



(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



1-0048872

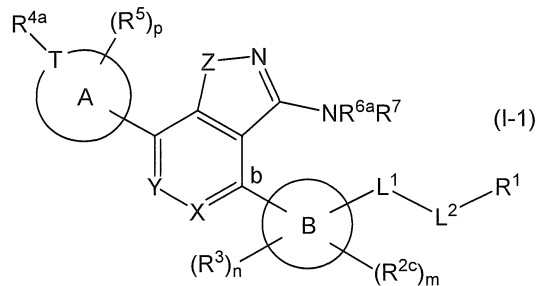
(51)^{2020.01} C07D 498/04; A61K 45/00; A61P 31/00; (13) B
C07D 513/04; A61P 35/02; A61K
31/437; A61P 35/00

-
- | | |
|--|--------------------------------|
| (21) 1-2021-01907 | (22) 10/10/2019 |
| (86) PCT/JP2019/039941 10/10/2019 | (87) WO 2020/075790 16/04/2020 |
| (30) 2018-192276 11/10/2018 JP | |
| (45) 25/07/2025 448 | (43) 26/07/2021 400A |
| (73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP) | |
| 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418526, Japan | |
| (72) HANADA, Ryosuke (JP); KOKUBO, Masaya (JP); KURONO, Masakuni (JP); | |
| KOUDA, Kenichi (JP); HAGIYA, Hiroshi (JP). | |
| (74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | |
-

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01907

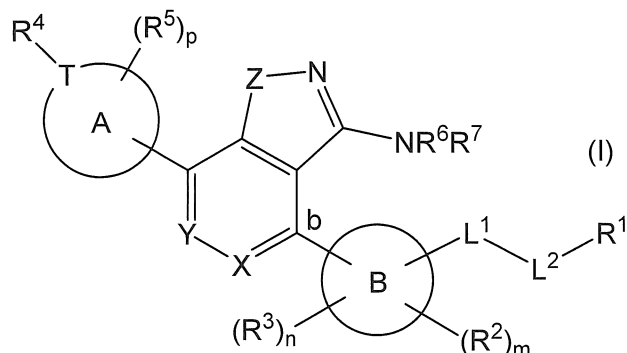
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) sau đây:



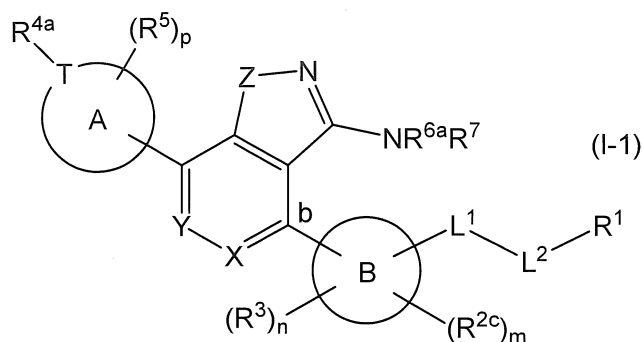
trong đó, tất cả các ký hiệu là có các ý nghĩa giống như được mô tả ở bản mô tả sáng chế hoặc dạng tương tự của hợp chất này có hoạt tính chủ vận đối với các gen kích thích interferon (STING). Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận đối với STING, có thể được dùng làm thành phần hoạt tính của tác nhân ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm. Theo đó, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm, tác nhân ngăn chặn sự tiến triển, ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm và tác nhân chủ vận STING, chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I):



[trong đó, tất cả các ký hiệu có các ý nghĩa giống như được mô tả dưới đây.], N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, và hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1):



[trong đó, tất cả các ký hiệu có các ý nghĩa giống như được mô tả dưới đây.], N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng (sau đây, các hợp chất này có thể được mô tả như “hợp chất theo sáng chế”), và được phẩm chứa bất kỳ một trong số các hợp chất này làm thành phần hoạt tính, và các dạng sử dụng trong được phẩm của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã được biết rằng STING (Stimulation of Interferon Gens - các gen kích thích interferon) là protein xuyên màng bốn lần được định vị ở lưới nội chất và có liên quan đến miễn dịch bẩm sinh. Khi các ADN sợi kép ngoại lai xuất hiện trong tế bào chất do

nhiễm trùng hoặc dạng tương tự, việc tổng hợp GMP-AMP vòng (cyclic GMP-AMP synthase - cGAS) được kích hoạt và vòng GMP-AMP (cyclic GMP-AMP - cGAMP) được tổng hợp. cGAMP này gắn kết với STING trên lưới nội chất và gồm việc tạo ra interferon (IFN) loại I. Mặt khác, đã được biết rằng các dinucleotit vòng như Di-GMP vòng, mà lần đầu được xác định là chất truyền tin thứ hai của vi khuẩn và sau đó được xác nhận là cũng tồn tại ở động vật có vú, cũng trực tiếp gắn kết với STING và kích hoạt nó (Tài liệu phi sáng chế 1).

Hơn nữa, STING cũng được biết đến là có liên quan đến các bệnh tự miễn và miễn dịch khối u. Ví dụ, đã được chỉ ra rằng các ADN vật chủ bất thường rò rỉ khỏi nhân tế bào và kích hoạt STING để gây ra các đáp ứng tiền viêm, mà bao gồm trong bệnh tự miễn. Quá trình STING cũng phát hiện ra các ADN có nguồn gốc từ khối u và thúc đẩy các đáp ứng tế bào T với các khối u. Đã được biết đến rằng hợp chất chủ vận STING được dùng cho các khối u của chuột gây ra đáp ứng miễn dịch thích ứng để tạo ra sự thoái trào khối u (Tài liệu phi sáng chế 2), và phân tử kích hoạt quá trình STING cải thiện sự tạo ra IFN và thể hiện các hiệu quả kháng virus. (Tài liệu phi sáng chế 3).

Trước đây, các hợp chất mà được gọi là các axit nucleic dime hóa vòng như được bộc lộ trong các Tài liệu sáng chế từ 1 đến 3 và các axit nucleic không dime hóa vòng như được bộc lộ trong các Tài liệu sáng chế từ 4 đến 7 đã được báo cáo là các hợp chất chủ vận STING. Tuy nhiên, không có hợp chất chủ vận STING có cấu trúc giống như hợp chất theo sáng chế mà đã được báo cáo.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số 2017/093933

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số 2017/186711

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế số 2017/106740

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế số 2017/175156

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ 2017/0050967

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ 2017/0146519

Tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn quốc tế số 2018/067423

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Devaux L. et. al., Curr. Opi. Microbiol. 41, 21-28 (2018)

Tài liệu phi sáng chế 2: Corrales L. et. al., Cell Rep. 11 (7), 1018- 1030 (2015)

Tài liệu phi sáng chế 3: Sali T.M. et. al., PLoS Pathog., 11 (12): e1005324

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

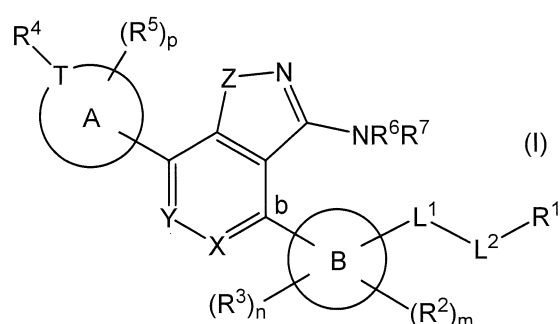
Mục tiêu của sáng chế là cung cấp thuốc chứa hợp chất có hoạt tính chủ vận đối với STING làm thành phần hoạt tính.

