



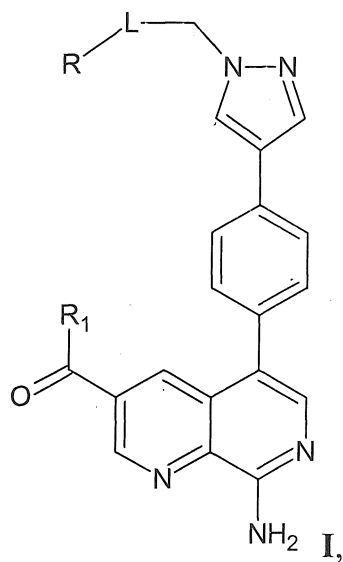
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0048764
(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61K 31/4375; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-01098 (22) 31/07/2019
(86) PCT/RU2019/050123 31/07/2019 (87) WO2020/027704 06/02/2020
(30) 2018128415 03/08/2018 RU
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/05/2021 398A
(73) JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD" (RU)
Liter A, bld. 34, Svyazi st., Strelna, Petrodvortsoviy district, 198515, St. Petersburg,
Russian Federation
(72) MINDICH, Aleksei Leonidovich (RU); CHESTNOVA, Anna Jur'evna (RU);
KASATKINA, Mariia Andreevna (RU); ALAFINOV, Andrei Ivanovich (RU);
GAVRILOV, Aleksei Sergeevich (RU); EVDOKIMOV, Anton Aleksandrovich
(RU); LENSCHMIDT, Liliana Vyacheslavovna (RU); MAKSIMENKO, Elena
Aleksandrovna (RU); MISHINA, Mariia Sergeevna (RU); SILONOV, Sergei
Aleksandrovich (RU); SMIRNOV, Evgenii Jur'evich (RU); IAKOVLEV, Pavel
Andreevich (RU); MOROZOV, Dmitry Valentinovich (RU).
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) CHẤT ỨC CHẾ CDK8/19 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01098

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



có các đặc tính của chất ức chế CDK8/19, được phẩm chứa hợp chất này, và mô tả việc sử dụng hợp chất này làm dược chất để điều trị các bệnh và rối loạn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế CDK8/19, phương pháp điều chế chúng, được phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng các hợp chất này hoặc được phẩm nêu trên trong việc điều trị bệnh và rối loạn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

CDK8, cùng với thể đồng dạng có liên quan chặt chẽ của nó về cấu trúc và chức năng CDK19, là kinaza điều hòa sự phiên mã của gen gây ung thư (Xu, W. & Ji, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, *J. Genet. Genomics* 38, 439-452; Galbraith, M. D., et al. (2010); Firestein, R. & Hahn, W. C. (2009)). Trái ngược với các kinaza CDK1, CDK2 và CDK4/6, CDK8 không đóng vai trò gì trong sự điều hòa chu trình tế bào và do đó, sự phong bế CDK8 không làm ức chế sự phát triển của các tế bào bình thường (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de- differentiation and embryonic stem cell pluripotency, *Cancer Res.* 72, 2129-2139; Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109). Tuy nhiên, CDK8 làm mất hoạt tính của các tế bào gốc phôi ngăn ngừa sự phát triển của phôi (Adler, A. S., et al. (2012)) do vai trò thiết yếu của nó trong sự tạo ra phenotyp của tế bào gốc đa năng (Firestein, R., et al. (2008)). Vai trò của CDK8 trong sự gây ung thư là do chức năng đặc biệt của nó làm chất điều hòa một số chương trình phiên mã (Xu, W. & Ji, J. Y. (2011)). Đã quan sát được sự biểu hiện quá mức của CDK8 ở 50% số ca bệnh ung thư ruột kết (Firestein, R., et al. (2010)), u melanin (Kapoor, A., et al. (2010)), bệnh ung thư vú (Broude E., et al. (2015)) và có liên quan với sự tiên lượng xấu (Gyorffy, B., et al. (2010)).

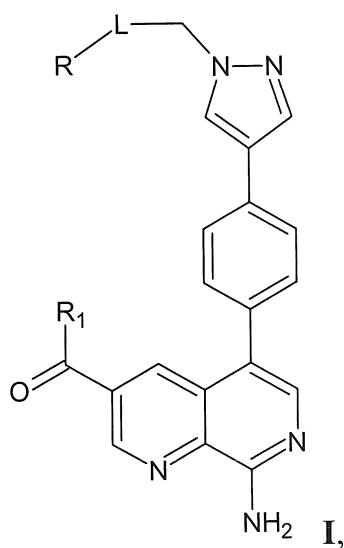
Tác dụng gây ung thư của CDK8 được trung gian bởi sự điều hòa dương tính con đường truyền tín hiệu Wnt/[beta] (Kapoor, A., et al. (2010); Alarcon, C, et al. (2009) Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways, *Cell* 139, 757- 769), sự phiên mã do yếu tố sinh trưởng NF-kB gây ra (DiDonato, J. A., et al. (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer, *Immunol. Rev.* 246, 379-400) và sự hoạt hóa con đường truyền tín hiệu

TGF- β (Acharyya, S., et al. (2012) A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis, Cell 150, 165-178). Đã biết rằng các dược chất hóa trị liệu góp phần làm tổn thương ADN, gây cảm ứng TNF α , sự hoạt hóa yếu tố phiên mã NF κ B (Fabian et al. (2005) A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, Nat. Biotechnol. 23, 329-336). TNF α có nguồn gốc từ lớp đệm có tác dụng đối với tế bào khối u, ở đó nó cảm ứng sự sản sinh ra các xytokin CXCL1 và CXCL2 kích thích sự phát triển của các tế bào khối u qua trung gian NF κ B. CXCL 1/2 thu hút các tế bào tủy đến khối u bằng cách gắn kết với thụ thể CXCR2 trên bề mặt tế bào tủy. Các tế bào tủy lại tiết ra các protein S 100A8/9 có liên quan đến sự viêm mạn tính và sự phát triển khối u (Huang, et al. (2012) MED12 Controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF- β receptor signaling, Cell 151, 937-950). Cũng đã chứng minh được rằng CDK8 có thể duy trì phenotyp của các tế bào phôi đa năng và có thể có liên quan với phenotyp của tế bào gốc ung thư (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, Nature 455, 547-551).

Hiện nay, vẫn cần có các hợp chất mới có tác dụng ức chế protein kinaza phụ thuộc xyclin CDK8/19.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó L là $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-3}-$, $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-$; R là $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$;

R^1 là $-NR^2R^3$;

R^2 và R^3 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{2-6} alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{2-6} alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{10} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{11} , hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^2 và R^3 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ;

R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{2-6} alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{2-6} alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ; aryl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{15} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{16} , hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^4 và R^5 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ;

R^6 là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{17} ;

mỗi nhóm R^7 và R^{12} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$,

$-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc, được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^9 và R^{14} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, nhóm oxo, C_{1-6} alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{3-7} xycloalkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc, được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} và R^{16} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, C_1-C_6 alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} và R^{21} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen; hoặc

R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^{19} và R^{20} có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm oxo; Hal; OH; NH_2 ; CN; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkylamino.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, solvat của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng trong phần mô tả của sáng chế này được thể hiện dưới đây.

Thuật ngữ “alkyl” để chỉ nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ mạch “nhánh” để chỉ mạch alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế “alkyl thấp”. Ví dụ

về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, *neo*-pentyl, *n*-hexyl. Alkyl có thể có các nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “alkenyl” để chỉ nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon chứa một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Alkenyl có thể có các nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, alyl, 1-metyletenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 1-metylprop-1-enyl, 1-metylprop-2-enyl, 2-metylprop-1-enyl, 2-metylprop-2-enyl.

Thuật ngữ “alkynyl” để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon chứa một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Alkynyl có thể có các nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propargyl, 1-metylprop-2-ynyl, 2-metylprop-1-enyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” để chỉ vòng cacbon no chứa 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm có một vòng như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl hoặc xyclodecyl, các nhóm có hai vòng như bixycloheptyl hoặc bixyclooctyl. Xycloalkyl có thể có các nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” để chỉ hệ vòng cacbon không thơm chứa 3 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng, vòng này chứa một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Xycloalkenyl có thể có các nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm có một vòng như xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, xyclononenyl hoặc xyclodecenyl.

Thuật ngữ “aryl” để chỉ hệ vòng thơm có một vòng hoặc nhiều vòng có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Aryl có thể có các

nhóm thế trong hệ vòng, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau. Aryl có thể được gắn kết với xycloalkyl, dị vòng hoặc heteroaryl. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, antranil và nhóm tương tự.

Các thuật ngữ “alkyloxy” hoặc “alkoxy” để chỉ nhóm alkyl-O-, trong đó nhóm alkyl đã được định nghĩa trong phần này. Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy và *n*-butoxy.

Thuật ngữ "nhóm amino" để chỉ nhóm R'R"N-.

Ví dụ về các nhóm R' và R" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, các nhóm này đã được định nghĩa ở đây, hoặc nhóm R' và R" cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" (-S(O)₂-C₁-C₆alkyl) để chỉ nhóm "alkyl" như được định nghĩa trên đây được gắn với mảnh phân tử thích hợp bằng nhóm -SO₂-. Ví dụ về các nhóm alkyl sulfonyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfonyl, etylsulfonyl, v.v..

Thuật ngữ nhóm “alkyl thấp” để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” (Hal) để chỉ flo, clo, bromo và iodo.

Các thuật ngữ “dị vòng”, “heteroxyclyl”, “nhân dị vòng” để chỉ hệ không thom có một vòng hoặc nhiều vòng, có từ 3 đến 11 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy, lưu huỳnh. Dị vòng có thể được ngưng tụ với nhóm aryl hoặc heteroaryl. Dị vòng có thể có một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau. Các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh của dị vòng có thể được oxy hoá thành N-oxit, S-oxit hoặc S-dioxit. Dị vòng có thể là dị vòng no hoàn toàn, no một phần và không no. Các ví dụ về dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azetidin, pyrrolidin, piperidin, 2,8-diazaspiro[4.5]decan, piperazin, morpholin, và các dị vòng khác.

Thuật ngữ “heteroaryl” để chỉ hệ vòng thom có một vòng hoặc nhiều vòng, có từ 5 đến 11 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 5 đến 10, trong đó một hoặc nhiều nguyên

tử cacbon được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Nguyên tử nitơ của nhóm dị vòng có thể được oxy hóa thành N-oxit. Heteroaryl có thể có một hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm thế này có thể có cấu trúc giống nhau hoặc khác nhau. Heteroaryl có thể được gắn kết với nhóm xycloalkyl, dị vòng hoặc aryl. Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, quinoxaliny, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothiazenyl, quinolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, thienopyrimidinyl, pyrolopyridinyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, thienopyrolyl, furopyrolyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “no một phần” để chỉ hệ vòng bao gồm ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Thuật ngữ “no một phần” để chỉ các vòng có nhiều vị trí no và không bao gồm hệ aryl và heteroaryl như chúng đã được định nghĩa trên đây.

Thuật ngữ “oxo” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ gốc =O.

Thuật ngữ “nhóm thế” để chỉ gốc hóa học được gắn với mạch chính (mảnh).

Thuật ngữ “solvat” để chỉ sự kết tụ phân tử gồm hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dung của nó, với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi là các phân tử của dung môi được dung phổ biến, đã biết là an toàn cho người sử dụng, ví dụ, nước, etanol, etylen glycol, v.v.. Các dung môi khác như metanol, methyl-tert-butyl ete, etyl axetat, methyl axetat, (R)-propylen glycol hoặc (S)-propylen glycol, 1,4-butandiol, và dung môi tương tự, có thể được sử dụng để tạo ra dạng solvat trung gian để thu được các solvat được ưu tiên.

Thuật ngữ “hydrat” để chỉ solvat với nước làm dung môi.

Tốt hơn là các dạng solvat và/hoặc hydrat tồn tại ở dạng tinh thể.

Các thuật ngữ “liên kết”, “liên kết hóa học”, hoặc “liên kết đơn” để chỉ sự liên kết hóa học của hai nguyên tử hoặc hai gốc (nghĩa là các nhóm, mảnh) khi các nguyên tử được ghép nối bằng liên kết được cho là một phần của cấu trúc phụ lớn hơn.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” để chỉ các nhóm được sử dụng để ngăn cản khả năng phản ứng của các nhóm chức, như nhóm amino, nhóm carboxyl hoặc nhóm hydroxy. Ví dụ về các nhóm bảo vệ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tert-

butyloxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), 2-(trimethylsilyl) ethoxy) methyl axetal (SEM), trialkylsilyl, alkyl(diaryl)silyl hoặc alkyl.

Thuật ngữ "tá dược" được sử dụng ở đây để mô tả thành phần bất kỳ không phải (các) hợp chất của sáng chế.

Thuật ngữ "dược phẩm" để chỉ chế phẩm chứa hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Tá dược có thể được chọn từ nhóm bao gồm các chất độn, dung môi, chất pha loãng, chất mang, chất phụ trợ, chất phân bố và chất gây mất cảm, các chất giải phóng được dụng và tương hợp được về mặt dược lý, như chất bảo quản, chất ổn định, chất độn, chất gây rã, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất làm đặc, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo mùi thơm, chất kháng khuẩn, chất diệt nấm, chất làm trơn, và chất kiểm soát sự giải phóng kéo dài, sự lựa chọn và tỷ lệ thích hợp của chúng phụ thuộc vào loại và đường sử dụng và liều dùng. Ví dụ về các chất tạo hỗn dịch thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu isostearyl ethoxyl hóa, polyoxyetylen, sorbitol và sorbitol ete, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan cũng như các hỗn hợp của chúng. Sự bảo vệ đối với tác dụng của các vi sinh vật có thể được tạo ra bằng nhiều chất kháng khuẩn và chất diệt nấm khác nhau, ví dụ như các hợp chất paraben, clobutanol, axit sorbic, và các hợp chất tương tự. Chế phẩm cũng có thể chứa các chất đăng trương, ví dụ như đường, natri clorua, và các hợp chất tương tự. Tác dụng kéo dài của chế phẩm có thể đạt được bằng các chất làm chậm sự hấp thu của thành phần hoạt tính, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin. Ví dụ về các chất mang, dung môi, chất pha loãng và chất giải phóng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, etanol, rượu đa chức và các hỗn hợp của chúng, các dầu tự nhiên (như dầu oliu) và các este hữu cơ (như etyl oleat) dùng để tiêm. Ví dụ về các chất độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza, đường sữa, natri xitrat, canxi cacbonat, canxi phosphat và chất tương tự. Ví dụ về các chất gây rã và chất phân bố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, axit alginic và các muối của nó, các hợp chất silicat và chất tương tự. Ví dụ về các chất làm trơn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, natri lauryl sulfat, bột talc và polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao. Dược phẩm để sử dụng thành phần hoạt tính qua đường miệng, dưới lưỡi, qua chân bì, trong cơ, trong tĩnh mạch, dưới da, khu trú hoặc qua đường trực tràng, một mình hoặc kết hợp với hợp chất có hoạt tính khác có thể được sử dụng cho người và các động vật

ở dạng sử dụng tiêu chuẩn, trong hỗn hợp với chất mang được dụng truyền thống. Các dạng sử dụng tiêu chuẩn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dạng dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang gelatin, viên tròn, bột, hạt, kẹo cao su và các dung dịch hoặc hỗn dịch dùng qua đường miệng; các dạng sử dụng dưới lưỡi và trong má; khí dung; dạng cây; các dạng sử dụng khu trú, qua chân bì, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong mũi hoặc trong mắt và đường trực tràng.

