EDTA (nồng độ cuối cùng là 10 mM) và kháng thể kháng pATF2 đánh dấu tebi (pThr71) (nồng độ cuối cùng là 2 nM) (Invitrogen, số lô PV4451) được chuẩn bị trong đệm pha loãng kháng thể TR-FRET (Invitrogen, số lô PV3574) được bổ sung để ngừng phản ứng enzym và sản sinh các tín hiệu TR-FRET. Sau 30 phút ủ ở nhiệt độ phòng, tấm được đọc bằng Tecan Infinite F200 Pro với chế độ cài đặt như sau: Kích

thích 340 nm (30)/Phát xạ 1 495 nm (10)/Phát xạ 2 520 nm (25). Các giá trị TR-FRET là các số không có thứ nguyên mà được tính toán là tỷ lệ giữa tín hiệu của chất nhận (Protein phát huỳnh quang màu xanh lá cây) trên tín hiệu của chất cho (Tebi). Phần trăm của đối chứng được tính là tỷ lệ phần trăm giữa hợp chất được xử lý với chất dẫn thuốc 1% DMSO. Các đường cong đáp ứng-liều được tạo ra và các giá trị IC_{50} được tính bằng cách lắp đường cong sigma không tuyến tính sử dụng GraphPad Prism.

Các giá trị IC_{50} tương ứng với khả năng ức chế ERK2 của hợp chất được bọc lộ được liệt kê trong bảng 3, A: ≥ 10 nM; B: > 10 nM và ≥ 100 nM; C: > 100 nM và ≥ 1 μ M; D: > 1 μ M.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào Colo205

Hợp chất được bọc lộ trong bản mô tả này được thử nghiệm khả năng ức chế ERK2 bằng thí nghiệm tăng sinh tế bào Colo205 thường được biết đến là thử nghiệm MTT. Trong thử nghiệm này, môi trường đầy đủ được chuẩn bị bằng cách bổ sung huyết thanh thai bò 10% vào môi trường RPMI-1640 (Life technology). Tế bào ung thư ruột kết (dòng tế bào Colo205) được bổ sung vào mỗi lỗ trong số 88 lỗ của tấm 96 lỗ với mật độ gieo là 5.000 tế bào/lỗ/90 μ L. Ủ ở 37°C trong 24 giờ để cho phép tế bào bám dính lên tấm này. Hợp chất được hòa tan trong DMSO (SIGMA). Dung dịch của hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị trong môi trường đầy đủ bằng cách pha loãng liên tiếp để thu được các nồng độ như sau: 500 μ M, 150 μ M, 50 μ M, 15 μ M, 5 μ M, 1,5 μ M, 0,5 μ M, 0,15 μ M và 0,05 μ M. Dung dịch hợp chất thử nghiệm (10 μ L) được bổ sung vào mỗi lỗ trong số 80 lỗ chứa tế bào. Nồng độ cuối cùng của hợp chất như sau: 50 μ M, 15 μ M, 5 μ M, 1,5 μ M, 0,5 μ M, 0,15 μ M, 0,05 μ M, 0,015 μ M và 0,005 μ M. Nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,5%. Đối với 8 lỗ chứa tế bào còn lại, chỉ có môi trường đầy đủ (chứa 0,5% DMSO) được bổ sung vào để tạo ra nhóm đối chứng để xác định khả năng tăng sinh tối đa. Đối với 8 lỗ trống còn lại, môi trường đầy đủ được bổ sung vào để làm nhóm đối chứng chất dẫn thuốc để xác định tổng thể. Các đĩa được ủ ở 37°C trong 72 giờ. 10 μ L dung dịch WST-8 (DOJINDO, Cell Counting KIT-8) được bổ sung vào mỗi lỗ. Các tấm được ủ thêm ở nhiệt độ 37°C trong 2 giờ và sau đó đọc độ hấp thụ sử dụng máy đọc vi tấm ở bước sóng 450 nm.

Các giá trị IC_{50} tương ứng với khả năng ức chế sự tăng trưởng tế bào Colo 205 của hợp chất được bộc lộ được liệt kê trong bảng 3, A': $\geq 0,5 \mu M$; B': $> 0,5 \mu M$ và $\geq 1 \mu M$; C': $> 1,0 \mu M$ và $\geq 5 \mu M$; D': $> 5 \mu M$.