Cách giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu để tìm ra các hợp chất có hoạt tính chủ vận đối với STING, và kết quả là, tìm ra các hợp chất sau đây và sau đó hoàn thành sáng chế.

Đó là, sáng chế được thể hiện như dưới đây.

[1] Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I):



[trong đó, X và Y là -CH= hoặc nguyên tử nitơ (miễn là cả X và Y không đồng thời là -CH=), một cách lần lượt, Z là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh, T là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, Vòng A là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh, Vòng B là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng đôi từ 8 đến 10 cạnh, L¹ là liên kết, -O-, -CONH-, -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-, L² là liên kết, nhóm C1-3 alkylen, nhóm C3-7

xycloalkylen hoặc nhóm phenylen, R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, $N(R^{1a})_2$ (ở đây, mỗi trong số hai R^{1a} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl), nhóm C1-4 alkyl, nhóm carboxy, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm metyl- d_3 , nhóm C3-7 xycloalkyl, nhóm phenyl hoặc dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh, R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm oxo, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C1-4 alkoxy hoặc $-CH_2NR^{2a}R^{2b}$ hoặc $NR^{2a}R^{2b}$ (ở đây, R^{2a} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl, R^{2b} là nguyên tử hydro), m là số nguyên là 0 hoặc 1, R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 haloalkoxy hoặc nhóm amino, và n là số nguyên từ 1 đến 16 (ở đây, khi n là hai hoặc lớn hơn, các nhóm biểu diễn bằng nhiều R^3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau), R^4 là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl hoặc nhóm carboxy, và R^5 là nhóm C1-4 alkyl, p là số nguyên từ 0 đến 5 (ở đây, khi p là 2 hoặc lớn hơn, các nhóm biểu diễn bằng nhiều R^5 có thể là giống nhau hoặc khác nhau), và R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl, R^7 là nguyên tử hydro. Hơn nữa, b là vị trí liên kết của Vòng B.], N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng;

[2] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục [1] nêu trên, trong đó Vòng A là (a) vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc (b) dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[3] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó Vòng B là (a) vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc (b) dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[4] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục [1] hoặc [3] nêu trên, trong đó Vòng A là (a) vòng benzen hoặc (b) dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[5] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc

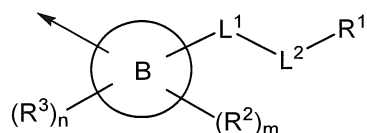
solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2] và [4] nêu trên, trong đó Vòng B là (a) vòng benzen hoặc (b) dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[6] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [3] và [5] nêu trên, trong đó Vòng A là dị vòng chứa nitơ thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, không có bất kỳ nguyên tử khác loại khác;

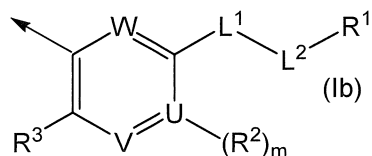
[7] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1] đến [6] nêu trên, trong đó Z là nguyên tử oxy;

[8] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] nêu trên, trong đó X là nguyên tử nitơ, và Y là $-\text{CH}=\text{}$;

[9] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] nêu trên, trong đó



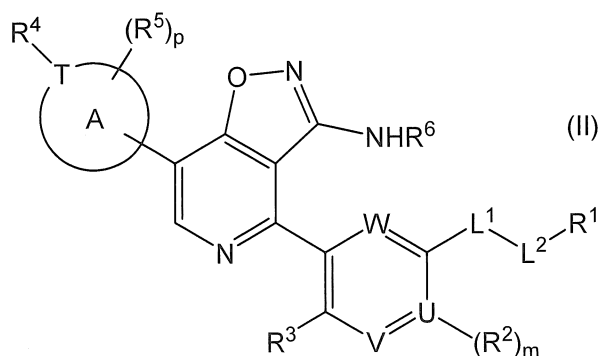
[trong đó, mũi tên được liên kết với nguyên tử cacbon biểu diễn bằng b trong công thức chung (I), và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.] của công thức chung (I) là nhóm biểu diễn bằng công thức (Ib) sau đây:



[trong đó, U là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử cacbon (ở đây, khi U là nguyên tử nitơ, m là 0, và khi U là nguyên tử cacbon, m là 1), W là $-\text{CR}^3=$ hoặc nguyên tử nitơ, V là $-\text{CH}=\text{}$ hoặc nguyên tử nitơ, và khi công thức (Ib) có nhiều R^3 , các nhóm biểu diễn bằng

chúng có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

[10] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (II)



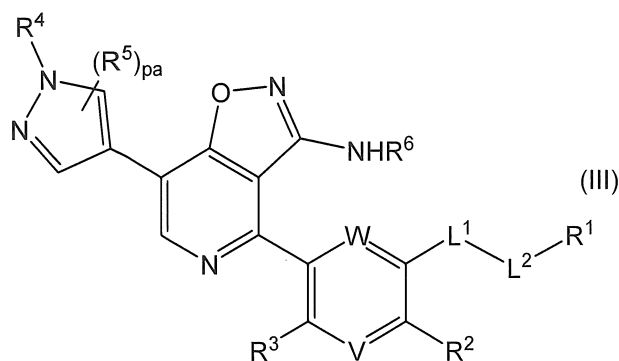
[trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

[11] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10] nêu trên, trong đó T là nguyên tử nito;

[12] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [11] nêu trên, trong đó U là nguyên tử cacbon;

[13] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [3], [5] và [7] đến [12] nêu trên, trong đó Vòng A là pyrazol, triazol (ví dụ, 1,2,3-triazol và 1,2,4-triazol), tetrazol, oxazol, isoxazol, imidazol, thiazol hoặc isothiazol;

[14] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (III):



[trong đó, pa là số nguyên từ 0 đến 2, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

[15] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [14], trong đó L^2 trong công thức chung (I), công thức chung (II) và công thức chung (III) (sau đây, có thể được viết tắt là “công thức chung (I) hoặc dạng tương tự”) là liên kết hoặc nhóm C1-3 alkylen;

[16] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [15] nêu trên, trong đó L^1 trong công thức chung (I) hoặc dạng tương tự là -O-, -CONH-, -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-;

[17] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [15] nêu trên, trong đó L^1 trong công thức chung (I) hoặc dạng tương tự là -CONH- (miễn là phía trái của nhóm được liên kết với Vòng B), -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-;

[18] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [17] nêu trên, trong đó R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm C1-4 alkyl hoặc nhóm carboxy;

[19] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [17] nêu trên, trong đó R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl;

[20] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [19] nêu trên, trong đó

R^2 là nhóm nhóm nitro hoặc $NR^{2a}R^{2b}$;

[21] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [20] nêu trên, trong đó cả R^{2a} và R^{2b} là nguyên tử hydro;