Thuật ngữ “muối được dụng” để chỉ cả muối hữu cơ và vô cơ tương đối không độc của các axit và bazơ được bộc lộ trong sáng chế này. Muối của các hợp chất được đề xuất ở đây có thể thu được từ các axit và bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các muối được điều chế theo cách này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối hydroclorua, hydrobromua, sulfat, bisulfat, phosphat, nitrat, axetat, oxalat, valeriat, oleat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, p-toluensulfonat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, metan sulfonat, malonat, salixylat, propionat, etan sulfonat, benzen sulfonat, sulfamat và muối tương tự; các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan và nhôm, các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các muối của amin được thế bao gồm các muối của amin được thế có trong tự nhiên, các muối amin vòng như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-dietylaminioetanol, trimetamin, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, N-etylpiperidin (phần mô tả chi tiết đặc tính của các muối này được thể hiện trong tài liệu: Berge S.M., et al., “Pharmaceutical Salts” J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1 - 19). Các axit amin có thể được chọn từ lysin, ornithin và arginin.

Thuật ngữ “thuốc (được chất)” – là hợp chất (hoặc hỗn hợp của các hợp chất dưới dạng được phẩm) ở dạng viên nén, viên nang, dạng tiêm, thuốc mỡ và các dạng có sẵn khác được dự định để khôi phục, cải thiện hoặc cải biến các chức năng sinh lý ở người và động vật, và để điều trị và phòng bệnh, để chẩn đoán, gây tê, tránh thai, dùng trong mỹ phẩm và các lĩnh vực khác.

Các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” và “sự điều trị” để chỉ phương pháp làm thuyên giảm hoặc loại bỏ rối loạn sinh học và/hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng đi kèm của nó. Thuật ngữ “làm thuyên giảm” bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh để chỉ sự giảm mức độ nặng và/hoặc tần suất xuất hiện các triệu chứng của bệnh,

rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Ngoài ra, khi đề cập ở đây đến “sự điều trị” bao gồm cả đề cập đến việc điều trị chữa khỏi, làm giảm tạm thời và phòng bệnh.

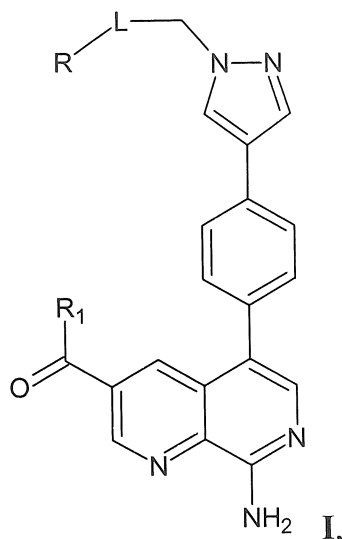
Theo một khía cạnh, đối tượng của việc điều trị, hoặc bệnh nhân, là động vật có vú, tốt hơn nếu đối tượng là người. Đối tượng này có thể là nam hoặc nữ, ở độ tuổi bất kỳ.

Thuật ngữ “rối loạn” để chỉ tình trạng bệnh bất kỳ mà sẽ có lợi từ việc điều trị bằng hợp chất của sáng chế. Thuật ngữ này để chỉ các rối loạn hoặc bệnh mạn tính hoặc cấp tính bao gồm cả các tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến động vật có vú bị rối loạn đã nêu. Ví dụ không làm giới hạn của các rối loạn cần được điều trị ở đây bao gồm các bệnh về khối u, cụ thể là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (triple-negative breast cancer: TNBC), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư buồng trứng di căn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư dạ dày di căn, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư thận hoặc bệnh ung thư ruột kết; bệnh ung thư kết-trực tràng, u melanin, u melanin di căn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt hoặc bệnh ung thư bàng quang; các bệnh về khối u huyết học, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và bệnh bạch huyết ác tính, các rối loạn tế bào thần kinh, thần kinh đệm, tế bào hình sao, vùng dưới đồi và các rối loạn tuyến khác, các rối loạn đại thực bào, biểu mô, lớp đệm và khoang phôi; các rối loạn viêm, tạo mạch và miễn dịch.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” để chỉ lượng của chất điều trị được sử dụng để sẽ làm giảm đến mức độ nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh/rối loạn được điều trị.

Trong phần mô tả này và yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi ngữ cảnh được chỉ rõ theo cách khác, các từ “chứa”, “có”, “bao gồm” hoặc các phương án như “có chứa”, “chứa”, “có”, “bao gồm” hoặc “bao gồm cả”, và tất cả các phương án ngữ pháp của nó sẽ được hiểu là để chỉ bao gồm cả số nguyên hoặc nhóm các số nguyên đã nêu mà không loại trừ số nguyên hoặc nhóm các số nguyên khác bất kỳ.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

trong đó L là $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-3}-$, $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-$;

R là $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$;

R^1 là $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^2 và R^3 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{2-6} alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{2-6} alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{10} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{11} , hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^2 và R^3 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ;

R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{2-6} alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{2-6} alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế

R^{13} ; heterocyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ; aryl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{15} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{16} , hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^4 và R^5 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ;

R^6 là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{17} ;

mỗi nhóm R^7 và R^{12} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc, được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^9 và R^{14} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, nhóm oxo, C_{1-6} alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{3-7} xycloalkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc, được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} và R^{16} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-SO_2R^{22}$; $-SO_2NR^{23}R^{24}$, C_1-C_6 alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} và R^{21} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen; hoặc

R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^{19} và R^{20} có thể không được thế hoặc được thế bằng 1

hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm oxo; Hal; OH; NH₂; CN; C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkylamino.

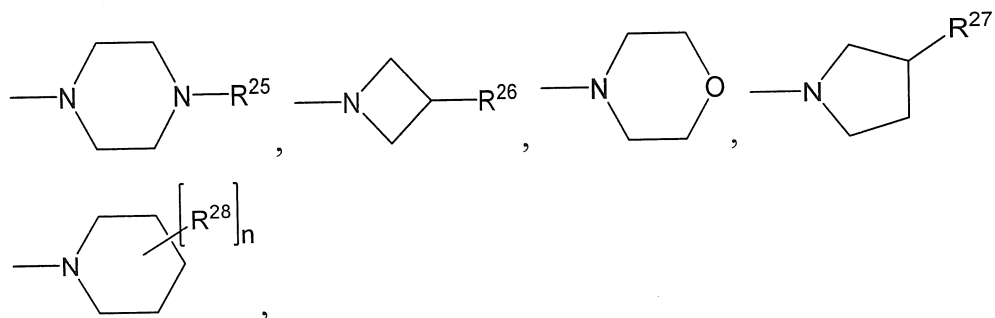
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó L là -C(O)-, -CH₂-.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R¹ là -NR²R³,

trong đó R² và R³ độc lập là H; C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁷; C₂₋₆ alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁷; C₂₋₆ alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁷; C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁸; C₃₋₇ xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁸; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁹; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹⁰; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹¹,

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ có cùng định nghĩa như trên đây; hoặc

trong đó R¹ là nhóm có công thức:



R²⁵ là H, C₁₋₆ alkyl;

R²⁶, R²⁷, R²⁸ là H, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy;

n bằng 0, 1, 2, 3.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R là -NR⁴R⁵, -OR⁶;

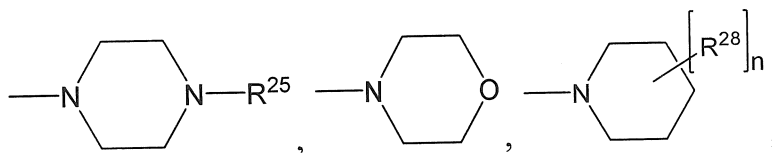
mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập là H; C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹²; C₂₋₆ alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹²; C₂₋₆ alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹²; C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc

nhiều nhóm thế R^{13} ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{15} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{16} ;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} có cùng định nghĩa như trên đây; hoặc

trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^4 và R^5 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ,

trong đó nhân dị vòng có 4-7 cạnh là nhóm có công thức



R^{25} là H, C_{1-6} alkyl;

R^{28} là H, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy;

n bằng 0, 1, 2, 3;

R^6 là C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{17} ;

R^{17} có cùng định nghĩa như trên đây.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là $-NR^2R^3$,

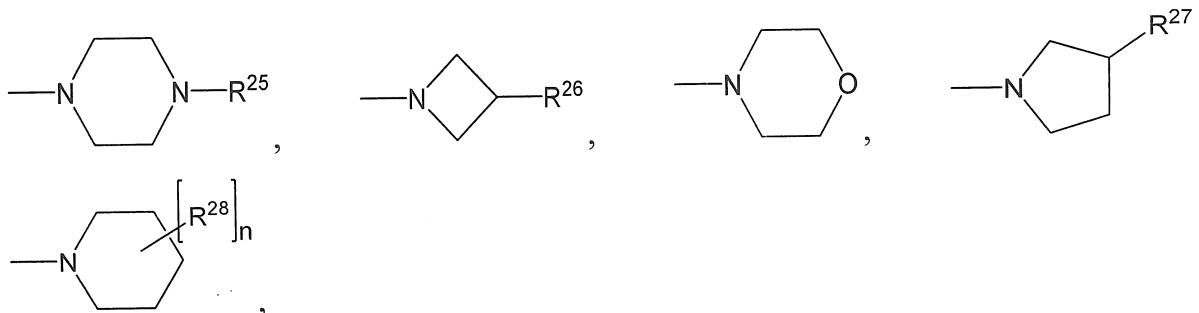
trong đó R^2 và R^3 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{10} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{11} ;

mỗi nhóm R^7 và R^9 độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$;

mỗi nhóm R^8 , R^{10} và R^{11} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, C_1 - C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

mỗi nhóm R^{18} , R^{19} và R^{20} độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_3 - C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen; hoặc

trong đó R^1 là nhóm có công thức:



R^{25} là H, C_{1-6} alkyl;

R^{26} , R^{27} , R^{28} là H, CN, OH, C_{1-4} alkoxy;

n bằng 0, 1, 2, 3.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R là $-NR^4R^5$, $-OR^6$;

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{15} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{16} ;

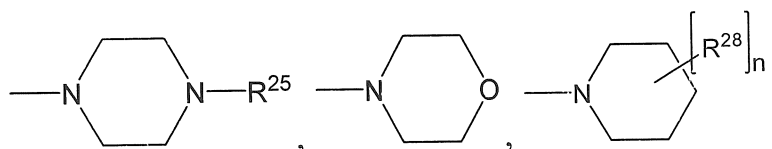
mỗi nhóm R^{12} và R^{14} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$;

mỗi nhóm R^{13} , R^{15} và R^{16} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, C_1 - C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

mỗi nhóm R^{18} , R^{19} và R^{20} độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_3 - C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen; hoặc

trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^4 và R^5 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ,

trong đó nhân dị vòng có 4-7 cạnh là nhóm có công thức



R^{25} là H, C_{1-6} alkyl;

R^{28} là H, CN, OH, C_{1-4} alkoxy;

n bằng 0, 1, 2, 3;

R^6 là C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

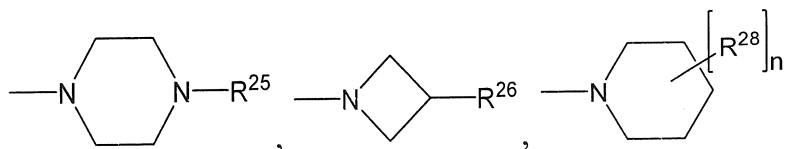
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là $-NR^2R^3$,

trong đó R^2 và R^3 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ;

R^7 là H, Hal, $-OR^{18}$, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

R^{18} là H, C_1-C_6 alkyl; hoặc

trong đó R^1 là nhóm có công thức:



R^{25} là H, C_{1-6} alkyl;

R^{26} và R^{28} là H, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy;

n bằng 0, 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R là $-NR^4R^5$, $-OR^6$;

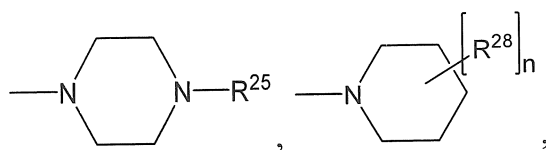
mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; hoặc

R^6 là C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^{12} là H, Hal, $-OR^{18}$, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^{18} độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

trong đó R là nhóm có công thức:

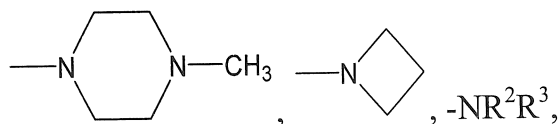


R^{25} là H, C_{1-6} alkyl;

R^{28} là H, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy;

n bằng 0, 1.

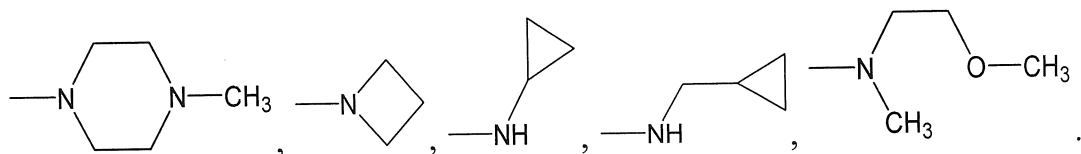
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là nhóm có công thức:



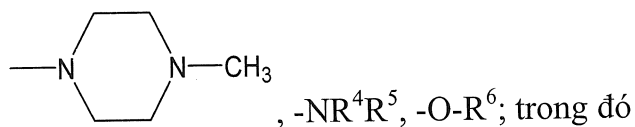
mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng nhóm Hal, $-OR^{18}$, C_{3-7} xycloalkyl; C_{3-7} xycloalkyl;

R^{18} là H, C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là nhóm có công thức:



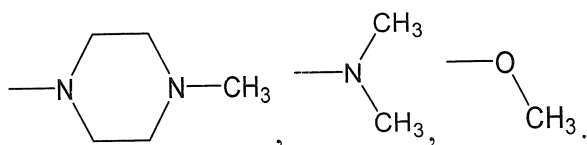
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R là nhóm có công thức:



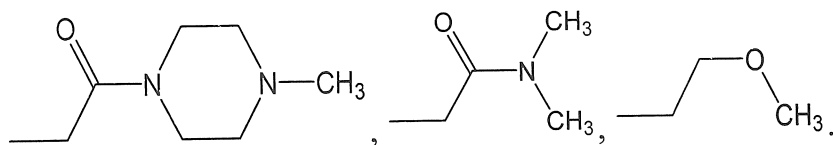
mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl;

R^6 là C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R là nhóm có công thức:



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó -L-R là nhóm có công thức:



Các hợp chất được mô tả trong sáng chế này có thể được điều chế dưới dạng và/hoặc được sử dụng dưới dạng các muối được dụng. Các loại muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các muối axit được điều chế bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất phản ứng với axit vô cơ được dụng như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit metaphosphoric, và axit tương tự; hoặc với axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit trifloaxetic, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 4,4'-metylenbis-3-hydroxy-2-en-1-carboxylic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetyloxetic, axit tert-butyloxetic, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salicylic, axit stearic, axit muconic, và axit tương tự.