Bảng 3

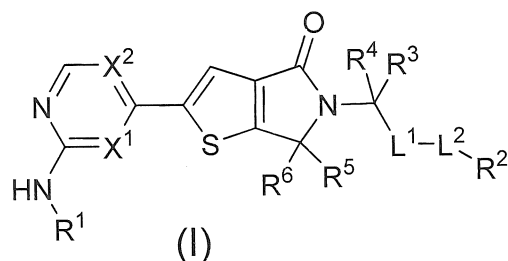
Ví dụ	Hoạt tính sinh hóa ERK2*	Hoạt tính tế bào Colo 205**
1	A	A'
2	A	A'
3	A	A'
4	A	B'
5	A	A'
6	A	A'
7	A	A'
8		C'
9	A	A'
9a	A	A'
9b		C'
10	A	A'
10a		C'
10b		A'
11		A'
12		C'
13	B	A'
14	A	A'
15		B'
16		C'
17		B'

*A: $\geq 10 \text{ nM}$; B: $> 10 \text{ nM}$ và $\geq 100 \text{ nM}$; C: $> 100 \text{ nM}$ và $\geq 1 \mu M$; D: $> 1 \mu M$.

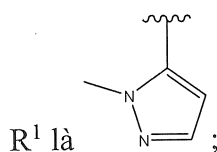
**A': $\geq 0,5 \mu M$; B': $> 0,5 \mu M$ và $\geq 1 \mu M$; C': $> 1,0 \mu M$ và $\geq 5 \mu M$; D': $> 5 \mu M$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L^1 , L^2 , X^1 và X^2 được định nghĩa dưới đây:



R^2 được chọn từ aryl và heteroaryl chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó R^2 được thể tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ D, halo, $-OH$, $=O$, CN , N_3 , CF_3 , C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 4 đến 8 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, $-CO_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{12a} R^{12b})$, $-C(=NR^{13})N(R^{12a} R^{12b})$, $-C(O)R^{11}$, $-SO_{0-2}R^{14}$, $-SO(=NR^{13})R^{14}$, $-SO_{1-2}N(R^{12a} R^{12b})$, $-N(R^{12a} R^{12b})$, $-N(R^{12a})C(O)R^{11}$, $-N(R^{12a})C(=NR^{13})R^{11}$, $-N(R^{12a})SO_{1-2}R^{14}$, $-N(R^{12c})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$, $-N(R^{12c})C(=NR^{13})N(R^{12a}R^{12b})$, $-N(R^{12c})SO_{1-2}N(R^{12a}R^{12b})$ và $-N(R^{12a})CO_2R^{14}$; trong đó R^{11} , R^{12a} , R^{12b} và R^{12c} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 và C1-C4 alkoxy; R^{13} độc lập được chọn từ H, CN , OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R^{14} là C1-C4 alkyl tùy ý được thể bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , $NHMe$, NMe_2 và C1-C4 alkoxy;

R^3 được chọn từ H, D và F;

R^4 được chọn từ H, D, F và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, =O, CN, N_3 , $-CO_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{16a} R^{16b})$, $-C(=NR^{17})N(R^{16a} R^{16b})$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_{0.2}R^{18}$, $-SO(=NR^{17})R^{18}$, $-SO_{1.2}N(R^{16a} R^{16b})$, $-N(R^{16a} R^{16b})$, $-N(R^{16a})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16a})C(=NR^{17})R^{15}$, $-N(R^{16a})SO_{1.2}R^{18}$, $-N(R^{16c})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$, $-N(R^{16c})C(=NR^{17})N(R^{16a}R^{16b})$, $-N(R^{16c})SO_{1.2}N(R^{16a}R^{16b})$ và $-N(R^{16a})CO_2R^{18}$; trong đó R^{15} , R^{16a} , R^{16b} và R^{16c} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy; R^{17} độc lập được chọn từ H, CN, OH, C1-C4 alkyl và C1-C4 alkoxy; R^{18} là C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm được thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl, C3-C6 xycloalkyl và heteroxycyl từ 4 đến 6 cạnh no hoặc chưa no chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng; trong đó phần tử thế tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy và C3-C6 xycloalkyl;

R^2 và R^4 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C5-C6 xycloalkyl bổ sung hoặc vòng dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl, vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

L^1 được chọn từ liên kết, $-C(R^{19a}R^{19b})-$, $-C(O)NR^{20}-$ và $-C(R^{19a}R^{19b})NR^{20}-$, trong đó R^{19a} , R^{19b} và R^{20} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂ và C1-C4 alkoxy;

L^2 được chọn từ liên kết và $-C(R^{21a}R^{21b})-$, trong đó R^{21a} và R^{21b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ D, halo, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂, $-OPO_3H_2$ và C1-C4 alkoxy;

X^1 được chọn từ CR^{22a} và N; trong đó R^{22a} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl;

X^2 được chọn từ CR^{22b} và N; trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X^1 và X^2 là N.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X^1 là CH và X^2 là CR^{22b} , trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X^1 là N và X^2 là CR^{22b} , trong đó R^{22b} được chọn từ H, halo, CN và C1-C3 alkyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là phenyl và tùy ý được thế lên đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, D, CN, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C3-C6 xycloalkyl, $-SR^{26}$, $-SO_2R^{26}$, $-N(R^{27a}R^{27b})$, $-N(R^{27a})C(O)R^{26}$ và $-SO_2N(R^{27a}R^{27b})$, trong đó mỗi R^{27a} và R^{27b} độc lập được chọn từ H, C1-C4 alkyl và C1-C4 haloalkyl; và R^{26} là C1-C4 alkyl.