[22] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [21] nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm hydroxyl;

[23] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [22] nêu trên, trong đó R^4 là nguyên tử hydro;

[24] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [23] nêu trên, trong đó R^6 là nguyên tử hydro;

[25] Hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [24] nêu trên, trong đó p và pa là không hoặc 1;

[26] hợp chất, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) là hợp chất được chọn từ nhóm chỉ gồm:

- (1) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxypheyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-amin,
- (2) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxypheyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (3) 4-(4-amino-3-metoxypheyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (4) 4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)pheyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (5) 4-(4-amino-2-flo-5-(metoxy- d_3)pheyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-

c]pyridin-3-amin,

(6) 4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(7) 4-(4-amino-5-(etylthio)-2-flophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(8) 4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfinyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(9) 4-(4-amino-2-flo-3-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(10) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(11) axit 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoic,

(12) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzamit,

(13) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(14) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on,

(15) 4-(4-amino-2-clo-5-(metylthio)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(16) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(17) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flo-*N*-metylbenzamid,

(18) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)propan-1-on,

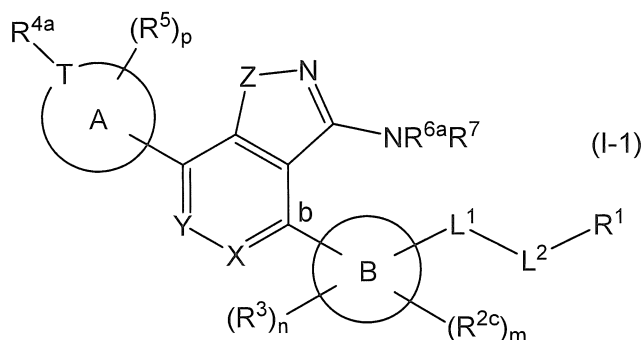
- (19) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-ethyl-4-flobenzamid,
- (20) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)etan-1-on,
- (21) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzoat,
- (22) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-propylbenzamid,
- (23) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)butan-1-on,
- (24) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flo-*N*-propylbenzamid,
- (25) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)butan-1-on,
- (26) 2-hydroxyetyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (27) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzamid,
- (28) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-metylbenzamid,
- (29) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-hydroxyphenyl)etan-1-on,
- (30) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-etylbenzamid,
- (31) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)propan-1-on,
- (32) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-clo-*N*-etylbenzamid,

(33) 4-(2-flo-5-metoxi-4-nitrophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(34) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isothiazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on, và

(35) 4-(4-amino-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin;

[1-1] Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1):



[trong đó, R^{2c} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen, nhóm oxo, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C1-4 alkoxy hoặc $-\text{CH}_2\text{NR}^{2d}\text{R}^{2e}$ hoặc $\text{NR}^{2d}\text{R}^{2e}$ (ở đây, R^{2d} là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl hoặc R^{FR} , và R^{2e} là nguyên tử hydro), R^{4a} là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm carboxy hoặc R^{FR} , R^{6a} là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl hoặc R^{FR} , và R^{FR} là:

(i) $-(\text{CR}^{\text{Fb}})_q\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Fa}})_2$ [trong đó, mỗi R^{Fa} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^{Fb} là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và q là số nguyên là 1 hoặc 2 (ở đây, các nhóm biểu diễn bằng nhiều R^{Fb} có thể là giống nhau hoặc khác nhau).] (sau đây, nhóm $-(\text{CR}^{\text{Fb}})_q\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Fa}})_2$ có thể được gọi chung là “nhóm phosphonooxyalkyl”), hoặc

(ii) nhóm gốc tự do tạo ra hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, kết quả là do sự phân hủy in vivo, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được xác định ở trên, miễn là hai hoặc nhiều hơn R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} không đồng thời là R^{FR} .], N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc ý nghĩa giống solvat của chúng;

[1-2] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1-1] nêu trên, trong đó Vòng A là (a) vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc (b) dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[1-3] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1-1] hoặc [1-2] nêu trên, trong đó Vòng B là (a) vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc (b) dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[1-4] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1-1] hoặc [1-3] nêu trên, trong đó Vòng A là (a) vòng benzen hoặc (b) dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

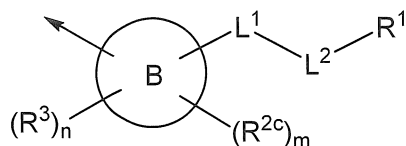
[1-5] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1-1], [1-2] và [1-4] nêu trên, trong đó Vòng B là (a) vòng benzen hoặc (b) dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh;

[1-6] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1-1], [1-3] và [1-5] nêu trên, trong đó Vòng A là dị vòng chứa nitơ thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, không có bất kỳ nguyên tử khác loại khác;

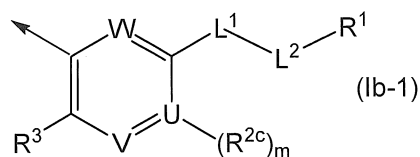
[1-7] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-6] nêu trên, trong đó Z là nguyên tử oxy;

[1-8] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-7] nêu trên, trong đó X là nguyên tử nitơ và Y là -CH=;

[1-9] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-8], trong đó

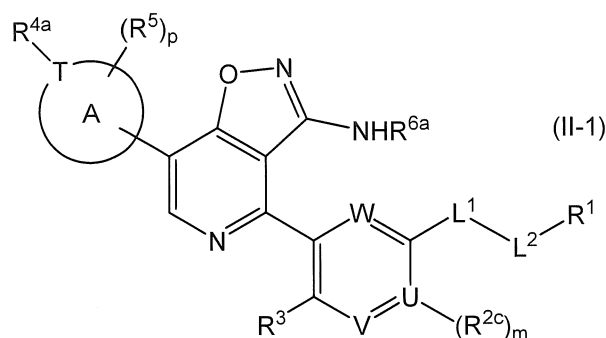


[trong đó, mũi tên được liên kết với nguyên tử cacbon biểu diễn bằng b trong công thức chung (I-1), và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.] của công thức chung (I-1) là nhóm biểu diễn bằng công thức (Ib-1):



[trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

[1-10] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo mục [1-1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (II-1):



[trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

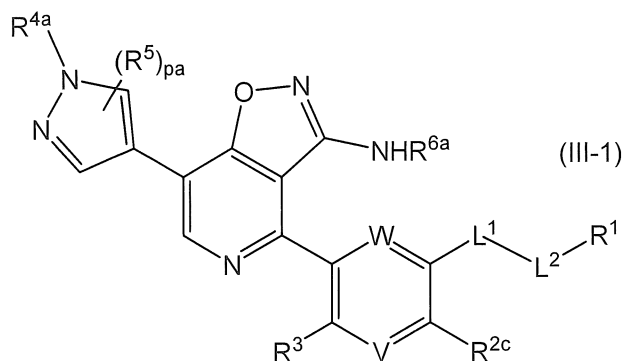
[1-11] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-10], trong đó T là nguyên tử nitơ;

[1-12] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-9] đến [1-11], trong đó U là nguyên tử cacbon;