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

Các muối được thu hồi bằng cách sử dụng ít nhất một trong số các phương pháp sau đây: lọc, làm kết tủa bằng chất không phải dung môi sau khi lọc, làm bay hơi dung môi, hoặc trong trường hợp các dung dịch nước, làm đông khô nhanh. Cần hiểu rằng sự đề cập đến muối được dụng bao gồm cả các dạng cộng dung môi hoặc dạng tinh thể của nó, cụ thể là các dạng solvat hoặc dạng đa hình. Các dạng solvat chứa lượng theo hệ số tỷ lệ hoặc lượng không theo hệ số tỷ lệ của dung môi và có thể được tạo ra trong quá trình kết tinh với các dung môi được dụng như nước, etanol,

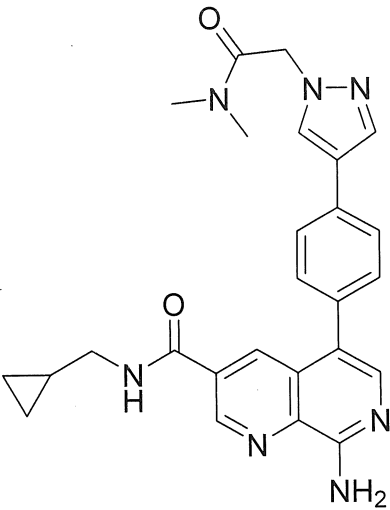
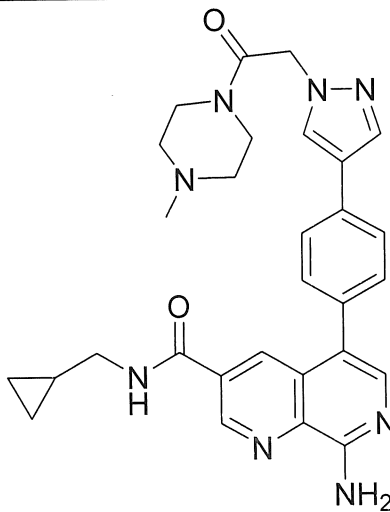
và chất tương tự. Dạng hydrat được tạo ra khi dung môi là nước, hoặc dạng alcolat trong rượu được tạo ra khi dung môi là rượu. Các dạng solvat của hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế theo cách thuận tiện hoặc được tạo ra trong các quá trình được mô tả ở đây. Ngoài ra, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như dạng solvat hóa. Nói chung, các dạng solvat hóa được cho là tương đương với các dạng không được solvat hóa đối với mục đích của các hợp chất và phương pháp được đề xuất ở đây.

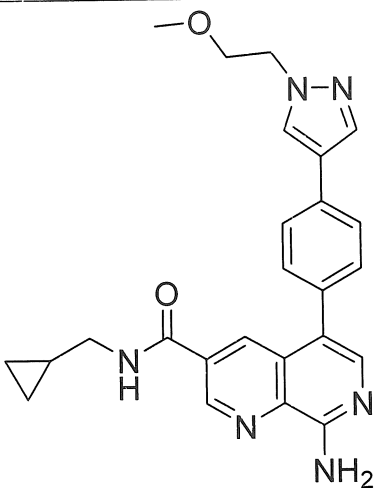
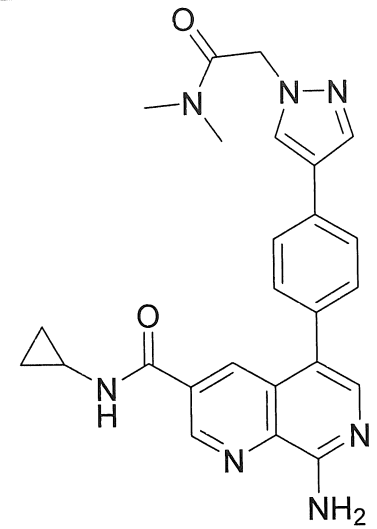
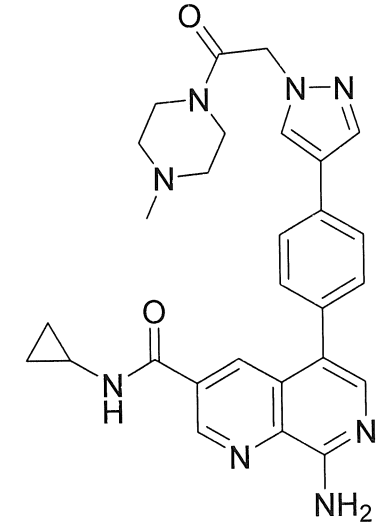
Các hợp chất được mô tả ở đây có thể ở các dạng khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dạng vô định hình, dạng nghiền và dạng hạt nano. Ngoài ra, các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm cả các dạng tinh thể, còn được gọi là dạng đa hình. Các dạng đa hình bao gồm các sự sắp xếp đóng gói tinh thể khác nhau của cùng thành phần nguyên tố của một hợp chất. Các dạng đa hình thường có mẫu nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, tỷ trọng, độ cứng, hình dạng tinh thể, đặc tính quang và đặc tính điện, tính ổn định, và độ tan khác nhau. Các yếu tố khác nhau như dung môi tái kết tinh, tốc độ kết tinh, và nhiệt độ bảo quản có thể tạo ra một dạng tinh thể chiếm ưu thế.

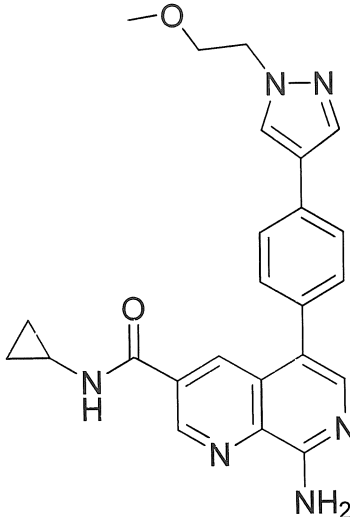
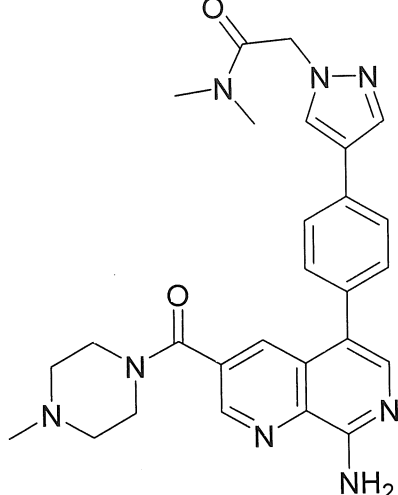
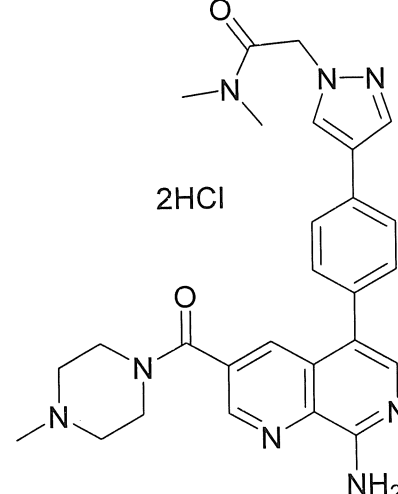
Việc sàng lọc và xác định tính chất của các muối được dụng, dạng đa hình và/hoặc solvat có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp phân tích nhiệt, phương pháp nhiễu xạ tia X, phương pháp nhiễu cứu phổ, phương pháp hấp hơi, và phương pháp kính hiển vi. Các phương pháp phân tích nhiệt liên quan đến sự phân tích quá trình thoái biến hóa học do nhiệt hoặc quá trình lý học do nhiệt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự chuyển tiếp đa hình, và các phương pháp này được sử dụng để phân tích mối quan hệ giữa các dạng đa hình, để xác định sự giảm trọng lượng, để tìm ra nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh, hoặc dùng cho các nghiên cứu tính tương hợp của tá dược. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC), phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân được điều biến (Modulated Differential Scanning Calorimetry: MDSC), phương pháp phân tích nhiệt trọng lượng (thermogravimetric analysis: TGA), phương pháp phân tích hồng ngoại và nhiệt trọng lượng (Thermogravimetric and Infrared: TG/IR). Các phương pháp nhiễu xạ tia X bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp nhiễu xạ bột và tinh thể đơn và nguồn gia

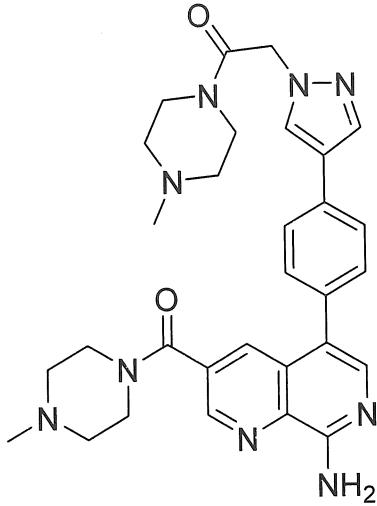
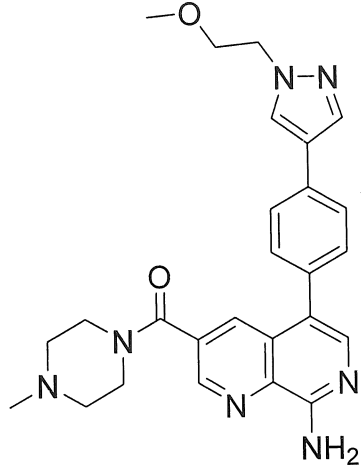
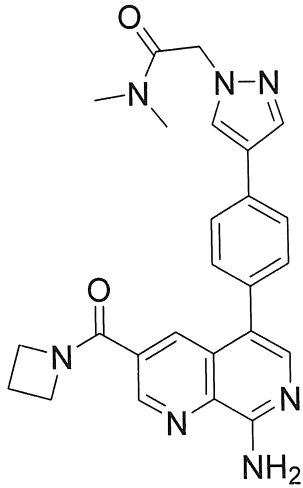
tốc vòng. Các kỹ thuật quang phổ khác nhau được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, quang phổ Raman, quang phổ cực tím biến đổi Fourier (FTIR), quang phổ tử ngoại khả kiến (UVIS), và quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) (trạng thái lỏng và rắn). Các kỹ thuật kính hiển vi khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kính hiển vi ánh sáng phân cực, kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscopy: SEM) có sự phân tích tia X tán sắc năng lượng (Energy Dispersive X-Ray: EDX), kính hiển vi điện tử quét môi trường có sự phân tích tia X tán sắc năng lượng (EDX) (trong môi trường chất khí hoặc hơi nước), kính hiển vi hồng ngoại (IR), và kính hiển vi Raman.

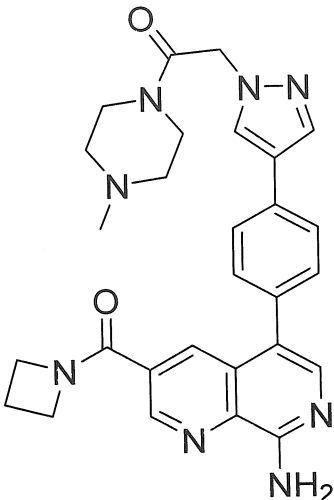
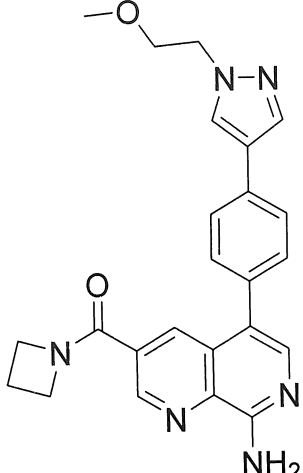
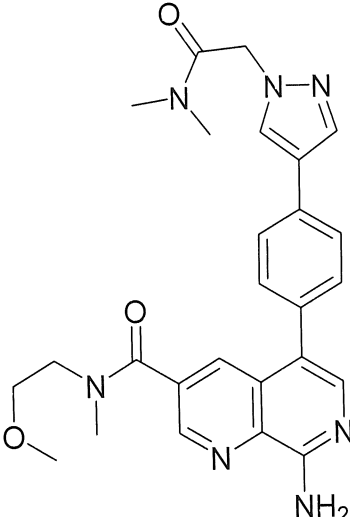
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

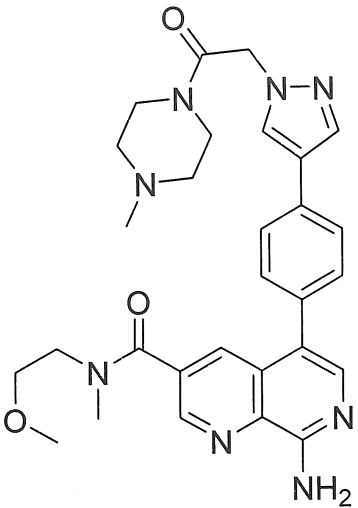
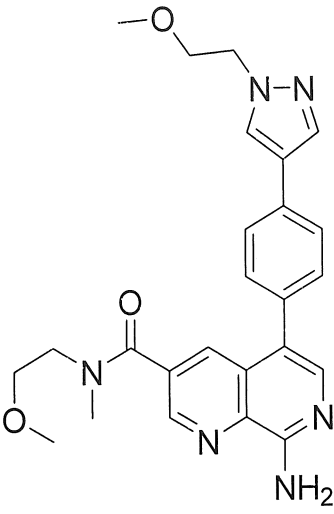
Số	Công thức	Tên
3.43		8-amino- <i>N</i> -(cyclopropylmethyl)-5-(4-(1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamidit
3.44		8-amino- <i>N</i> -(cyclopropylmethyl)-5-(4-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamidit

3.45		8-amino- <i>N</i> -(2-methoxyethyl)-5-(4-(1-(2-methoxyethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamid
3.46		8-amino- <i>N</i> -(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-(4-(1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamid
3.47		8-amino- <i>N</i> -(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-5-(4-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamid

3.48		8-amino- <i>N</i> -cyclopropyl-5-(4-(1-(2-(2-methoxyethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamit
3.49		2-(4-(4-(8-amino-3-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1,7-naphthyridin-5-yl)phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)- <i>N,N</i> -dimethylacetamit
3.49×2HCl	 2HCl	2-(4-(4-(8-amino-3-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1,7-naphthyridin-5-yl)phenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)- <i>N,N</i> -dimethylacetamit dihydrochlorua

3.50		2-(4-(4-(8-amino-3-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1,7-naphthyridin-5-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)etan-1-on
3.51		(8-amino-5-(4-(1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)metanon
3.52		2-(4-(4-(8-amino-3-(azetidin-1-carbonyl)-1,7-naphthyridin-5-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethylacetamid

3.53		2-(4-(4-(8-amino-3-(azetidin-1-carbonyl)-1,7-naphthyridin-5-yl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethan-1-one
3.54		(8-amino-5-(4-(1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-yl) (azetidin-1-yl)metanon
3.55		8-amino-5-(4-(1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl) phenyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-1,7-naphthyridin-3-carboxamid

3.56		8-amino- <i>N</i> -(2-methoxyethyl)- <i>N</i> -methyl-5-(4-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphthyridin-3-carboxamid
3.57		8-amino- <i>N</i> -(2-methoxyethyl)-5-(4-(1-(2-methoxyethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)phenyl)- <i>N</i> -methyl-1,7-naphthyridin-3-carboxamid

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế hoạt tính sinh học của các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 ở đối tượng, bao gồm bước cho các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 này tiếp xúc với hợp chất được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của ít nhất một trong số các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, solvat của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Theo một phương án khác, dược phẩm của sáng chế được dự định để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm trung gian gây ra. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm trung gian gây ra, trong đó bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm trung gian gây ra là bệnh về khối u hoặc khối u huyết học. Theo một phương án khác, dược phẩm của sáng chế được dự định để điều trị hoặc

phòng ngừa bệnh ung thư kết-trực tràng, u melanin, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng di căn, bệnh ung thư dạ dày di căn, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh ung thư tụy.