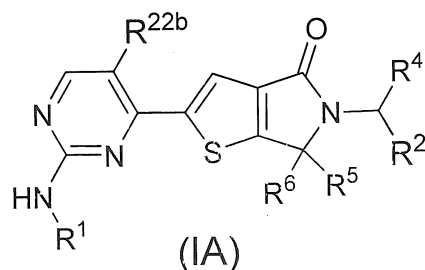
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là thiophen, thiazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin hoặc pyridazin và tùy ý được thế lên đến ba nhóm độc lập được chọn từ D, halo, CN, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, $-SO_2R^{28}$, $-N(R^{29a}R^{29b})$, $-N(R^{29a})C(O)R^{28}$ và $-SO_2N(R^{29a}R^{29b})$, trong đó mỗi R^{29a} và R^{29b} độc lập được chọn từ H, C1-C4 alkyl và C1-C4 haloalkyl; và R^{28} là C1-C4 alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^3 là H, L^1 và L^2 là các liên kết; và R^4 là methyl hoặc ethyl và tùy ý được thế bằng flo, amino, hydroxy, methylamino, etylamino, dimethylamino, $-OP(O)(OH)_2$, metoxy hoặc etoxy.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó L^1 và L^2 là các liên kết; R^3 và R^4 là H hoặc D.

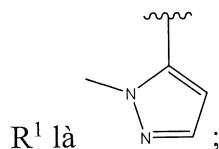
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng, trong đó L^1 là $-C(O)NH$.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IA:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, chất đồng vị bền hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó:



R^2 là phenyl, pyridin hoặc thienyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ D, amino, halo, CF_3 , CN, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, $-COOR^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-N(R^{32a} R^{32b})$, $-N(R^{32a})C(O)R^{31}$, $-SO_2N(R^{32a} R^{32b})$ và $-N(R^{32a})SO_2R^{31}$, trong đó mỗi R^{30} , R^{32a} và R^{32b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl; R^{31} là C1-C4 alkyl;

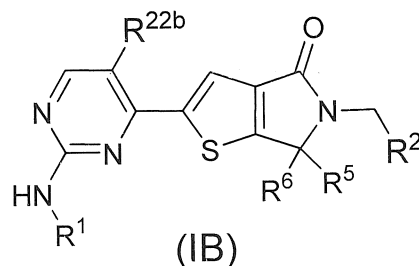
R^4 được chọn từ H, D và $-CH_2R^*$, trong đó R^* được chọn từ H, $-OH$, F, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-OP(O)(OH)_2$ và $-OMe$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl; trong đó phần tử thế tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, $-OH$, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; trong đó R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo

vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl hoặc vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

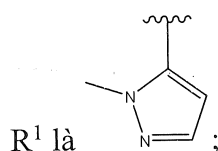
R^{22b} được chọn từ H, halo và C1-C3 alkyl.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IB:



hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được
dùng của chúng,

trong đó:

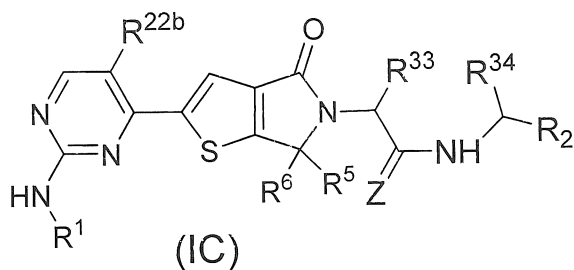


R^2 là phenyl, pyridin hoặc thienyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ D, amino, halo, CF_3 , CN, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, $-COOR^{30}$, $-SO_2R^{31}$, $-N(R^{32a} R^{32b})$, $-N(R^{32a})C(O)R^{31}$, $-SO_2N(R^{32a} R^{32b})$ và $-N(R^{32a})SO_2R^{31}$, trong đó mỗi R^{30} , R^{32a} và R^{32b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl; R^{31} là C1-C4 alkyl;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl; trong đó phần tử thế tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ D, halo, -OH, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; trong đó R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl hoặc vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

R^{22b} được chọn từ H, halo và C1-C3 alkyl.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IC:



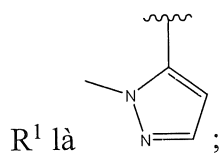
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền hoặc muối được
dùng của chúng,

trong đó:

R^{33} được chọn từ H, D và $-\text{CH}_2\text{R}^*$, trong đó R^* được chọn từ H và C1-C4
alkyl;

R^{34} được chọn từ H, D và $-\text{CH}_2\text{R}^*$, trong đó R^* được chọn từ H, $-\text{OH}$, F, $-\text{NH}_2$,
 $-\text{NHMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ và $-\text{OMe}$;

Z là O hoặc 2H;

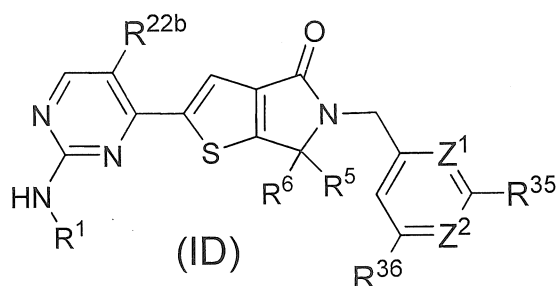


R^2 là phenyl, pyridin hoặc thienyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm độc lập
được chọn từ D, amino, halo, CF_3 , CN, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl,
C1-C4 haloalkoxy, $-\text{COOR}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{32a} \text{ R}^{32b})$, $-\text{N}(\text{R}^{32a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{32a}$
 $\text{R}^{32b})$ và $-\text{N}(\text{R}^{32a})\text{SO}_2\text{R}^{31}$, trong đó mỗi R^{30} , R^{32a} và R^{32b} độc lập được chọn từ H và C1-
C4 alkyl; R^{31} là C1-C4 alkyl;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm thế tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl;
trong đó phần tử thế tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ
D, halo, $-\text{OH}$, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; trong đó R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo
vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl hoặc vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1
đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

R^{22b} được chọn từ H, halo và C1-C3 alkyl.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức ID:

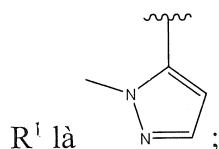


trong đó:

R^{35} và R^{36} độc lập được chọn từ H, F, CN, $-\text{CF}_3$, OMe, OCF_3 , SMe và nhóm được thể tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl, C3-C6 xycloalkyl và C1-C4 alkoxy; trong đó phần tử thể là từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen;

Z^1 và Z^2 độc lập được chọn từ CH và N;

trong đó:



R^2 là phenyl, pyridin hoặc thienyl, tùy ý được thể bằng 1 đến 2 nhóm độc lập được chọn từ D, amino, halo, CF_3 , CN, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 haloalkoxy, $-\text{COOR}^{30}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{32a} \text{ R}^{32b})$, $-\text{N}(\text{R}^{32a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{32a} \text{ R}^{32b})$ và $-\text{N}(\text{R}^{32a})\text{SO}_2\text{R}^{31}$, trong đó mỗi R^{30} , R^{32a} và R^{32b} độc lập được chọn từ H và C1-C4 alkyl; R^{31} là C1-C4 alkyl;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H và nhóm thể tùy ý được chọn từ C1-C4 alkyl; trong đó phần tử thể tùy ý cho R^5 và R^6 là từ 1 đến 3 phần tử thể độc lập được chọn từ D, halo, $-\text{OH}$, C1-C4 alkoxy, C1-C4 haloalkoxy; trong đó R^5 và R^6 có thể tùy ý tạo vòng để tạo ra vòng C3-C6 xycloalkyl hoặc vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và

R^{22b} được chọn từ H, halo và C1-C3 alkyl.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây và chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, chất đồng vị bền và muối được dụng của chúng:

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

5-(3-clobenzyl)-6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((4-(triflometyl)thiazol-2-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-((3-(triflometyl)isoxazol-5-yl)metyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

(R)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

(S)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

(R)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

(S)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

(S)-5-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(6-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-(1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)etyl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on,

(S)-N-(1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)axetamit,

N-((S)-1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)propanamit,

2-(6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-oxo-4H-thieno[2,3-c]pyrol-5(6H)-yl)-N-((2-(triflometyl)pyridin-4-yl)metyl)axetamit, và

(S)-5-(2-((1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl)amino)etyl)-6,6-dimetyl-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrol-4-on.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và ít nhất một tá dược được dụng.

16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dược phẩm này còn chứa chất cùng điều trị khác.

17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó chất cùng điều trị được chọn từ hợp chất chống bệnh ung thư, thuốc giảm đau và hợp chất chống viêm.