[1-13] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục [1-1], [1-3], [1-5] và [1-7] đến [1-12] nêu trên, trong đó Vòng A là pyrazol, triazol (ví dụ, 1,2,3-triazol và 1,2,4-triazol), tetrazol, oxazol, isoxazol, imidazol, thiazol hoặc isothiazol;

[1-14] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1-1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (III-1):

[0033]



[0034]

[trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

[1-15] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-14] nêu trên, trong đó L^2 trong công thức chung (I-1), công thức chung (II-1) và công thức chung (III-1) (sau đây, có thể được viết tắt là “công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự”) là liên kết hoặc nhóm C1-3 alkylen;

[1-16] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-15] nêu trên, trong đó L^1 trong công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự là -O-, -CONH-, -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-;

[1-17] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-15] nêu trên, trong đó L^1 trong công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự là -CONH- (miễn là phía trái của nhóm được liên kết với Vòng B), -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-;

[1-18] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-17] nêu trên; trong đó R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm C1-4 alkyl hoặc nhóm carboxy;

[1-19] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-17] nêu trên; trong đó R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl;

[1-20] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-19] nêu trên, trong đó R^{2c} là nhóm nitro hoặc $NR^{2d}R^{2e}$;

[1-21] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-20] nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm hydroxyl;

[1-22] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-21] nêu trên, trong đó R^{2d} là nguyên tử hydro hoặc R^{FR} ;

[1-23] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-22] nêu trên, trong đó cả R^{4a} và R^{6a} là các nguyên tử hydro;

[1-24] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-21] nêu trên, trong đó R^{4a} là nguyên tử hydro hoặc R^{FR} ;

[1-25] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-21] và [1-24] nêu trên, trong đó cả R^{2d} và R^{6a} là các nguyên tử hydro;

[1-26] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-21] nêu trên, trong đó R^{6a} là nguyên tử hydro hoặc R^{FR} ;

[1-27] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-21] và [1-26] nêu trên, trong đó cả R^{2d} và R^{4a} là các nguyên tử hydro;

[1-28] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng,

theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-27] nêu trên, trong đó R^{FR} là $-(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ [trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.];

[1-29] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1-28] nêu trên, trong đó $-(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ được biểu diễn bằng R^{FR} là $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, $-CH(CH_3)OP(=O)(OH)_2$ hoặc $-CH_2OP(=O)(OH)(OCH_2OCO_2CH(CH_3)_2)$;

[1-30] muối được dụng của hợp chất hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-28] nêu trên, trong đó R^{FR} là $-(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ và muối được dụng được mô tả ở mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-28] nêu trên là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối liti, muối natri hoặc muối kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi), muối magie, muối kẽm, muối amoni hoặc muối amin hữu cơ, được tạo ra cùng nhóm giống nhau;

[1-31] muối được dụng của hợp chất hoặc solvat của chúng, theo mục [1-30] nêu trên, trong đó muối amin hữu cơ là muối amin béo (ví dụ, muối metylamin, muối dimethylamin, muối xyclopentylamin, muối trimethylamin, muối triethylamin, muối dicyclohexylamin, muối monoetanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain, muối meglumin, muối tris(hydroxymetyl)aminometan hoặc muối etylendiamin, v.v.), muối aralkylamin (ví dụ, muối benzylamin, muối phentylamin, muối *N, N*-dibenzyletylendiamin hoặc muối bentamin v.v.), muối amin thơm dị vòng (ví dụ, muối piperidin, muối pyridin, muối picolin, muối quinolin hoặc muối isoquinolin, v.v.), muối amoni bậc bốn (ví dụ, muối tetrametylamoni, muối tetraetylamoni, muối benzyltrimetylamoni, muối benzyltrietylamoni, muối benzyltributylamoni, muối methyltrioctylamoni hoặc muối tetrabutylamoni, v.v.), muối axit amin bazơ (ví dụ, muối arginin hoặc muối lysin, v.v.) hoặc muối *N*-metyl-*D*-glucamin;

[1-32] Hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-31] nêu trên, trong đó *p* và *pa* là không hoặc 1;

[1-33] hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng,

theo mục [1-1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) là hợp chất được chọn từ nhóm chỉ gồm:

- (1) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-amin,
- (2) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (3) 4-(4-amino-3-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (4) 4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (5) 4-(4-amino-2-flo-5-(metoxy-d₃)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (6) 4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (7) 4-(4-amino-5-(etylthio)-2-flophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (8) 4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfinyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (9) 4-(4-amino-2-flo-3-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (10) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (11) axit 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoic,
- (12) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzamit,
- (13) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

- (14) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (15) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on,
- (16) 4-(4-amino-2-clo-5-(metylthio)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (17) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (18) (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,
- (19) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (20) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flo-*N*-metylbenzamid,
- (21) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)propan-1-on,
- (22) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-etyl-4-flobenzamid,
- (23) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)etan-1-on,
- (24) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzoat,
- (25) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-propylbenzamid,
- (26) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)butan-1-on,
- (27) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flo-*N*-

propylbenzamid,

(28) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)butan-1-on,

(29) 2-hydroxyethyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(30) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzamid,

(31) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-methylbenzamid,

(32) (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(ethylcarbamoyl)-2-flophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl dihydro phosphat,

(33) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-hydroxyphenyl)etan-1-on,

(34) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-ethylbenzamid,

(35) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)propan-1-on,

(36) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-clo-*N*-ethylbenzamid,

(37) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(methylthio)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl dihydro phosphat,

(38) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-propionylphenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl dihydro phosphat,

(39) (4-(4-(3-axetyl-4-aminophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl dihydro phosphat,

(40) 4-(2-flo-5-metoxi-4-nitrophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(41) 4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(42) 4-(3-amino-4-(4-amino-5-(etylcarbamoyl)-2-clophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(43) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isothiazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on, và

(44) 4-(4-amino-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin;

[1-34] Hợp chất, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo mục [1-1] nêu trên, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) là hợp chất được chọn từ nhóm chỉ gồm:

(1) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(2) 4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(3) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(4) 4-(3-amino-4-(4-amino-5-(etylcarbamoyl)-2-flophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(5) 4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(6) 4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-propionylphenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(7) 4-(4-(3-axetyl-4-aminophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(8) 4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat, và

(9) (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(ethylcarbamoyl)-2-clophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat;

[1-35] muối được dụng của hợp chất hoặc solvat của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-34] nêu trên, trong đó muối được dụng của hợp chất được mô tả ở mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-34] nêu trên là muối kim loại kiềm (ví dụ, muối lithi, muối natri hoặc muối kali);

[1-36] solvat của hợp chất hoặc muối được dụng của chúng, theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-35], trong đó solvat của hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được mô tả ở mục bất kỳ trong số các mục từ [1-1] đến [1-35] là hydrat;

[2-1] được phẩm chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), công thức chung (II) hoặc công thức chung (III), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng và chất mang được dụng;

[2-2] được phẩm chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), công thức chung (II-1) hoặc công thức chung (III-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng và chất mang được dụng;

[2-3] được phẩm theo mục [2-1] hoặc [2-2] nêu trên, còn chứa một hoặc nhiều loại thuốc chống ung thư khác làm thành phần hoạt tính;