Dược phẩm của sáng chế chứa các thành phần hoạt tính, ví dụ, với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 100%, tốt hơn là từ khoảng 20% đến khoảng 60%. Cần hiểu rằng mỗi đơn vị liều dùng có thể không chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, do có thể đạt được lượng đủ hữu hiệu bằng cách sử dụng nhiều liều.

Chế phẩm thông thường được điều chế bằng cách trộn lẫn hợp chất được mô tả ở đây với một hoặc nhiều tá dược. Ví dụ về các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất pha loãng, chất mang, chất độn. Các chất mang, chất pha loãng và chất độn thích hợp là đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất như hydrat cacbon, sáp, polyme hòa tan và/hoặc trương nở được trong nước, các chất ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi, nước, và chất tương tự. Chất mang, chất pha loãng hoặc chất độn cụ thể được sử dụng sẽ phụ thuộc vào ý nghĩa và mục đích mà hợp chất của sáng chế được sử dụng. Các dung môi thường được lựa chọn dựa trên các dung môi đã được thừa nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là an toàn để sử dụng cho động vật có vú. Nói chung, các dung môi an toàn là các dung môi hệ nước không độc như nước và các dung môi không độc khác hòa tan hoặc trộn lẫn được với nước. Các dung môi hệ nước thích hợp bao gồm nước làm thành phần chính, etanol, propylen glycol, polyetylen glycol (ví dụ, PEG400, PEG300), v.v. và các hỗn hợp của chúng. Chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, chất tạo hương vị và các chất phụ gia đã biết khác để tạo ra dạng trình bày thích hợp của dược chất (nghĩa là hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc trợ giúp trong việc sản xuất sản phẩm dược (nghĩa là thuốc).

Dược phẩm cũng bao gồm các dạng solvat và hydrat của hợp chất theo sáng chế, hoặc dạng được làm ổn định của hợp chất này (ví dụ, phức chất với dẫn xuất

xyclodextrin hoặc chất tạo phức đã biết khác).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng qua đường miệng. Việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm việc nuốt thuốc sao cho hợp chất đi vào đường dạ dày-ruột, và/hoặc sử dụng qua đường trong má, lưỡi hoặc dưới lưỡi, nhờ đó hợp chất này đi vào dòng máu trực tiếp từ miệng.

Các dạng bào chế thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm các hệ dạng rắn, nửa rắn và lỏng như các viên nén; hạt; viên nang cứng hoặc mềm chứa nhiều hạt hoặc hạt nano, chất lỏng, hoặc bột; viên ngậm hình thoi (bao gồm cả dạng đã nạp đầy chất lỏng); dạng nhai; gel; dạng liều dùng phân tán nhanh; các màng; viên trứng; dạng phun; và miếng dán ở má/niêm mạc.

Các dạng bào chế là chất lỏng bao gồm các hỗn dịch, dung dịch, xirô và cồn ngọt. Các dạng bào chế này có thể được sử dụng dưới dạng các chất độn trong viên nang cứng hoặc mềm (ví dụ, được tạo ra từ gelatin hoặc hydroxypropyl methylxenluloza) và thường chứa chất mang, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, methylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo hỗn dịch. Các dạng bào chế là chất lỏng cũng có thể được bào chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ gói nhỏ.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ thuật ngữ “sử dụng được phẩm ngoài đường tiêu hóa” bao gồm đường sử dụng bất kỳ được đặc trưng bởi sự đi qua mô của đối tượng về mặt vật lý và việc sử dụng được phẩm thông qua sự đi qua mô, do đó thường dẫn đến việc sử dụng trực tiếp vào dòng máu, cơ, hoặc vào cơ quan bên trong. Theo đó, việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc sử dụng được phẩm bằng cách tiêm được phẩm này, bằng cách sử dụng được phẩm qua đường rạch khi phẫu thuật, bằng cách sử dụng được phẩm qua vết thương không do phẫu thuật thâm vào mô, và cách sử dụng tương tự. Cụ thể, việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa được dự định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tiêm hoặc tiêm truyền dưới da, trong màng bụng, trong cơ, trong xương ức, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong vỏ, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong sọ, trong bao hoạt dịch; và các kỹ thuật lọc máu thận. Sự giải phóng trong khối u, ví dụ, tiêm trong khối u, cũng có thể có lợi. Phương pháp tiêm truyền theo vùng cũng được dự định.

Các dạng bào chế của dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa

thường chứa thành phần hoạt tính được kết hợp với chất mang dược dụng, như nước vô khuẩn hoặc nước muối đẳng trương vô khuẩn. Các dạng bào chế này có thể được bào chế, bao gói, hoặc bán ở dạng thích hợp để sử dụng ở dạng liều lớn hoặc để sử dụng liên tục. Các dạng bào chế dùng để tiêm có thể được bào chế, bao gói, hoặc bán ở dạng liều dùng đơn vị, như trong ampun hoặc trong đồ chứa đa liều có chứa chất bảo quản. Các dạng bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương trong dầu hoặc chất dẫn thuốc trong nước, thuốc nhão, và dạng tương tự.

Các dạng bào chế có thể được bào chế thành dạng giải phóng tức thì và/hoặc dạng giải phóng được cải biến. Các dạng bào chế có sự giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, giải phóng duy trì, giải phóng theo chu kỳ, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm trung gian gây ra, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm trung gian gây ra, là bệnh về khối u hoặc khối u huyết học, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất bất kỳ được mô tả ở đây, hoặc dược phẩm của sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp đã mô tả trên đây, trong đó bệnh về khối u hoặc khối u huyết học được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư kết-trực tràng, u melanin, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng di căn, bệnh ung thư dạ dày di căn, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh ung thư tụy.

Cần hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp để điều trị như đã mô tả trên đây, trong việc điều trị, và/hoặc trong việc sản xuất thuốc dùng cho các ứng dụng điều trị như đã mô tả trên đây.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “đồng sử dụng”, “được sử dụng đồng thời” và “kết hợp với” để chỉ các hợp chất cùng với một hoặc nhiều chất điều trị khác, được dự định có nghĩa là, và dùng để chỉ và bao gồm các bước sau:

- sử dụng đồng thời hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần này được bào chế cùng với nhau thành dạng liều dùng đơn, dạng này giải phóng các thành phần nêu trên gần như đồng thời vào bệnh nhân nêu trên,

- sử dụng gần như đồng thời hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần này được bào chế riêng biệt với nhau thành các dạng liều dùng riêng biệt, các dạng này được sử dụng gần như đồng thời bởi bệnh nhân nêu trên, do đó các thành phần nêu trên được giải phóng gần như đồng thời vào bệnh nhân nêu trên,

- sử dụng lần lượt hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần này được bào chế riêng biệt với nhau thành các dạng liều dùng riêng biệt, các dạng này được sử dụng ở các thời điểm liên nhau bởi bệnh nhân nêu trên với khoảng thời gian cách nhau đáng kể giữa mỗi lần sử dụng, khi đó các thành phần được giải phóng ở các thời điểm về cơ bản là khác nhau vào bệnh nhân nêu trên; và

- sử dụng lần lượt hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần này được bào chế cùng với nhau thành dạng liều dùng đơn, dạng này giải phóng các thành phần nêu trên theo cách có kiểm soát, nhờ đó chúng được giải phóng theo cách đồng thời, liên tục, và/hoặc trùng lặp ở các thời điểm giống và/hoặc khác nhau cho bệnh nhân nêu trên, trong đó mỗi phần có thể được sử dụng qua đường giống nhau hoặc khác nhau.

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ, các liều dùng có hiệu quả điều trị có thể thay đổi khi các dược chất được sử dụng khi điều trị kết hợp. Các phương pháp để xác định bằng thực nghiệm đối với liều dùng có hiệu quả điều trị của các dược chất và các chất khác để sử dụng trong chế độ điều trị kết hợp đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Ví dụ, sử dụng bằng cách dùng liều theo nhịp, nghĩa là cung cấp liều thấp hơn với tần suất nhiều hơn để làm giảm đến mức tối thiểu tác dụng phụ do độc tính, đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Việc điều trị kết hợp còn bao gồm việc điều trị theo định kỳ để bắt đầu và kết thúc ở các thời điểm khác nhau giúp cho việc kiểm soát trong lâm sàng của bệnh nhân. Đối với các liệu pháp kết hợp được mô tả ở đây, hiển nhiên là các liều dùng của hợp chất được sử dụng đồng thời sẽ thay đổi tùy theo loại đồng dược chất được sử dụng, dược chất cụ thể

được sử dụng, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được điều trị và yếu tố tương tự.

Ngoài ra, các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng kết hợp với các quy trình có thể tạo ra lợi ích bổ sung hoặc hiệp đồng cho đối tượng. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, các đối tượng được cho là tìm được lợi ích điều trị và/hoặc phòng bệnh trong các phương pháp được mô tả ở đây, trong đó được phẩm theo sáng chế và/hoặc tổ hợp với các phương pháp điều trị khác được kết hợp với việc thử nghiệm di truyền để xác định xem đối tượng có là thể mang gen đột biến đã được biết là có tương quan với một số bệnh hoặc tình trạng bệnh hay không.

Các hợp chất là chất ức chế CDK8/19 có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị đã mô tả trên đây ở dạng liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với phẫu thuật, hoặc liệu pháp xạ trị, hoặc liệu pháp được chất.

Liệu pháp được chất này có thể bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều chất kháng bệnh ung thư. Ví dụ về các chất kháng bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bất kỳ trong số các chất sau: các chất alkyl hóa, alkyl sulfonat, nitrosoure hoặc triazen; các chất chống chuyển hóa, hormon và chất đối kháng; các hợp chất platin; các chất kháng sinh kháng bệnh ung thư; các chất ức chế topoisomeraza.

Ví dụ về các chất chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tương tự axit folic (như methotrexate, trimetrexate, pemetrexed, pralatrexate, raltitrexed, canxi levofolinate) hoặc các chất tương tự pyrimidin (như cytarabine, tegafur, flouxil, capecitabine, floxuridine, azacitidine, enocitabine, carmofur, gemcitabine, sapacitabine, elacytarabine, doxifluridine), hoặc các chất tương tự purin (như mercaptopurine, thioguanine, pentostatin, fludarabine, cladribine, nelarabine, azathioprine, clofarabine), hoặc asparaginaza.

Ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mechlorethamine, cyclophosphamid, chlorambucil, melphalan, bendamustine, hexametylmelamine, thiotepa, busulfan, carmustine, lomustine, laromustine, semustine, streptozocin, dacarbazine, ifosfamide, improsulfan, mitobronitol, mitolactol, nimustine, ranimustine, temozolomide, treosulfan, carboquone, apaziquone, fotemustine, altretamine, glufosfamide, pipobroman, trofosfamide, uramustine, evofosfamide, VAL-083.

Ví dụ về các hormon và chất đối kháng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

prednisone, prednisolone, hydroxyprogesterone caproate, megestrol axetat, medroxyprogesterone axetat, diethylstilbestrol, estradiol, tamoxifen, testosterone propionat, fluoxymesterone, flutamide, leuprolide, abarelix, abiraterone, bicalutamide, buserelin, calusterone, chlorotrianisene, degarelix, dexamethasone, fluocortolone, fulvestrant, goserelin, histrelin, leuprorelin, mitotane, nafarelin, nandrolone, nilutamide, octreotide, raloxifene, thyrotropin alfa, toremifene, triptorelin, diethylstilbestrol; acolbifene, danazol, deslorelin, epitiostanol, orteronel, enzalutamide, aminoglutethimide, anastrozole, exemestane, fadrozole, letrozole, testolactone; formestane.

Ví dụ về các hợp chất platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, eptaplatin, miriplatine hydrat, lobaplatin, nedaplatin, picoplatin, satraplatin.

Ví dụ về các chất kháng sinh kháng khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, carubicin, valrubicin, zorubicin, aclarubicin, pirarubicin, nemorubicin, amrubicin, epirubicin, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, peplomycin, mitomycin C, zinostatin, streptozocin.

Ví dụ về các chất ức chế topoisomeraza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, irinotecan, topotecan, belotecan, teniposide, etoposide, voreloxin, amonafide.

Ví dụ về các chất kháng bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bất kỳ trong số các chất sau: các dược chất được định hướng vi ống, như taxan (ví dụ, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, tezetaxel), các hợp chất vinca alkaloit (ví dụ, vinorelbine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine); các chất ức chế sự truyền tín hiệu protein kinaza hoạt hóa tác nhân gây phân bào (ví dụ, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin hoặc LY294002); các chất ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus); các kháng thể (ví dụ, rituximab, trastuzumab, alemtuzumab, besilesomab, cetuximab, denosumab, ipilimumab, bevacizumab, pertuzumab, nivolumab, ofatumumab, panitumumab, tositumomab, katumaksomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, okaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, racotumomab, tabalumab, EDM-525797); các chất ức chế

kinaza (fostamatinib, entospletinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, vemurafenib, gefitinib, crizotinib, dasatinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, bosutinib, axitinib, afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, motesanib, neratinib, orantinib, ponatinib, radotinib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, apatinib, ibrutinib, acalabrutinib, cobimetinib, fedratinib, brivanib alaninate, cediranib, cabozantinib, icotinib, cipatinib, rigosertib, pimasertib, buparlisib, idelalisib, midostaurin, perifosine, XL-647); các chất nhạy với ánh sáng (ví dụ, talaporfin, temoporfin, porfimer natri); các xytokin (ví dụ, aldesleukin, interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, celmoleukin, tasonermin, intolokin-2 tái tổ hợp, oprelvekin, interferon beta-1a tái tổ hợp); các vacxin (ví dụ, picibanil, sipuleucel-T, vitespen, emepepimut-S, oncoVAX, rindopepimut, troVAX, MGN-1601, MGN-1703); bisanthrene, decitabine, mitoxantrone, procarbazine, trabectedin, amsacrine, brostallicin, miltefosine, romidepsin, plitidepsin, eribulin, ixabepilone, fosbretabulin, denileukin diftitox, ibritumomab tiuxetan, prednimustine, trastuzumab emtansine, estramustine, gemtuzumab ozogamicin, aflibercept, oportuzumab monatox, cintredekin besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicin, naptumomab estafenatox, vintafolide, brentuximab vedotin, bortezomib, ixazomib, carfilzomib, lenalidomide, thalidomide, pomalidomide, axit zoledronic, axit ibandronic, axit pamidronic, alitretinoin, tretinoin, peretinoin, bexarotene, tamibarotene, imiquimod, lentinan, mifamurtide, romurtide, pegaspargaza, pentostatin, endostatin, sizofiran, vismodegib, vorinostat, entinostat, panobinostat, celecoxib, cilengitide, ethanidazole, ganetespib, idronoksil, iniparib, lonidamine, nimorazole, procodazole, tasquinimod, telotristat, belinostat, thymalfasin, tirapazamine, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, gendicine, reolysin, retaspimycin, trebananib, virulizin.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của sáng chế trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm của sáng chế trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc cyclin CDK8/19 làm

trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị, là bệnh về khối u hoặc khối u huyết học.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất đã mô tả trên đây hoặc muối được dùng của nó, hoặc được phẩm của sáng chế trong việc điều trị bệnh về khối u hoặc khối u huyết học được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư kết-trực tràng, u melanin, u melanin di căn, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng di căn, bệnh ung thư dạ dày di căn, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh ung thư tụy ở đối tượng cần điều trị. Trong tất cả các phương án này, đối tượng có thể là người.