[3-1] tác nhân để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm, chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), công thức chung (II) hoặc công thức chung (III), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính;

[3-2] tác nhân để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm, chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), công thức chung (II-1) hoặc công thức chung (III-1), N-oxit của chúng, a muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính;

[3-3] tác nhân theo mục [3-1] hoặc [3-2] nêu trên, trong đó ung thư là ung thư thể rắn hoặc ung thư máu;

[3-4] tác nhân theo mục [3-3] nêu trên, trong đó ung thư thể rắn là một hoặc nhiều ung

thư được chọn từ u hắc sắc tố ác tính (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính ở da, biểu mô niêm mạc ở miệng hoặc ở mắt, v.v.), ung thư phổi tế bào không nhỏ (ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ có vảy và ung thư phổi tế bào không nhỏ không có vảy), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vùng đầu và cổ (ví dụ, ung thư miệng, ung thư vòm mũi họng, ung thư hầu họng, ung thư hạ hầu, ung thư thanh quản, ung thư tuyến nước bọt và ung thư lưỡi), ung thư tế bào thận (ví dụ, ung thư tế bào thận tế bào sáng), ung thư vú, ung thư buồng trứng (ví dụ, ung thư buồng trứng thanh dịch và ung thư biểu mô tế bào sáng buồng trứng), ung thư vòm mũi họng, ung thư tử cung (ví dụ, ung thư cổ tử cung và ung thư nội mạc tử cung), ung thư hậu môn (ví dụ, ung thư ống hậu môn), ung thư đại trực tràng (ví dụ, ung thư đại trực tràng dương tính với mất ổn định vi vệ tinh mức độ cao (sau đây, được viết tắt là “MSI-H” (high-frequency microsatellite instability)) và/hoặc sửa chữa bắt cặp sai (sau đây, được viết tắt là “dMMR” (defective mismatch repair)), ung thư trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đoạn nối thực quản, ung thư tuyến tụy, ung thư đường bài tiết nước tiểu (ví dụ, ung thư bàng quang, ung thư đường tiết niệu trên, ung thư niệu quản, ung thư bể thận và ung thư niệu đạo), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ống dẫn trứng, ung thư màng bụng nguyên phát, u trung biểu mô màng phổi ác tính, ung thư túi mật, ung thư ống mật, ung thư đường dẫn mật, ung thư da (ví dụ, u hắc sắc tố màng mạch nho và ung thư biểu mô tế bào Merkel), ung thư tinh hoàn (u tế bào mầm), ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư dương vật, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư biểu mô tuyến thượng thận, u cột sống, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào tủy, u nguyên bào võng mạc thuộc mắt, u thần kinh nội tiết, u não (ví dụ, u thần kinh đệm (ví dụ, u nguyên bào đệm và u sáo thần kinh đệm) và u màng não) và ung thư biểu mô tế bào vảy;

[3-5] tác nhân theo mục [3-3] nêu trên, trong đó ung thư thể rắn là u sáo mô xương/mềm (ví dụ, u sáo Ewing, u sáo cơ vân ở trẻ em, u sáo cơ trơn nội mạc tử cung, u sáo sụn, u sáo phổi, u sáo xương và u sáo xơ bầm sinh) hoặc u sáo Kaposi's;

[3-6] tác nhân theo mục [3-3] nêu trên, trong đó ung thư máu là một hoặc nhiều ung thư được chọn từ đa u tủy xương, u lympho ác tính (ví dụ, u lympho không Hodgkin (ví dụ,

u lympho có nang, u lympho nguyên bào lympho tế bào B tiền thân, bệnh bạch cầu tế bào lympho B mạn tính, u lympho tế bào T vùng rìa hạch, u lympho tế bào T lớn lan tỏa, u lympho MALT, u lympho tế bào T vùng rìa nguyên phát tại lách, bệnh bạch cầu tế bào tủy, u lympho tế bào T lớn tại trung thất nguyên phát, u lympho Burkitt, u lympho tế bào vảy, u sùi thể nấm, hội chứng Sézary, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính hoặc mạn tính, u lympho nguyên bào lympho tế bào T tiền thân, bệnh bạch cầu tế bào lympho T mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T có hạt lớn, bệnh bạch cầu tế bào NK có hạt lớn, u lympho tế bào T ngoại vi, u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành, u lympho tâm mạch, u lympho tế bào T tại ruột, u lympho tế bào lớn bất thực sản liên quan đến Hodgkin/trong tự Hodgkin, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào B, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T và u lympho tương bào lympho) và u lympho Hodgkin (ví dụ, u lympho Hodgkin kinh điển và u lympho Hodgkin ưu thế lympho bào dạng nốt)), bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính), u lympho ác tính hệ thần kinh trung ương, các hội chứng loạn sinh tủy và các hội chứng tăng sinh tủy;

[3-7] tác nhân theo mục [3-1] hoặc [3-2] nêu trên, trong đó ung thư là ung thư ở trẻ em hoặc ung thư chưa rõ nguyên phát;

[3-8] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-7] nêu trên, trong đó ung thư là ung thư trong đó các hiệu quả trị liệu của các thuốc chống ung thư khác là thiếu hoặc không đủ;

[3-9] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-8] nêu trên, trong đó ung thư trở nên nặng hơn sau khi điều trị bằng các thuốc chống ung thư khác;

[3-10] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-7] nêu trên, trong đó bệnh nhận bị ung thư không được điều trị bằng các thuốc chống ung thư khác;

[3-11] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-10] nêu trên, mà được kê đơn trong liệu pháp hỗ trợ sau phẫu thuật hoặc liệu pháp hỗ trợ trước phẫu thuật;

[3-12] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-11] nêu trên, trong đó ung thư là không thể chữa khỏi hoặc không thể cắt bỏ, di căn, tái phát, khó chữa và/hoặc di căn xa;

[3-13] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-12] nêu trên, trong đó tỷ lệ các tế bào khối u biểu hiện PD-L1 trong đó các tế bào khối u trong mô khối u (sau đây, được viết tắt là “TPS”) hoặc trị số bằng số thu được bằng cách chia số lượng các tế bào dương tính PD-L1 (các tế bào khối u, các tế bào lympho và các đại thực bào) cho tổng số các tế bào khối u và nhân với 100 (sau đây, được viết tắt là “CPS”) là 50% hoặc lớn hơn, 25% hoặc lớn hơn, 10% hoặc lớn hơn, 5% hoặc lớn hơn, hoặc 1% hoặc lớn hơn;

[3-14] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-12] nêu trên, trong đó TPS là nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 25%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 5% hoặc nhỏ hơn 1%;

[3-15] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-14] nêu trên, trong đó ung thư có MSI-H và/hoặc dMMR;

[3-16] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-14] nêu trên, trong đó ung thư không có MSI-H và/hoặc dMMR, hoặc có tính mất ổn định vi vệ tinh mức độ thấp (sau đây, được viết tắt là “MSI-L” (low frequency microsatellite instability));

[3-17] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-4] đến [3-16] nêu trên, trong đó u hắc sắc tố ác tính hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ là dương tính với đột biến BRAF V600E;