Các hợp chất theo sáng chế sẽ được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh đã nêu, nghĩa là với liều dùng và trong các khoảng thời gian cần thiết để đạt được kết quả mong muốn. Lượng có tác dụng điều trị có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, độ tuổi, giới tính và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, và bất kể các hợp chất được sử dụng dưới dạng chế độ điều trị một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chế độ điều trị bổ sung hay không.

Các chế độ dùng liều có thể được điều chỉnh để tạo ra sự đáp ứng mong muốn tối ưu. Ví dụ, một liều đơn có thể được sử dụng, nhiều liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều này có thể được giảm đi hoặc tăng lên tương ứng như được chỉ định theo mức độ nặng của trạng thái điều trị. Đặc biệt có lợi nếu bào chế được phẩm dùng qua đường miệng ở dạng liều dùng đơn vị để dễ sử dụng và tạo ra sự đồng đều về liều lượng. Khi được sử dụng ở đây, dạng đơn vị liều để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều dùng đơn vị cho các bệnh nhân/đối tượng cần điều trị; mỗi đơn vị chứa hợp chất có hoạt tính với lượng định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được dùng cần thiết.

Cần hiểu thêm rằng đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, các chế độ dùng liều cụ thể được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu riêng biệt và sự đánh giá chuyên môn của người cho sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng được phẩm này, và các khoảng liều dùng được nêu ở đây chỉ là ví dụ và không dự định làm giới hạn phạm vi hoặc tính thực tiễn của được phẩm được thể hiện. Ngoài ra, chế độ dùng liều với được phẩm theo sáng chế này có thể dựa trên nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm loại bệnh, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, mức độ nặng của tình trạng bệnh, đường sử dụng, và hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ dùng liều có thể thay đổi trong khoảng rộng, nhưng có thể được xác định theo cách thông

thường bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn. Ví dụ, các liều có thể được điều chỉnh dựa trên các thông số dược động học hoặc dược lực học, các thông số này có thể bao gồm các tác dụng trong lâm sàng như tác dụng gây độc và/hoặc các giá trị trong phòng thí nghiệm. Do đó, sáng chế bao gồm cả sự tăng liều ở bệnh nhân như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc xác định liều và chế độ dùng liều thích hợp là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ khi được cung cấp các nội dung được bộc lộ trong tài liệu này.

Nói chung, liều dùng hàng ngày tiêu chuẩn đối với người trưởng thành nằm trong khoảng từ 0,02mg đến 5000mg mỗi ngày hoặc từ khoảng 1mg đến khoảng 1500mg mỗi ngày.

Khi xuất hiện sự cải thiện tình trạng bệnh của bệnh nhân, liều duy trì được sử dụng. Sau đó, liều dùng hoặc tần suất sử dụng, hoặc cả hai thông số này, có thể được giảm đi, theo hàm số của các triệu chứng, đến mức độ mà khi đó sự cải thiện của bệnh hoặc rối loạn được duy trì. Các bệnh nhân có thể được yêu cầu điều trị theo định kỳ trong thời gian dài khi có sự tái phát bất kỳ của các triệu chứng.

Các khoảng đã nêu trên đây chỉ là gợi ý, do có số lượng lớn các biến số liên quan đến chế độ điều trị riêng biệt, và độ lệch đáng kể so với các giá trị được khuyến cáo này là phổ biến. Các liều dùng này có thể được thay đổi tùy theo nhiều biến số, không chỉ giới hạn ở hoạt tính của hợp chất được sử dụng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị, phương pháp sử dụng, các yêu cầu của đối tượng riêng biệt, mức độ nặng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh được điều trị, và sự đánh giá của bác sĩ.

Tất cả các tài liệu công bố, bằng độc quyền sáng chế, và đơn sáng chế đã viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp vào đây để tham khảo. Mặc dù sáng chế nêu trên đã được mô tả trong một số chi tiết để minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rõ sáng chế trên cơ sở các ý tưởng được bộc lộ trong sáng chế này rằng có thể tiến hành một số thay đổi và cải biến mà vẫn nằm trong phạm vi của các phương án kèm theo sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để hiểu rõ hơn sáng chế. Các ví dụ này được đưa

ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Các chữ viết tắt trong bản mô tả này, bao gồm cả các chữ viết tắt được thể hiện trong các sơ đồ minh họa và các ví dụ được mô tả dưới đây là đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một số chữ viết tắt có nghĩa như sau:

DMSO: dimetyl sulfoxit

BINAP: ($\pm$)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-dinaphtalen

EDC $\times$ HCl: *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimitt hydroclorua –

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol hydrat

DMF: *N,N*-dimetylformamit

Pd(PPh₃)₄: tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)

THF: tetrahydrofuran

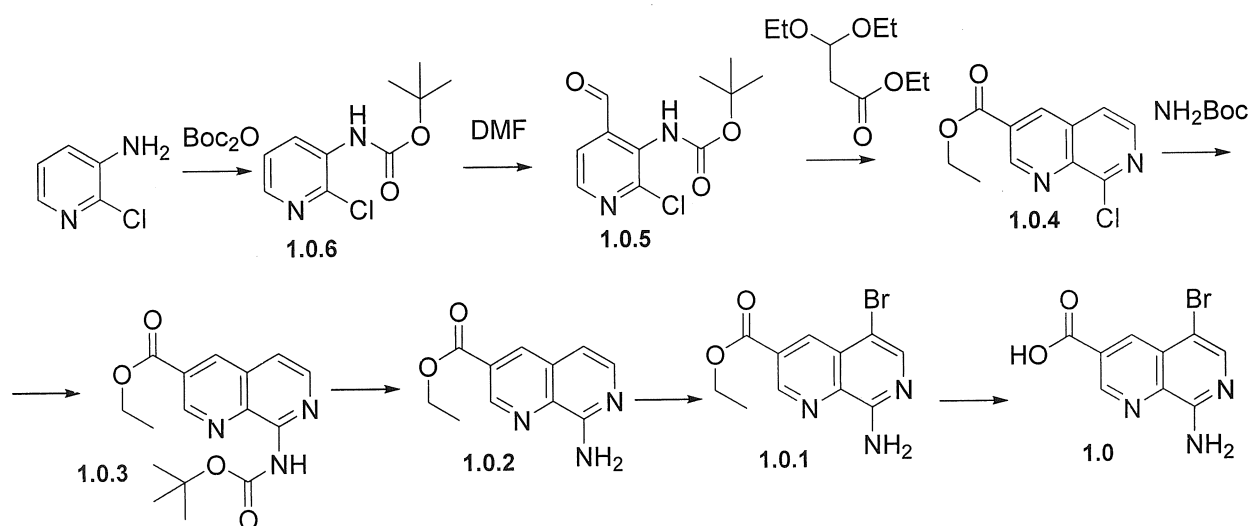
TMEDA: tetrametyletylenediamin

NaHMDS: natri bis(trimetylsilyl)amit

PddppfCl₂ $\times$ DCM: [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức chất với diclometan

DMAP: 4-dimetylaminopyridin

Ví dụ 1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức **1.0**



Bước 1. Dung dịch chứa hợp chất 3-amino-2-clopyridin (5,00g, 39mmol) trong 50ml THF được cho thêm nhỏ giọt vào 43ml dung dịch chứa NaHMDS 2M (86mmol) trong THF ở nhiệt độ -10°C trong dòng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, sau đó dung dịch chứa hợp chất di-*tert*-butyl dicacbonat (8,91g,

41mmol) trong 20ml THF được cho thêm nhỏ giọt với tốc độ sao cho nhiệt độ không vượt quá 8°C. Sau 30 phút, 150ml dung dịch HCl 1M trong nước và 50ml etyl axetat được thêm vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và cô trong chân không. Sản phẩm có công thức **1.0.6** được tách dưới dạng bột màu vàng nhạt bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng hexan-diclorometan-etylaxetat (theo tỷ lệ 8:2:0,5) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 8,10g (91%).

Bước 2. 4,33ml TMEDA (29mmol) được cho thêm trong dòng nitơ vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **1.0.6** (3,00g, 13mmol) trong 50ml THF, 11,5ml dung dịch butyl lithi 2,5M (29mmol) trong hexan được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và cho thêm nhỏ giọt. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ -70°C trong 40 phút và 20 phút ở nhiệt độ -20°C. Sau khi làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C, DMF (2,03ml, 26mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Sau khi duy trì hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ -20°C và 50ml dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước được thêm vào. 20ml nước và 50ml etyl axetat được cho thêm vào hỗn hợp tạo thành. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước và cô trong chân không. Sản phẩm có công thức **1.0.5** được tách ra dưới dạng dầu màu vàng bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng hexan-etyl axetat (theo tỷ lệ 8:2) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 2,86g (85%).

Bước 3. Hợp chất etyl 3,3-dietoxypropionat (1,14ml, 5,79mol) và axit trifloaxetic (3,54ml, 46mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **1.0.5** (1,00g, 3,86mol) trong 10ml clorofom, sau đó dung dịch này được đun sôi trong 30 phút. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, các dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Sau đó hỗn hợp này được đun sôi trong 5ml thionyl clorua trong 1 giờ. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng để độ pH = 9, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm có công thức **1.0.4** được tách ra dưới dạng bột màu vàng nhạt bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng hexan-etyl axetat (theo tỷ lệ 8:2) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 502mg (55%).

Bước 4. Hợp chất Cs₂CO₃ (5,97g, 18,1mol), BINAP (570mg, 0,10 đương lượng), paladi (II) axetat (103mg, 0,05 đương lượng), 1,2ml dung dịch *tert*-butyl carbamat 1M (13,6mol, 1,50 đương lượng) được cho thêm vào dung dịch chứa hợp

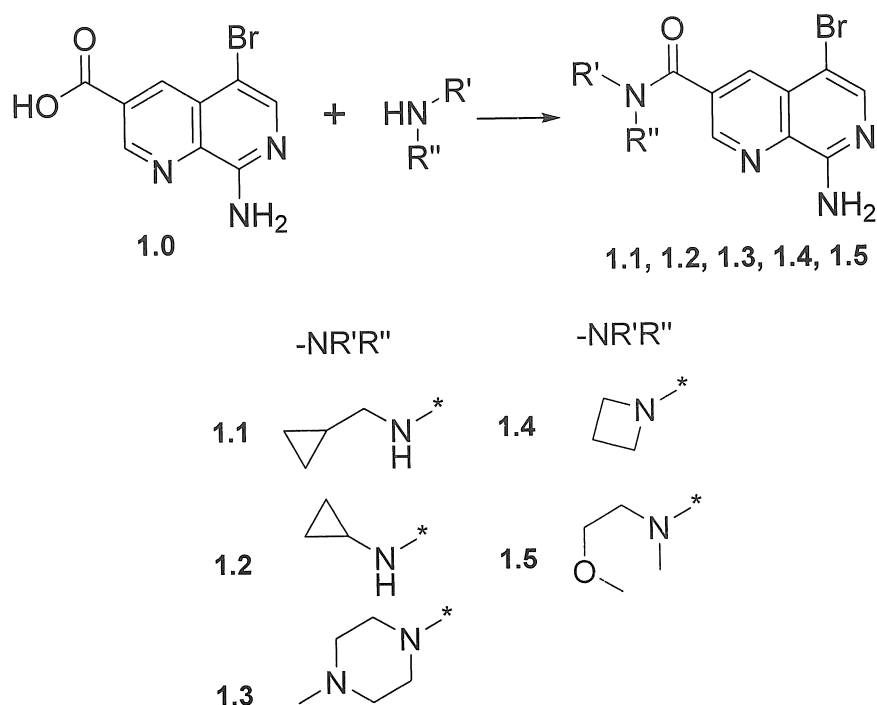
chất có công thức **1.0.4** (2,16g, 9,06mol) trong 30ml 1,4-dioxan, sau đó dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit. Các dung môi được chưng cất trong chân không, phần cặn được hòa tan trong diclometan, rửa bằng nước và cô trong chân không. Sản phẩm có công thức **1.0.3** được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng diclometan-ethylaxetat (theo tỷ lệ 96:4) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 2,73g (95%).

Bước 5: Hợp chất có công thức **1.0.3** (2,80g, 7,50mol) được hòa tan trong diclometan và 18ml dung dịch HCl trong 1,4-dioxan được thêm vào. Sau 2 giờ, các dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, dung dịch NaHCO₃ bão hòa được cho thêm vào phần cặn. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng hỗn hợp của hexan-ethylaxetat (theo tỷ lệ 1:1), thu được sản phẩm có công thức **1.0.2** dưới dạng bột màu trắng. Hiệu suất: 1,60g (98%).

Bước 6. Hợp chất *N*-bromosuccinimide (1,38g, 7,73mol) được cho thêm vào huyền phù chứa hợp chất có công thức **1.0.2** (1,60g, 7,37mol) trong 15ml DMF, sau đó dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 100ml nước và 5ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa được cho thêm vào dung dịch tạo thành. Chất kết tủa là sản phẩm có công thức **1.0.1** được lọc. Hiệu suất: 1,95g (89%).

Bước 7. Dung dịch chứa hợp chất LiOH·H₂O (156mg, 3,68 mmol, 1,1 đương lượng) trong 7ml nước được cho thêm vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **1.0.1** (1,00g, 3,34mmol, 1,00 đương lượng) trong 7ml THF. Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, THF được chưng cất dưới áp suất giảm, độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến 4 bằng dung dịch HCl 1M, chất kết tủa màu nâu là sản phẩm có công thức **1.0** được lọc, rửa bằng nước và làm khô bằng nhiệt và dưới áp suất giảm. Hiệu suất: 870mg (97%).

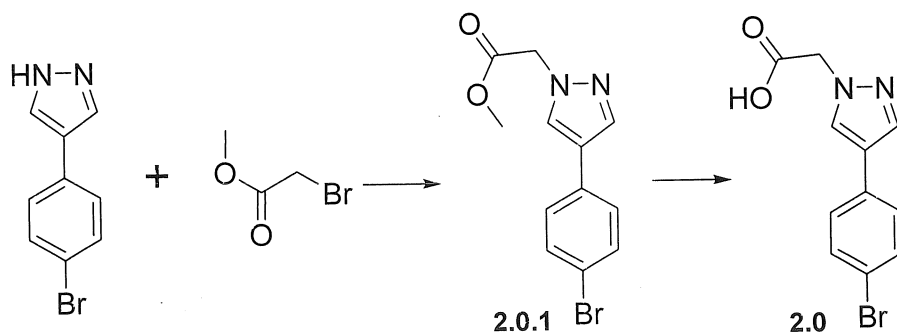
Ví dụ 2. Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức **1.1**, **1.2**, **1.3**, **1.4**, **1.5**



Cho thêm từng phần hợp chất EDC×HCl (212mg, 1,11mmol) trong khi làm lạnh trong bể nước đá vào huyền phù chứa hợp chất có công thức **1.0** (200mg, 0,739mmol), xyclopropanmetylamin (128μl, 1,48mmol), HOBT (170mg, 1,11mmol) và trietylamin (206μl, 1,48mmol) trong 3ml DMF. Sau 15 giờ, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Sản phẩm có công thức **1.1** được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng hexan-diclorometan-metanol (theo tỷ lệ 5:4:1) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 178mg (75%).