[3-18] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-4] đến [3-16] nêu trên, trong đó u hắc sắc tố ác tính hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ là BRAF V600E kiểu đại;

[3-19] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-4] đến [3-18] nêu trên, trong đó ung thư phổi tế bào không nhỏ là dương tính với đột biến gen EGFR và/hoặc dương tính với gen dung hợp ALK;

[3-20] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-4] đến [3-18], trong đó ung thư phổi tế bào không nhỏ là âm tính với đột biến gen EGFR và/hoặc âm tính với gen dung hợp ALK;

[3-21] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-20] nêu trên, trong đó mức độ đột biến khối u (sau đây, được viết tắt là “TMB” (tumor mutation burden).) của ung thư là ở mức độ cao (10 đột biến hoặc lớn hơn trên mỗi 10^6 bazơ);

[3-22] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-20] nêu trên, trong đó TMB của ung thư là ở mức độ thấp (nhỏ hơn 10 đột biến trên mỗi 10^6 bazơ);

[3-23] tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-1] đến [3-22], mà được đặc trưng bởi việc được dùng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc chống ung thư khác;

[4-1] tác nhân theo mục [3-1] hoặc [3-2] nêu trên, trong đó bệnh truyền nhiễm là tình trạng gây ra bởi việc nhiễm virus, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm vi khuẩn hoặc nhiễm nấm;

[4-2] tác nhân theo mục [4-1] nêu trên, trong đó bệnh nhiễm virus là bệnh nhiễm trùng gây ra bởi virus adeno, virus arena, virus bunya, virus calici, virus corona, virus filo, virus hepadna, virus herpes, virus orthomyxo, virus papova, virus paramyxo, virus parvo, virus picorna, virus pox, virus reo, virus retro, virus rhabdo, virus toga, virus papilloma (ví dụ, virus papilloma ở người (human virus papilloma-HPV)), virus suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus-HIV), virus polio, virus viêm gan (ví dụ, virus viêm gan A (hepatitis A virus-HAV), virus viêm gan B (hepatitis B virus-HBV), virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV), virus viêm gan D (hepatitis D virus-HDV) và virus gây bệnh viêm gan E (hepatitis E virus-HEV)), virus đậu mùa (ví dụ, variola lớn và variola nhỏ), virus tiêm chủng, virus cúm, virus rhino, virus sốt dengue, virus viêm não ngựa, virus rubela, virus sốt vàng, virus Norwalk, virus bạch cầu tế bào T ở người (human T-cell leukemia virus-HTLV-I), virus gây bệnh bạch cầu tế bào tóc (hairy cell leukemia virus-HTLV-II), virus viêm não California, virus hanta (sốt xuất huyết), virus dại, virus Ebola, virus Marburg, virus sởi, virus quai bị, virus hợp bào hô hấp (respiratory syncytial virus-RSV), herpes simplex loại 1 (herpes ở miệng), herpes simplex loại 2 (herpes ở bộ phận sinh dục), herpes giới leo (virus giới leo-thủy đậu), virus cytomegalo (cytomegalovirus-CMV), virus Epstein-Barr (Epstein-Barr virus-EBV), virus flavi, virus gây bệnh lở mồm và long móng, virus Chikungunya, virus Lassa, virus arena hoặc virus onco;

[5-1] phương pháp ngăn chặn sự tiến triển, ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng liều hiệu quả của hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng;

[5-2] phương pháp ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm, bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng liều hiệu quả của hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng;

[6-1] hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng dùng để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc để điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm;

[6-2] hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng dùng để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc để điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm;

[7-1] sử dụng hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng trong sản xuất thuốc để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm;

[7-2] sử dụng hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng trong sản xuất thuốc để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm;

[8-1] được phẩm theo mục [2-3] nêu trên hoặc tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-8] đến [3-10] và [3-23] nêu trên, trong đó các thuốc chống ung thư khác được mô tả ở mục [2-3], từ [3-8] đến [3-10] hoặc [3-23] nêu trên là một hoặc nhiều loại tác nhân được chọn từ tác nhân alkyl hóa, chế phẩm bạch kim, chất chống chuyển hóa (ví dụ, chất chống folat, chất ức chế chuyển hóa pyridin và chất ức chế chuyển hóa purin), chất ức chế ribonucleotit reductaza, dạng tương tự nucleotit, chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế trùng hợp vi ống, chất ức chế khử trùng hợp vi ống, kháng sinh chống khối u, chế phẩm xytokin và thuốc kháng nội tiết tố;

[8-2] được phẩm theo mục [2-3] nêu trên hoặc tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-8] đến [3-10] và [3-23] nêu trên, trong đó thuốc chống ung thư khác được mô tả ở các mục [2-3], từ [3-8] đến [3-10] hoặc [3-23] nêu trên là thuốc đích phân tử;

[8-3] được phẩm theo mục [8-2] nêu trên hoặc tác nhân theo mục [8-2] nêu trên, trong đó thuốc đích phân tử là một hoặc nhiều loại tác nhân được chọn từ chất ức chế ALK, chất ức chế BCR-ABL, chất ức chế EGFR, chất ức chế B-Raf, chất ức chế VEGFR, chất ức chế FGFR, chất ức chế c-Met, chất ức chế Axl, chất ức chế Mek, chất ức chế CDK, chất ức chế Btk, chất ức chế PI3K- δ/γ , chất ức chế JAK-1/2, chất ức chế TGF β R1, chất ức chế kinaza duy trì tính gốc tế bào ung thư, chất ức chế kép Syk/FLT3, chất ức chế ATR, chất ức chế kinaza Wee1, chất ức chế kinaza đa tyrosin, chất ức chế mTOR, chất ức chế HDAC, chất ức chế PARP, chất ức chế aromataza, chất ức chế EZH2, chất ức chế galectin-3, chất ức chế STAT3, chất ức chế DNMT, chất ức chế SMO, chất ức chế Hsp90, chất ức chế đặc hiệu γ -tubulin, chất ức chế HIF2 α , chất ức chế glutaminaza, chất ức chế E3 ligaza, chất kích hoạt Nrf2, chất ức chế arginaza, chất ức chế chu kỳ tế bào, chất đôi kháng IAP, kháng thể kháng Her2, kháng thể kháng EGFR, kháng thể kháng VEGF, kháng thể kháng VEGFR2, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CD30, kháng thể kháng CD38, kháng thể kháng DR5, kháng thể kháng CA125, kháng thể kháng DLL4, kháng thể kháng fucosyl GM1, kháng thể kháng gpNMB, kháng thể kháng Mesothelin, kháng thể kháng MMP9, kháng thể kháng GD2, kháng thể kháng c-Met, kháng thể kháng FOLR1, kháng thể đặc hiệu đôi kháng Ang2-VEGF, kháng thể đặc hiệu đôi kháng CD30-CD16A, kháng thể kháng CD79b, kháng thể kháng FAP/protein dung hợp IL-2, kháng thể kháng CEA/protein dung hợp IL-2, kháng thể đặc hiệu đôi kháng CEA-CD3, kháng thể kháng DLL3, kháng thể đặc hiệu đôi kháng CD3-CD19 và kháng thể đặc hiệu đôi kháng CD20-CD3;

[8-4] được phẩm theo mục [2-3] nêu trên hoặc tác nhân theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3-8] đến [3-10] và [3-23] nêu trên, trong đó thuốc chống ung thư khác được mô tả ở mục [2-3], [3-8] đến [3-10] hoặc [3-23] nêu trên là thuốc dùng trong liệu pháp miễn dịch dùng với ung thư;

[8-5] được phẩm theo mục [8-4] nêu trên hoặc tác nhân theo mục [8-4] nêu trên, trong đó thuốc dùng trong liệu pháp miễn dịch dùng với ung thư là một hoặc nhiều loại tác nhân được chọn từ kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng PD-L1, chất đôi kháng PD-1, chất đôi kháng PD-L1/VISTA, chất đôi kháng PD-L1/TIM3, kháng thể kháng PD-L2, protein dung hợp PD-L1, protein dung hợp PD-L2, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể

kháng LAG-3, protein dung hợp LAG-3, kháng thể kháng Tim3, kháng thể kháng KIR, kháng thể kháng BTLA, kháng thể kháng TIGIT, kháng thể kháng VISTA, kháng thể kháng CD137, kháng thể kháng CSF-1R/chất ức chế CSF-1R, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng HVEM, kháng thể kháng CD27, kháng thể kháng GITR, kháng thể kháng CD28, kháng thể kháng CCR4, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể chủ vận kháng ICOS, kháng thể kháng CD4, kháng thể kháng DEC-205/protein dung hợp NY-ESO-1, kháng thể kháng SLAMF7, kháng thể kháng CD73, kháng thể kháng CD122, kháng thể chủ vận kháng CD40, chất ức chế IDO, chất chủ vận TLR, chất đối kháng thụ thể Adenosin A2A, kháng thể kháng NKG2A, kháng thể kháng CSF-1, chất tăng khả năng đáp ứng miễn dịch, chất chủ vận siêu IL-15, LAG3 hòa tan, chất đối kháng CD47 và chất đối kháng IL-12;

[8-6] được phẩm theo mục [8-5] hoặc tác nhân theo mục [8-5], trong đó kháng thể kháng PD-1 là kháng thể được chọn từ Nivolumab, Cemiplimab, Pembrolizumab, Spartalizumab, Tislelizumab, AMP-514, Dostarlimab, Toripalimab, Camrelizumab, Genolimzumab, Sintilimab, STI-A1110, ENUM 388D4, ENUM 244C8, GLS010, MGA012, AGEN2034, CS1003, HLX10, BAT-1306, AK105, AK103, BI 754091, LZM009, CMAB819, Sym021, GB226, SSI-361, JY034, HX008, ABBV181, BCD-100, ISU106, PF-06801591, CX-188, JNJ-63723283 và AB122;

[8-7] được phẩm theo mục [8-5] hoặc tác nhân theo mục [8-5], trong đó kháng thể kháng PD-L1 là kháng thể được chọn từ Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, BMS-936559, STI-1014, KN035, LY3300054, HLX20, SHR-1316, CS1001, MSB2311, BGB-A333, KL-A167, CK-301, AK106, AK104, ZKAB001, FAZ053, CBT-502, JS003 và CX-072;

[9-1] tác nhân chủ vận STING chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), công thức chung (II) hoặc công thức chung (III), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính;

[9-2] tác nhân chủ vận STING chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), công thức chung (II-1) hoặc công thức chung (III-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính;

[10-1] chất gây cảm ứng sản xuất IFN- β chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức

chung (I), công thức chung (II) hoặc công thức chung (III), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính; và

[10-2] chất gây cảm ứng sản xuất IFN- β chứa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), công thức chung (II-1) hoặc công thức chung (III-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng làm thành phần hoạt tính.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Do hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận đối với STING, nó có thể được sử dụng làm thành phần hoạt tính của tác nhân để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện hoạt tính chống khối u của hợp chất theo sáng chế (hợp chất được thể hiện trong Ví dụ 1) trong mô hình khối u dưới da mang dòng tế bào ung thư ruột kết MC38 ở chuột. Chất dẫn thuốc và hợp chất theo sáng chế (n=6) được dùng lần lượt trong 7 ngày sau khi cấy ghép MC38, và sự thay đổi ở thể tích khối u được đo liên tục cho đến 26 ngày sau khi cấy ghép.

Fig.2 thể hiện hoạt tính chống khối u của hợp chất theo sáng chế (mỗi hợp chất thể hiện trong các Ví dụ 10, 10 (1) và 10 (2)) trong mô hình khối u dưới da mang dòng tế bào ung thư ruột kết MC38 ở chuột. Chất dẫn thuốc và các hợp chất theo sáng chế (n=8) được dùng lần lượt trong 7 ngày sau khi cấy ghép MC38, và sự thay đổi ở thể tích khối u được đo liên tục cho đến 28 ngày sau khi cấy ghép.

Fig.3 thể hiện hoạt tính chống khối u của các hợp chất theo sáng chế (mỗi hợp chất được thể hiện trong các Ví dụ từ 10 (3) đến 10 (6)) trong mô hình khối u dưới da mang dòng tế bào ung thư ruột kết MC38 ở chuột. Chất dẫn thuốc và các hợp chất theo sáng chế (n=6) được dùng lần lượt trong 8 ngày sau khi cấy ghép MC38, và sự thay đổi trong thể tích khối u được đo liên tục cho đến 30 ngày sau khi cấy ghép.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, các ví dụ về “nguyên tử halogen” bao gồm nguyên tử flo, nguyên

tử clo, nguyên tử brom và nguyên tử iot.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C1-4 alkyl” bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm *n*-propyl, nhóm isopropyl, nhóm *n*-butyl, nhóm isobutyl, nhóm *sec*-butyl và nhóm *tert*-butyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C1-5 alkyl” bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm *n*-propyl, nhóm isopropyl, nhóm *n*-butyl, nhóm isobutyl, nhóm *sec*-butyl, nhóm *tert*-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl và nhóm 2,3-dimethylpropyl.

Theo sáng chế, “nhóm C1-3 alkylen” là nhóm metylen, nhóm etylen hoặc nhóm propylen.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C1-4 alkoxy group” bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm *n*-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm *n*-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm *sec*-butoxy và nhóm *tert*-butoxy.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C1-4 haloalkyl” bao gồm nhóm flometyl, nhóm clometyl, nhóm brommetyl, nhóm iotmetyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm pentaflloetyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 2-clopropyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-clopropyl, nhóm 4,4,4-triflobutyl và nhóm 4-brombutyl và nhóm tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C1-4 haloalkoxy” bao gồm nhóm triflometoxy, nhóm triclometoxy, nhóm clometoxy, nhóm brommetoxy, nhóm flometoxy, nhóm iotmetoxy, nhóm diflometoxy, nhóm dibrommetoxy, nhóm 2-cloetoxo, nhóm 2,2,2-trifloetoxo, nhóm 2,2,2-tricloetoxo, nhóm 3-brompropoxy, nhóm 3-clopropoxy, nhóm 2,3-diclopropoxy và nhóm tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C3-6 xycloalkyl” bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl và nhóm xyclohexyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C3-7 xycloalkyl” bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl và nhóm xycloheptyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C3-7 xycloalkylen” bao gồm nhóm

xyclopropylen, nhóm xyclobutylen, nhóm xyclopentylen, nhóm xyclohexylen và nhóm xycloheptylen.