Các hợp chất có công thức **1.2**, **1.3**, **1.4** và **1.5** được điều chế theo cách tương tự từ các hợp chất ban đầu tương ứng.

Ví dụ 3. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức **2.0**

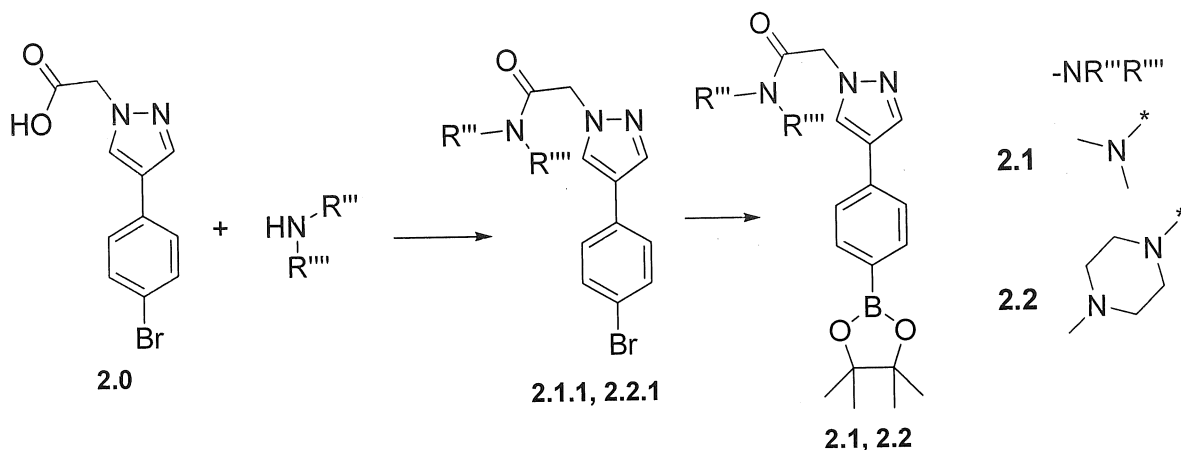


Bước 1. Hợp chất 4-(4-bromophenyl)pyrazol (500mg, 2,23mmol) và methyl 2-bromoacetat (340mg, 2,23mmol) được trộn lẫn trong axeton khô và được loại khí. Sau

đó, K_2CO_3 khan đã nghiền được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được đun sôi trong khi khuấy trong 8 giờ. Khối chất phản ứng được lọc, cho đi qua silicagel, cô trong chân không và được tái kết tinh ra khỏi hỗn hợp hexan-diclorometan (theo tỷ lệ 1:1), thu được sản phẩm có công thức **2.0.1** dưới dạng bột màu vàng. Hiệu suất: 480mg (73%).

Bước 2. Ete có công thức **2.0.1** (1,07g, 3,63mmol) và $LiOH \times H_2O$ (225mg, 5,37mmol) trong hỗn hợp của THF-nước được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng metyl *tert*-butyl ete, lớp nước được axit hóa đến độ pH = 1,5, chất kết tủa màu trắng là sản phẩm có công thức **2.0** được lọc và làm khô trong không khí. Hiệu suất: 720mg (80%).

Ví dụ 4. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức **2.1** và **2.2**



Bước 1. Hỗn hợp của axit có công thức **2.0** (720mg, 2,56mmol), dimetylamin hydroclorua (250mg, 3,07mmol), $EDC \times HCl$ (589mg, 3,07mmol), DMAP (78mg, 0,64mmol) và trietylamin (357 μ l, 2,56mmol) trong diclorometan trong môi trường nitơ được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sản phẩm có công thức **2.1.1** dưới dạng bột màu trắng được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng hỗn hợp của diclorometan-metanol (theo tỷ lệ 9:1) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 420mg (53%).

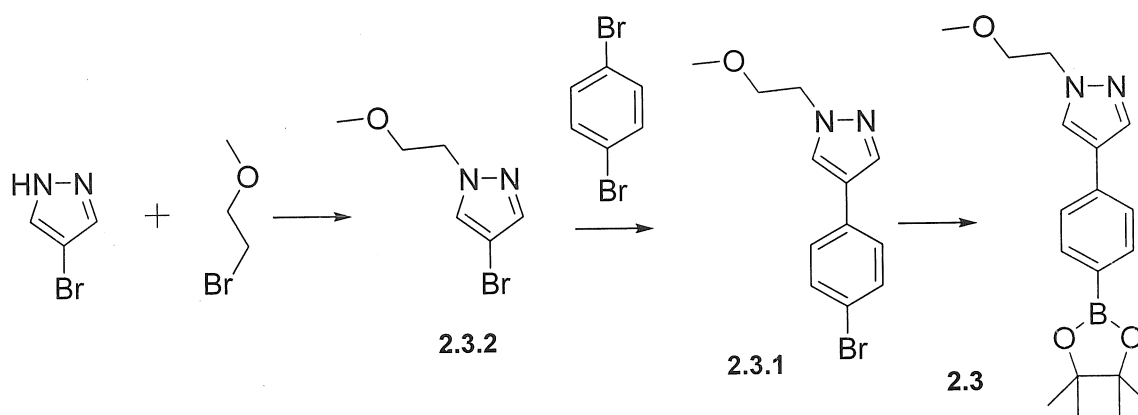
Hợp chất có công thức **2.2.1** được điều chế theo cách tương tự từ các hợp chất ban đầu tương ứng.

Bước 2. Hỗn hợp của hợp chất có công thức **2.1.1** (680mg, 2,19mmol), bis-pinacol-diboran (690mg, 2,64mmol) và kali axetat khan (650mg, 6,59mmol) trong 10ml 1,4-dioxan được loại khí bằng nitơ trong 15 phút. Sau đó, $PddppfCl_2 \times DCM$

(90mg, 0,01mmol) được cho thêm vào hỗn hợp, hỗn hợp này được đun sôi trong khi khuấy trong môi trường nitơ trong 12 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và cô trong chân không. Hỗn hợp này được rửa bằng nước, tiến hành chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm có công thức **2.1** được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng hỗn hợp của etyl axetat-metanol (theo tỷ lệ 9:1). Hiệu suất: 350mg (45%).

Hợp chất có công thức **2.2** được điều chế theo cách tương tự từ các hợp chất ban đầu tương ứng.

Ví dụ 5. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức **2.3**



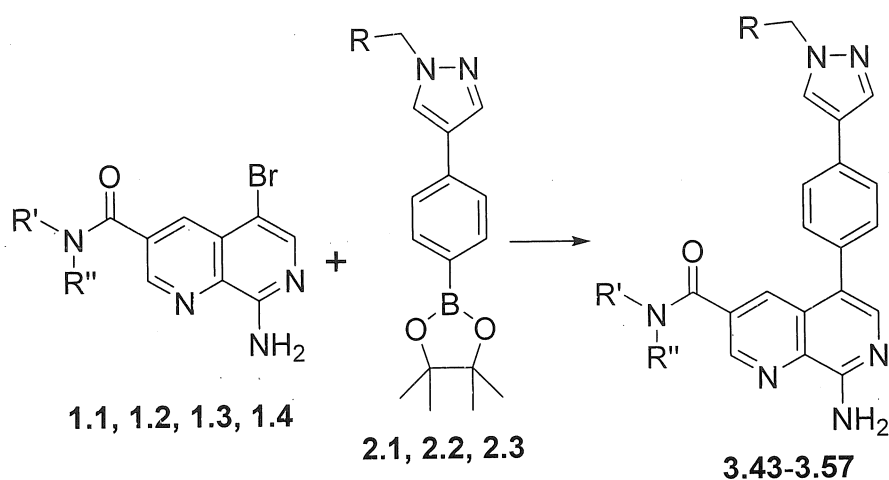
Bước 1. Hợp chất 3-bromo-1H-pyrazol (5,00g, 33,7mmol) được hòa tan trong 25ml etanol, 1-bromo-2-metoxyetan (4,71ml, 50,5mmol) và KOH (2,86g 50,5mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được đun sôi trong khi khuấy trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, xử lý bằng nước, và sản phẩm có công thức **2.3.2** dưới dạng dầu màu vàng được tách ra bằng cách chiết. Hiệu suất 6,23g (90%).

Bước 2. Nitơ được cho đi qua hỗn hợp của bromopyrazol có công thức **2.3.2** (6,19g, 29,9mmol), bis-pinacoldiboran (9,11g, 35,8mmol) và kali axetat khan (8,80g, 89,7mmol) trong 50ml 1,4-dioxan trong 15 phút. Sau đó, PddppfCl₂×DCM (1,26mg, 1,49mmol) được cho thêm vào hỗn hợp, hỗn hợp này được đun sôi trong khi khuấy trong môi trường nitơ trong 5 giờ. Tiếp đó, 1,4-dibromobenzen (14,1g, 59,8mmol), dung dịch chứa hợp chất Cs₂CO₃ (19,5g, 59,8mmol) trong 50ml nước được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ trong 15 phút. Pd(PPh₃)₄ (1,73g, 15,9mmol) được cho thêm vào khối chất phản ứng, khối chất này được đun sôi trong khi khuấy trong môi trường nitơ trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua

xelit, cô dưới áp suất giảm, xử lý bằng nước, chiết bằng etyl axetat, và hợp chất bromophenylpyrazol có công thức 2.3.1 được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng hexan-etyl axetat (theo tỷ lệ 1:1) làm dung môi rửa giải. Hiệu suất: 3,11g (38%).

Bước 3. Hợp chất có công thức 2.3 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất có công thức 2.1 (ví dụ 4, bước 2).

Ví dụ 5. Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức 3.43, 3.44, 3.45, 3.46, 3.47, 3.48, 3.49, 3.50, 3.51, 3.52, 3.53, 3.54, 3.55, 3.56, 3.57

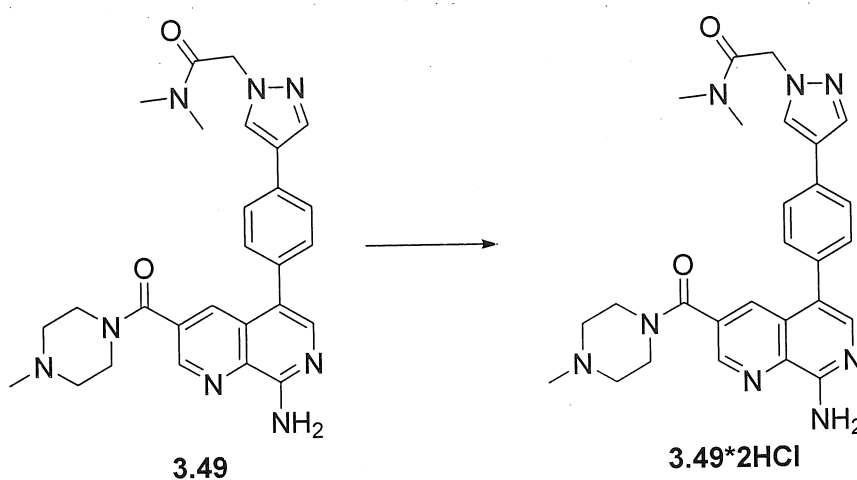


$\begin{array}{c} \text{R} \\ \hline \text{-NR'R''} \end{array}$			
	3.43	3.44	3.45
	3.46	3.47	3.48
	3.49	3.50	3.51
	3.52	3.53	3.54
	3.55	3.56	3.57

Dung dịch chứa hợp chất có công thức **1.1** (200mg, 0,623mmol), hợp chất có công thức **2.1** (355mg, 0,74mmol) và NaHCO_3 (157mg, 1,87mmol) trong hỗn hợp chứa 10ml 1,4-dioxan và 5ml nước được loại khí bằng dòng nitơ, sau đó $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (72mg, 0,1 đương lượng) được thêm vào. Khối chất phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 5 giờ, sau đó các hợp chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng nước và cô trong chân không. Sản phẩm được tách ra bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng diclometan-etylaxetat-metanol (theo tỷ lệ 4:6:1) làm dung môi rửa giải. Hợp chất có công thức **3.43** được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký điều chế. Hiệu suất: 150mg (51%).

Các hợp chất có công thức **3.44**, **3.45**, **3.46**, **3.47**, **3.48**, **3.49**, **3.50**, **3.51**, **3.52**, **3.53**, **3.54**, **3.55**, **3.56** và **3.57** được điều chế theo cách tương tự.

Ví dụ 6. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức **3.49** $\times 2\text{HCl}$



Dung dịch HCl 0,4M trong diethyl ete (188 μl , 0,075mmol, 2,5 đương lượng) được cho thêm nhỏ giọt trong dòng nitơ vào dung dịch chứa hợp chất có công thức **3.49** (15mg, 0,030mmol) trong hỗn hợp của diclometan-metanol (theo tỷ lệ 10:1). Các thành phần dễ bay hơi được chưng cất dưới áp suất giảm, chất rắn tạo thành được nghiền với diethyl ete. Chất kết tủa màu vàng được lọc, rửa hai lần bằng ete, làm khô trong chân không. Hiệu suất: 16mg (100%).

Ví dụ 7. Phân tích các hợp chất điều chế được

Độ tinh khiết và cấu trúc của các hợp chất điều chế được khẳng định bằng phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân nguyên

tử hydro ^1H NMR (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc tính lý hóa học của các hợp chất thử nghiệm

Hợp chất số	ESI-MS. $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , MD
3.43	470,2	9,19 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,99 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,16 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,18 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,12–0,96 (m, 1H), 0,49–0,38 (m, 2H), 0,31–0,14 (m, 2H).
3.44	263,2 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$, 525,3	9,19 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 9,08–8,94 (m, 1H), 8,55 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 7,73 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,49 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,16 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,56–3,42 (m, 4H), 3,18 (t, $J = 6,1\text{Hz}$, 2H), 2,43–2,26 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,11–1,00 (m, 1H), 0,50–0,38 (m, 2H), 0,29–0,17 (m, 2H).
3.45	443,2	9,19 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,99 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 8,54 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,48 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,31 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 1,12–0,97 (m, 1H), 0,48–0,40 (m, 2H), 0,29–0,17 (m, 2H).
3.46	456,2	9,14 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,87 (d, $J = 3,9\text{Hz}$, 1H), 8,52 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,21–8,07 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 7,73 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,48 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,16 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,94–2,83 (m, 4H), 0,77–0,68 (m, 2H), 0,63–0,54 (m, 2H).

3.47	256,2 [M+2H] ²⁺ /2, 511,2	9,14 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,88 (d, $J = 4,0\text{Hz}$, 1H), 8,52 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,48 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,55–3,47 (m, 4H), 2,90–2,84 (m, 1H), 2,39–2,27 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 0,75–0,69 (m, 2H), 0,62–0,56 (m, 2H).
3.48	429,2	9,14 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,87 (d, $J = 3,9\text{Hz}$, 1H), 8,51 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,47 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,31 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,88–2,85 (m, 1H), 0,76–0,68 (m, 2H), 0,65–0,56 (m, 2H).
3.49	250,2 [M+2H] ²⁺ /2, 499,3	8,83 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,95 (d, $J = 3,2\text{Hz}$, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,74–3,51 (m, 2H), 3,51–3,30 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,41–2,20 (m, 4H), 2,19 (s, 3H).
3.49×2HCl	250,2 [M+2H] ²⁺ /2, 499,3	11,42 (br s, 1H), 9,10 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,27 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,61–4,45 (m, 1H), 3,82–3,22 (m, 8H), 3,20–2,99 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).
3.50	185,5 [M+3H] ³⁺ /3, 277,8 [M+2H] ²⁺ /2, 554,3	8,83 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,14 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,70–3,35 (m, 8H), 2,41–2,24 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

3.51	236,6 [M+2H] ²⁺ /2, 472,1	8,83 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,30 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,74 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,71–3,58 (m, 2H), 3,46–3,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,42–2,30 (m, 2H), 2,30–2,18 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).
3.52	456,2	9,00 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,47 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,23 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,32 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 4,08 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,35–2,25 (m, 2H).
3.53	256,2 [M+2H] ²⁺ /2, 511,2	8,99 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 8,28 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,47 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,16 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 4,08 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 3,59–3,42 (m, 4H), 2,41–2,25 (m, 6H), 2,22 (s, 3H).
3.54	429,1	8,99 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,28 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,37–4,27 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,33–2,25 (m, 2H).
3.55	488,3	8,87–8,77 (m, 1H), 8,17–8,06 (m, 2H), 7,97–7,91 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,49–7,42 (m, 2H), 7,13 (br s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,68–3,54 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29–3,26 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,07–3,03 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).
3.56	272,3 [M+2H] ²⁺ /2, 543,3	8,85–8,76 (m, 1H), 8,20–8,08 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 7,48–7,41 (m, 2H), 7,14 (br s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,67–3,56 (m, 1H), 3,56–3,45 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,30–3,24 (m, 1H), 3,10–3,02 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,40–2,26 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

3.57	461,3	8,85–8,76 (m, 1H), 8,22 (s, 1H) 8,15–8,06 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 7,49–7,40 (m, 2H), 7,13 (br s, 2H), 4,30 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,74 (t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 3,67–3,53 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29–3,26 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,09–3,03 (m, 2H), 2,99 (s, 3H).
------	-------	--

Ví dụ 8. Xác định tính ổn định của hợp chất trong huyết tương của người

Để đánh giá tính ổn định của hợp chất trong huyết tương, các tác giả sáng chế sử dụng huyết tương hỗn hợp của người được lấy từ mười người cho khỏe mạnh. Dung dịch thử nghiệm ban đầu (10mM trong DMSO) được pha loãng bằng huyết tương hỗn hợp đến nồng độ bằng 10 μM (dung dịch thử nghiệm). Dung dịch thử nghiệm này được ủ trong bộ ổn định nhiệt khô dạng khối trong 4 giờ ở nhiệt độ 37°C. Phương pháp HPLC với hệ thống sắc ký lỏng Agilent 1200 (Agilent, Mỹ) được sử dụng để xác định diện tích đỉnh của các hợp chất trong mẫu thử nghiệm, các diện tích đỉnh này tương ứng với thời gian thử nghiệm ban đầu (trước khi ủ) và thời gian thử nghiệm cuối (sau khi ủ trong bộ ổn định nhiệt khô dạng khối trong 4 giờ ở nhiệt độ 37°C), các protein được kết tủa sơ bộ bằng axetonitril. Tiến hành phân tích sắc ký theo chế độ rửa giải gradien với tốc độ dòng bằng 1 ml/phút. Lượng cơ chất tính theo tỷ lệ % trong mẫu sau khi làm ổn định nhiệt được xác định.

Tính ổn định của các hợp chất được đánh giá. Các hợp chất được mô tả ở đây có tính ổn định hóa học ít nhất bằng 90%, nghĩa là chúng ổn định về mặt hóa học trong huyết tương của người (Bảng 2).

Bảng 2. Kết quả xác định tính ổn định hóa học của các hợp chất trong huyết tương của người. Các kết quả được thể hiện theo giá trị tính ổn định trung bình của các hợp chất (tỷ lệ %) thu được trong một số thử nghiệm.

Hợp chất số	Tính ổn định hóa học trong huyết tương của người
	4 giờ, %
3.43	100,0
3.44	100,0
3.45	91,2

3.46	96,5
3.47	96,5
3.48	98,4
3.49	100,0
3.51	100,0
3.52	100,0
3.53	100,0
3.54	94,6

Ví dụ 9. Xác định tính ổn định với enzym

Việc xác định tính ổn định với enzym của hợp chất theo sáng chế cho phép xác định tính ổn định của chúng đối với tác dụng của các enzym biến đổi sinh học pha I.

Tỷ lệ phân hủy hợp chất do enzym được phát hiện bằng cách ủ hỗn hợp phản ứng trong bộ ổn định nhiệt khô dạng khối ở nhiệt độ 37°C; hỗn hợp phản ứng này chứa vi thể gan hỗn hợp của người 0,5 mg/ml (XenoTech, Mỹ, cat# H6010), nồng độ hợp chất 10µM, β-nicotinamit adenin dinucleotit 2mM (Carbosynth, Vương Quốc Anh, cat#NN10871) và magie clorua 4mM trong dung dịch đệm natri phosphat 0,1M (độ pH=7,4). Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axetonitril (100µl axetonitril/100µl hỗn hợp phản ứng). Sau khi tôi, các mẫu được ly tâm ở tốc độ 10000 vòng/phút trong 10 phút. Dịch nổi bề mặt được thử nghiệm bằng kỹ thuật sắc ký bằng cách sử dụng thiết bị Agilent 1200 (Agilent, Mỹ). Tiến hành phân tích sắc ký theo chế độ rửa giải gradien với tốc độ dòng bằng 1 ml/phút. Tiến hành vẽ đồ thị logarit diện tích đỉnh của chất theo hàm số của thời gian. Hệ số phụ thuộc của đường thẳng tương ứng với hằng số tốc độ thanh thải K mà nhờ đó thời gian bán hủy $t_{1/2}$ và tốc độ thoái biến CL_{int} của được chất được tính toán:

Hằng số tốc độ thanh thải (k) = (-gradien)

$$\text{Thời gian bán hủy } (t_{1/2}) \text{ (phút)} = \frac{0,693}{k}$$

$$V (\mu\text{l}/\text{mg}) = \frac{\text{thể tích hỗn hợp ủ } (\mu\text{l})}{\text{lượng protein trong hỗn hợp ủ } (\text{mg})}$$

$$\text{Tỷ lệ thanh thải nội tại } (CL_{\text{int}}) (\mu\text{l}/\text{phút}/\text{mg protein}) = \frac{V \times 0,693}{t_{1/2}}$$

Dựa vào các số liệu thu được, xác định được tính ổn định với enzyme của hợp chất thử nghiệm trong vi thể gan của người. Các hợp chất theo sáng chế có đủ tính ổn định đối với tác dụng của các enzyme biến đổi sinh học pha I và tốc độ thoái biến do enzyme CL_{int} nhỏ hơn $47 \mu\text{l}/\text{phút}/\text{mg}$. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Việc xác định tính ổn định với enzyme của các hợp chất theo sáng chế cho phép đánh giá tính ổn định của chúng đối với tác dụng của các enzyme biến đổi sinh học pha II.

Tỷ lệ thoái biến do enzyme được xác định bằng cách ủ hỗn hợp phản ứng trong bộ ổn định nhiệt khô dạng khối ở nhiệt độ 37°C , hỗn hợp phản ứng này chứa các phân đoạn S9 từ gan của người hỗn hợp $0,5 \text{ mg/ml}$ (XenoTech, Mỹ, cat#H0610), nồng độ hợp chất $10 \mu\text{M}$, β -nicotinamid adenin dinucleotit 2 mM (Carbosynth, Vương Quốc Anh, cat#NN10871) và magie clorua 4 mM trong dung dịch đệm natri-phosphat $0,1 \text{ M}$, độ pH=7,4. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axetonitril ($100 \mu\text{l}$ axetonitril/ $100 \mu\text{l}$ hỗn hợp phản ứng). Sau khi tôi, các mẫu được ly tâm ở tốc độ 10000 vòng/phút trong 10 phút. Dịch nổi bề mặt được thử nghiệm bằng kỹ thuật sắc ký bằng cách sử dụng thiết bị Agilent 1200 (Agilent, Mỹ). Tiến hành phân tích sắc ký theo chế độ rửa giải gradien với tốc độ dòng bằng $1 \text{ ml}/\text{phút}$. Vẽ đồ thị logari của diện tích đỉnh của hợp chất dưới dạng hàm số theo thời gian. Hệ số phụ thuộc của đường thẳng tương ứng với hằng số tốc độ thanh thải K mà nhờ đó thời gian bán hủy $t_{1/2}$ và tỷ lệ thoái biến CL_{int} được tính toán:

$$\text{Hằng số tốc độ thanh thải } (k) = (-\text{gradien})$$

$$\text{Thời gian bán hủy } (t_{1/2}) (\text{phút}) = \frac{0,693}{k}$$

$$V (\mu\text{l}/\text{mg}) = \frac{\text{thể tích hỗn hợp ủ } (\mu\text{l})}{\text{lượng protein trong hỗn hợp ủ (mg)}}$$

$$\text{Tỷ lệ thanh thải nội tại } (CL_{\text{int}}) (\mu\text{l}/\text{phút}/\text{mg protein}) = \frac{V \times 0,693}{t_{1/2}}$$

Dựa vào số liệu thu được, tính ổn định với enzyme của các hợp chất thử nghiệm trong phân đoạn S9 từ gan của người được xác định. Các hợp chất này có đủ tính ổn định trong vi thể và tỷ lệ thoái biến do enzyme CL_{int} là nhỏ hơn 24 $\mu\text{l}/\text{phút}/\text{mg}$. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả xác định tính ổn định với enzyme của các hợp chất. Các kết quả này được thể hiện theo giá trị tính ổn định trung bình của các hợp chất (CL_{int} , $\mu\text{l}/\text{phút}/\text{mg}$) thu được trong một số thử nghiệm

Hợp chất số	Tính ổn định với enzyme	
	Phân đoạn S9 từ gan	Vi thể gan của người
	CL_{int} , $\mu\text{l}/\text{phút}/\text{mg}$	
3.45	1,1	39,6
3.46	0,5	2,6
3.47	1,5	5,6
3.48	2,5	18,0
3.49	1,4	7,0
3.52	2,4	7,0
3.53	7,1	7,8

Ví dụ 10. Đánh giá tính thấm qua đơn lớp tế bào Caco-2 của các hợp chất

Việc đánh giá tính thấm qua đơn lớp tế bào Caco-2 cho phép đánh giá khả năng thấm qua màng sinh học của các chất bằng cả sự vận chuyển chủ động và bị động.

Các tế bào biểu mô ruột Caco-2 được cho phát triển trên lớp đệm của bộ lọc (cỡ 0,4 μm , BD Falcon với mật độ cao) trong 21 ngày; sau đó, kiểm tra tính toàn vẹn của đơn lớp bằng cách sử dụng thuốc nhuộm Lucifer Yellow (Sigma-Aldrich, Mỹ)

theo quy trình tiêu chuẩn. Khi vận chuyển từ A→B (sự vận chuyển từ "khoang ruột" đến "dòng máu"), các dung dịch chứa chất thử nghiệm trong chất đệm, độ pH = 6,5 (HBSS, HEPES 10mM, glucoza 15mM) ở nồng độ 10 μ M được cho vào khoang phía trên; trong khi khoang phía dưới được nạp đầy chất đệm, độ pH = 7,4 (HBSS, HEPES 10mM, glucoza 15mM, BSA 1%). Khi vận chuyển từ B→A (sự vận chuyển từ "dòng máu" đến "khoang ruột"), khoang phía trên được nạp đầy chất đệm, độ pH = 6,5, trong khi các dung dịch chứa chất thử nghiệm trong chất đệm, độ pH = 7,4, ở nồng độ 10 μ M được cho vào khoang phía dưới. Chất có tính thấm ở mức cao propranolol được sử dụng làm đối chứng.

Sau khi ủ 2 giờ ở nhiệt độ 37°C trong môi trường chứa CO₂ 5%, lượng các chất thử nghiệm trong khoang phía trên và khoang phía dưới được xác định bằng phương pháp HPLC bằng cách sử dụng hệ thống HPLC Agilent 1200 (Agilent, Mỹ), các protein được làm kết tủa sơ bộ bằng axetonitril. Tiến hành phân tích sắc ký theo chế độ rửa giải gradien với tốc độ dòng bằng 1 ml/phút. Diện tích đỉnh tương ứng với các hợp chất được phát hiện trên sắc phổ. Dựa vào diện tích đỉnh của hợp chất trong tiêu chuẩn hiệu chỉnh, nồng độ của hợp chất trong dung dịch ban đầu và trong các mẫu từ các lỗ của khoang phía trên và các lỗ của khoang phía dưới được xác định.

Hệ số tính thấm qua tế bào P_{app} được tính toán theo công thức:

$$P_{app} = (C_{a(t)} * V_a) / (C_{d(0)} * t * \text{diện tích, trong đó}$$

P_{app} là hằng số tính thấm qua hữu hiệu, m/s

V là thể tích dung dịch (trong thử nghiệm vận chuyển A→B là 0,8ml, trong thử nghiệm vận chuyển B→A là 0,2 ml), ml

Diện tích là diện tích bề mặt màng (0,33cm²), cm²

t là thời gian ủ (7200 giây), giây

$C_{d(0)}$ là nồng độ dung dịch ban đầu, μ M

$C_{a(t)}$ là nồng độ dung dịch sau 2 giờ (trong thử nghiệm vận chuyển A→B, là nồng độ trong mẫu từ lỗ của khoang phía dưới; trong thử nghiệm vận chuyển B→A, là nồng độ trong mẫu từ lỗ của khoang phía trên), μ M

Hệ số chảy thoát cho thấy khả năng loại bỏ chất của tế bào ra khỏi dòng máu. Giá trị này được tính toán bằng cách sử dụng công thức:

$$\text{Hệ số chảy thoát} = P_{app\ B-A} / P_{app\ A-B}, \text{ trong đó}$$

$P_{app\ A-B}$ — giá trị tính thẩm khi thử nghiệm vận chuyển xuôi $A \rightarrow B$

$P_{app\ B-A}$ — giá trị tính thẩm khi thử nghiệm vận chuyển ngược $B \rightarrow A$

Các hợp chất của sáng chế có tỷ lệ vận chuyển xuôi cao, hệ số chảy thoát không lớn hơn 2. Dựa vào kết quả này, có thể thấy rằng chất vận chuyển Pgp không làm giới hạn độ sinh khả dụng của chất. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả xác định tính thẩm qua đơn lớp tế bào Caco-2. Các kết quả được thể hiện theo giá trị trung bình của sự vận chuyển xuôi ($A \rightarrow B$, $P_{app}\ 10^{-6}\text{ cm/s}$) và hệ số chảy thoát của các hợp chất thu được trong một số thử nghiệm

Hợp chất số	A $\rightarrow$ B	Hệ số chảy thoát
	$P_{app}\ 10^{-6}\text{ cm/s}$	
3.43	15,68	1,89
3.45	34,48	0,37
3.48	36,19	0,64
3.51	26,23	1,88
3.52	18,74	1,66
3.54	42,78	0,55

Ví dụ 11. Ải lực của các hợp chất với phức chất protein CDK8-xyclin C tái tổ hợp *in vitro*

Khả năng gắn kết với protein CDK8 của các hợp chất theo sáng chế được phát hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm LanthaScreen (ThermoFisher). Các tác giả sáng chế phát hiện tỷ lệ tín hiệu FRET với lượng phối tử được đánh dấu huỳnh quang đã gắn kết với CDK8 (chất đánh dấu 236) cạnh tranh với chất ức chế về vị trí gắn kết ATP. Các tác giả sáng chế đã tiến hành xác định trong 15 μ l thể tích hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng đĩa có 384 lỗ (Corning, #CLS4513). Enzym CDK8/xyclin C (ThermoFisher, #PR7261B) được trộn với các kháng thể kháng His-đuôi biotin (ThermoFisher, #PV6090), Streptavidin-Eu (ThermoFisher, #PV6025), hỗn hợp tạo thành được cho vào các lỗ của đĩa (5 μ l/lỗ). Nồng độ cuối của các chất là như sau: CDK8/xyclin C – 5nM, Streptavidin-Eu – 3nM, kháng thể kháng His-đuôi biotin – 3nM. Staurosporine (S4400, Sigma) được sử dụng làm chất ức chế tham chiếu, và dung dịch dimethyl sulfoxit (DMSO) 0,1% trong chất đệm phản ứng được sử dụng làm

mẫu trắng, dung dịch đệm phản ứng chứa HEPES 250mM (độ pH = 7,5), $MgCl_2$ 50mM, EGTA 5mM, và Brij-35 0,05%.

Các chất ức chế và chất đối chứng đã nêu được cho vào các lỗ tương ứng (5 μ l/lỗ). Đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau khi ủ, dung dịch chất đánh dấu Alexa Fluor-647 (chất đánh dấu kinaza 236, ThermoFisher, #PV5592)) được cho thêm vào các lỗ với lượng 5 μ l/lỗ. Nồng độ cuối của chất đánh dấu là 10nM. Chất đệm phản ứng, thay cho dung dịch chất đánh dấu, được sử dụng làm đối chứng âm. Đĩa này được ủ trong 40 phút ở nhiệt độ 25°C, sau đó tín hiệu TR-FRET được xác định theo hướng dẫn của nhà sản xuất trên đầu đọc đĩa SPARK20 (Tecan, Thụy Sĩ), và giá trị này được chuyển đổi thành lượng chất đánh dấu đã gắn kết với kinaza. Các giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm SparkControl Magellan 1.2 (Tecan, Thụy Sĩ) để tính gần đúng các điểm thử nghiệm bằng mô hình logistic bốn thông số với sự tối ưu hóa bằng thuật toán Levenberg-Marquardt (Bảng 5).

Bảng 5. Kết quả thử nghiệm mức độ gắn kết sinh học của hợp chất với protein CDK8/xyclin C. Các số liệu được thể hiện dưới dạng giá trị IC_{50} trung bình thu được trong một số thử nghiệm

Hợp chất số	CDK8/xyclin C
	IC_{50} (nM)
3.43	0,88
3.44	1,40
3.45	1,63
3.46	1,11
3.47	1,10
3.48	1,10
3.49	1,85
3.49×2HCl	1,64
3.50	2,03
3.51	1,44
3.52	0,96
3.53	1,01
3.54	1,27

3.55	1,24
3.56	1,07
3.57	2,27

Ví dụ 12. Hoạt tính chống tăng sinh đối với các dòng tế bào miễn cảm với CDK8 *in vitro*

Hoạt tính chống tăng sinh của các chất ức chế CDK8 theo sáng chế được xác định trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với môi trường nuôi cấy tế bào liên tục MV4-11 (*bệnh bạch cầu đơn nhân tủy hai phenotyp*, ATCC® CRL-9591™), KG-1 (*bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính*, ATCC® CCL-246™) bằng cách sử dụng thuốc nhuộm sự sống AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100). Các tế bào được cho sinh trưởng trong môi trường RPMI-1640 (PanEco, #C330p) có bổ sung FBS 10% (Gibco, #16140-071); được rửa và tái tạo hỗn dịch trong môi trường nuôi cấy với FBS 10% (Gibco, #16140-071) trong các đĩa nuôi cấy có 96 lỗ (Corning, #3599) với mật độ $\approx 10 \times 10^3$ tế bào trong 100µm môi trường/lỗ. Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và pha loãng bằng môi trường có FBS 10% (Gibco, #16140-071) để nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 0 đến 100µM. Sau đó, các hợp chất đã pha loãng với nồng độ 50µM được cho vào mỗi lỗ (nồng độ DMSO cuối nhỏ hơn 1%) và ủ trong môi trường CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C trong 120 giờ. Sau khi ủ, 15µl chất phản ứng AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100) được cho thêm vào mỗi lỗ, các chất trong đĩa được trộn lẫn trong thiết bị lắc theo quỹ đạo (Biosan, Latvia) và ủ tiếp trong thời gian từ 3 đến 5 giờ ở nhiệt độ 37°C trong môi trường CO₂ 5%. Số lượng tế bào còn sống được đánh giá bằng cách sử dụng phổ quang kế vi đĩa (Tecan Infinite M200Pro, Thụy Sĩ) để xác định tín hiệu phát huỳnh quang ở chiều dài bước sóng kích thích (λ_{Ex}) bằng 540nm và chiều dài bước sóng phát xạ (λ_{Em}) bằng 590nm.

Các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm Magellan 7.2 (Tecan, Thụy Sĩ) để tính gần đúng các điểm thử nghiệm bằng mô hình logistic bốn thông số với sự tối ưu hóa bằng thuật toán Levenberg-Marquardt (Bảng 6).

Các giá trị CC₅₀ được xác định trong thử nghiệm về tính gây độc tế bào phổ biến đối với các tế bào HepG2 (*bệnh caxinom tế bào gan*, ATCC® HB-8065™). Các tế bào trong mỗi lỗ được cấy vào các đĩa có 96 lỗ (Corning, #3599) với nồng độ $\approx 20 \times 10^3$ tế bào trong 100µl môi trường và được ủ trong 72 giờ với các hợp chất được

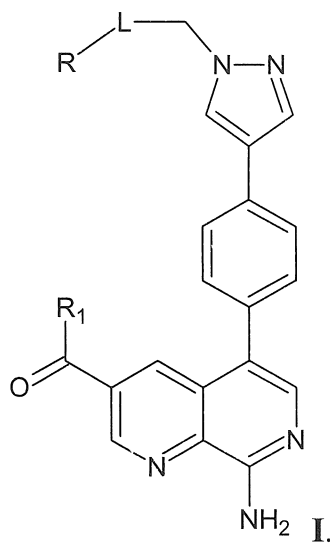
thêm vào trong khoảng nồng độ từ 200 đến $0,78\mu\text{M}$. Khả năng sống của tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp trên đây. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả đánh giá hoạt tính đặc hiệu của các hợp chất trong thử nghiệm chống tăng sinh trên cơ sở tế bào bằng cách sử dụng nhóm dòng tế bào đích (MV-4-11) và các kết quả đánh giá tính độc tế bào phổ biến bằng cách sử dụng dòng tế bào HepG2. Các số liệu được thể hiện theo giá trị IC_{50} trung bình thu được trong một số thử nghiệm.

Hợp chất số	MV-4-11	KG-1	HepG2
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)	CC_{50} (μM)
3.43	0,5	0,2	68,1
3.44	0,7	0,7	65,3
3.45	3,4	0,1	17,4
3.46	0,7	1,1	> 100
3.47	1,1	3,3	> 100
3.48	3,9	2,7	31,8
3.49	2,8	12,9	> 100
3.49×2HCl	-	16	> 100
3.50	3,8	26,6	> 100
3.51	16,9	12,9	> 100
3.52	0,9	1,2	> 100
3.53	1,3	2,4	≈ 90
3.54	15,8	12,2	≈ 90
3.55	—	6,5	> 100
3.56	—	13,8	> 100
3.57	—	17,1	≈ 90

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó,

trong đó L là $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-3}-$, $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-$;

R là $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$;

R^1 là $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^2 và R^3 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{2-6} alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{2-6} alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^7 ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^8 ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{10} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{11} , hoặc

R^2 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^2 và R^3 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^9 ;

R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{2-6} alkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều

nhóm thế R^{12} ; C_{2-6} alkynyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; C_{3-7} xycloalkenyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{15} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{16} , hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^4 và R^5 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ;

R^6 là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{17} ;

mỗi nhóm R^7 và R^{12} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^9 và R^{14} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; nhóm oxo, C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} và R^{16} độc lập là H, Hal, CN, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{21}C(=O)R^{18}$; $-NR^{21}C(=O)NR^{19}R^{20}$; C_1-C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen;

mỗi nhóm R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} và R^{21} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen; hoặc

R^{19} và R^{20} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^{19} và R^{20} có thể không được thế hoặc được thế bằng 1

hoặc 2 nhóm thế được chọn từ nhóm oxo; Hal; OH; NH₂; CN; C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkylamino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó L là -C(O)-, -CH₂-.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R¹ là -NR²R³,

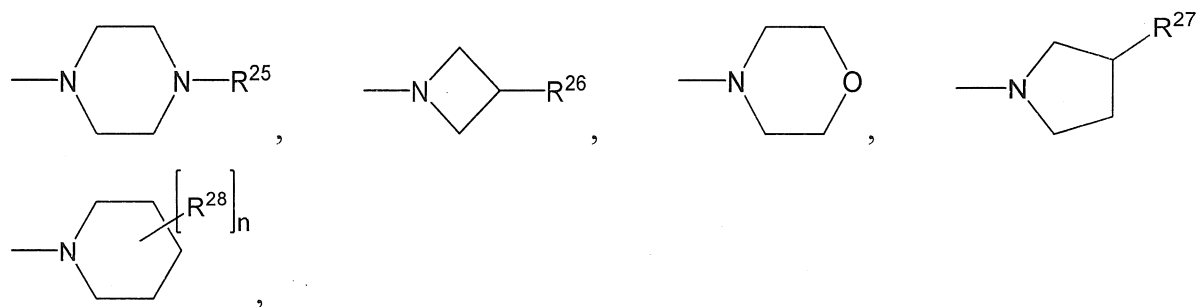
trong đó R² và R³ độc lập là H; C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁷; C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁸; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R⁹; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹⁰; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R¹¹;

mỗi nhóm R⁷ và R⁹ độc lập là H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰;

mỗi nhóm R⁸, R¹⁰ và R¹¹ độc lập là H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰, C₁-C₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

mỗi nhóm R¹⁸, R¹⁹ và R²⁰ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; C₃-C₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C₁₋₆ alkyl, halogen; hoặc

trong đó R¹ là nhóm có công thức:



R²⁵ là H, C₁₋₆ alkyl;

R²⁶, R²⁷, R²⁸ là H, CN, OH, C₁₋₄ alkoxy;

n bằng 0, 1, 2, 3.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R là

$-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$;

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là H; C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{12} ; C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{13} ; heteroxyclyl có 5-6 cạnh, có 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ; aryl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{15} ; heteroaryl có 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và/hoặc S, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{16} ;

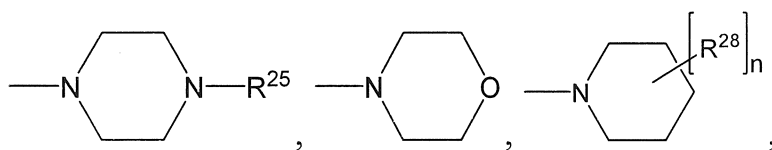
mỗi nhóm R^{12} và R^{14} độc lập là H, Hal, CN, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

mỗi nhóm R^{13} , R^{15} và R^{16} độc lập là H, Hal, CN, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

mỗi nhóm R^{18} , R^{19} và R^{20} độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen; $\text{C}_3\text{-C}_7$ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ C_{1-6} alkyl, halogen; hoặc

trong đó R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng có 4-7 cạnh, có 1-3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc O, trong đó nhân dị vòng được tạo ra bởi nhóm R^4 và R^5 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế R^{14} ,

trong đó nhân dị vòng có 4-7 cạnh là nhóm có công thức



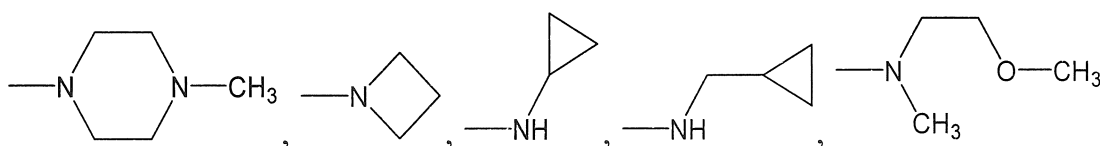
R^{25} là H, C_{1-6} alkyl;

R^{28} là H, CN, OH, C_{1-4} alkoxy;

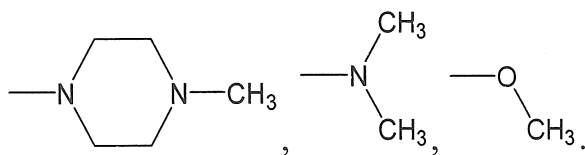
n bằng 0, 1, 2, 3;

R^6 là C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là nhóm có công thức:



6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R là nhóm có công thức:



7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này là một trong số các hợp chất sau:

8-amino-*N*-(xyclopropylmetyl)-5-(4-(1-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.43);

8-amino-*N*-(xyclopropylmetyl)-5-(4-(1-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.44);

8-amino-*N*-(xyclopropylmetyl)-5-(4-(1-(2-metoxetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.45);

8-amino-*N*-xyclopropyl-5-(4-(1-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.46);

8-amino-*N*-xyclopropyl-5-(4-(1-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.47);

8-amino-*N*-xyclopropyl-5-(4-(1-(2-(2-metoxetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.48);

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metyl piperazin-1-cacbonyl)-1,7-naphtyridin-5-yl)phenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit (3.49);

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metyl piperazin-1-cacbonyl)-1,7-naphtyridin-5-yl)phenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N,N*- dimetylaxetamit dihydroclorua (3.49×2HCl)

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metyl piperazin-1-cacbonyl)-1,7-naphtyridin-5-yl)phenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(4-metyl piperazin-1-yl)etan-1-on (3.50);

(8-amino-5-(4-(1-(2-metoxetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-yl)(4-metyl piperazin-1-yl)metanon (3.51);

2-(4-(4-(8-amino-3-(azetidin-1-cacbonyl)-1,7-naphtyridin-5-yl)phenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit (3.52);

2-(4-(4-(8-amino-3-(azetidin-1-cacbonyl)-1,7-naphtyridin-5-yl)phenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-(4-metyl piperazin-1-yl)etan-1-on (3.53);

(8-amino-5-(4-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-yl) (azetidin-1-yl)metanon (3.54);

8-amino-5-(4-(1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-*N*-(2-metoxyetyl)-*N*-metyl-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.55);

8-amino-*N*-(2-metoxyetyl)-*N*-metyl-5-(4-(1-(2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oxoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.56);

8-amino-*N*-(2-metoxyetyl)-5-(4-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)-*N*-metyl-1,7-naphtyridin-3-carboxamit (3.57).

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

9. Dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc xylin CDK8/19 làm trung gian gây ra, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

10. Dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư kết-trục tràng, u melanin, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (triple-negative breast cancer: TNBC), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng di căn, bệnh ung thư dạ dày di căn, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh ung thư tụy, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.