Theo sáng chế, các ví dụ về “nhóm C1-4 alkoxycarbonyl” bao gồm nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm *n*-propoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm *n*-butoxycarbonyl, nhóm isobutoxycarbonyl, nhóm *sec*-butoxycarbonyl, và nhóm *tert*-butoxycarbonyl.

Theo sáng chế, các ví dụ về “vòng cacbon đơn vòng C5-6” bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen và dạng tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về “vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh” bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xyclopenten, xyclohexen, xyclopentadien, xyclohexadien, benzen, xycloheptan, xyclohepten, xycloheptadien, pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, oxolan, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxothian, dioxothian, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin,

dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và dạng tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về “vòng đôi có từ 8 đến 10 cạnh” bao gồm pentalen, perhydropentalen, inden, perhydroinden, indan, azulen, perhydroazulen, naphthalen, dihydronaphthalen, tetrahydronaphthalen, perhydronaphthalen, thienopyrazol, thienoimidazol, pyrazolothiazol, indol, isoindol, indolizin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, purin, benzoxazol, benzothiazol, benzimidazol, imidazopyridin, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol, dihydrobenzoxazol, perhydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzoimidazol, perhydrobenzoimidazol, dioxaindan, benzodithiolan, dithianaphthalen, quinolin, isoquinolin, quinolidin, phthalazin, pteridin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, chromen, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophthalazin, tetrahydrophthalazin, perhydrophthalazin, dihydronaphthyridin, tetrahydronaphthyridin, perhydronaphthyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydroxinolin, tetrahydroxinolin, perhydroxinolin, benzooxathian, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzothiazin, pyrazinomorpholin, benzodioxan, chroman, benzodithian và dạng tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về “dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh” bao gồm pyrol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyrolin, pyrolidin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, imidazol, pyrazol, furazan,

oxadiazol, thiadiazol, imidazolin, imidazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, tetrazolin, tetrazolidin, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, oxolan, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dithiolan, pyridin, oxazin, thiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, morpholin, thiomorpholin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, oxadiazin, thiadiazin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, pyran, dihydropyran, tetrahydropyran, oxothian, dioxothian, oxathian, dioxan, thiopyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dithian và dạng tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về "dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh" bao gồm pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, furan, thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin và dạng tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về "dị vòng chứa nitơ thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ và không có bất kỳ nguyên tử khác loại khác" bao gồm pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin và dạng tương tự.

Theo sáng chế, các ví dụ về "dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh" bao gồm oxiran, aziridin, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrolin, pyrolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol, dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol, dihydrothiazol, tetrahydrothiazol, dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol, dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, dihydrothiadiazol,

tetrahydrothiadiazol, oxolan, dioxolan, dithiolan, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin, thiomorpholin, oxothian, dioxothian, oxathian, dioxan, dithian, azepin, diazepin, oxepin, thiepin, oxazepin, oxadiazepin, thiazepin, thiadiazepin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin và dạng tương tự.

Trong bản mô tả của sáng chế, các ví dụ về “nhóm gốc tự do tạo ra hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, do kết quả của sự phân hủy in vivo” bao gồm nhóm được xác định là R^{FR} .

Vòng A trong công thức chung (I), (I-1), (II) hoặc (II-1) theo sáng chế tốt hơn là dị vòng thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn nữa là pyrazol, triazol (ví dụ, 1,2,3-triazol và 1,2,4-triazol), tetrazol, oxazol, isoxazol, imidazol, thiazol hoặc isothiazol, và tốt hơn thêm nữa là, pyrazol, khi Vòng B trong công thức chung (I) hoặc (I-1) theo sáng chế tốt hơn là (i) vòng cacbon đơn vòng C5-6 hoặc (ii) dị vòng đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và tốt hơn nữa là benzen.

Hơn nữa, Z trong công thức chung (I) hoặc (I-1) theo sáng chế tốt hơn là nguyên tử oxy, Y tốt hơn là $-CH=$, và X tốt hơn là nguyên tử nitơ.

L^2 trong công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, công thức (Ib), công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự hoặc công thức (Ib-1) theo sáng chế tốt hơn là liên kết hoặc nhóm C1-3 alkylen, và tốt hơn nữa là, liên kết, và L^1 tốt hơn là -O-, -CONH-, -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-, và tốt hơn nữa là -CONH- (miễn là phía trái của nhóm được liên kết với Vòng B), -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-, R^1 tốt hơn là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nhóm C1-4 alkyl hoặc nhóm carboxy, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl, và tốt hơn thêm nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm *n*-propyl, R^2 và R^{2c} lần lượt tốt hơn là nhóm nitro và $NR^{2a}R^{2b}$ và $NR^{2d}R^{2e}$, tốt hơn nữa là nhóm amino, và R^3 tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm hydroxyl, và tốt hơn nữa là nguyên tử halogen.

trong công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, công thức (Ib), công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự hoặc công thức (Ib-1) theo sáng chế, *m* tốt hơn là 1 và *p* và *pa* tốt hơn là không hoặc 1, và tốt hơn nữa là không. Trong công thức (Ib) hoặc (Ib-1) hoặc công thức chung (II), (II-1), (III) hoặc (III-1) theo sáng chế, *n* tốt hơn là 2 hoặc 1.

R^{2a} , R^4 và R^6 trong công thức chung (I) hoặc dạng tương tự theo sáng chế tốt hơn là các nguyên tử hydro, và R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} trong công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự tốt hơn là các nguyên tử hydro hoặc nhóm phosphonooxyalkyl, và nhóm phosphonooxyalkyl tốt hơn là -CH₂OP(=O)(OH)₂, -CHCH₃OP(=O)(OH)₂ hoặc -CH₂OP(=O)(OH)(OCH₂OCO₂CH(CH₃)₂), và tốt hơn nữa là -CH₂OP(=O)(OH)₂. Tuy nhiên, hai hoặc nhiều R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} không đồng thời là nhóm phosphonooxyalkyl.

W trong công thức (Ib), công thức (Ib-1), công thức chung (II), công thức chung (II-1), công thức chung (III) hoặc công thức chung (III-1) theo sáng chế tốt hơn là -CH= và *V* tốt hơn là -CH=.

U trong công thức (Ib), công thức (Ib-1), công thức chung (II) hoặc công thức chung (II-1) theo sáng chế tốt hơn là nguyên tử cacbon.

T trong công thức chung (I), (I-1), (II) hoặc (II-1) theo sáng chế tốt hơn là nguyên tử nitơ.

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) theo sáng chế, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng tốt hơn

là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (II), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, tốt hơn nữa là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (III), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Hơn nữa, các hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), các N-oxit của chúng, các tiền thuốc của chúng, các muối được dụng của chúng, hoặc các solvat của chúng được ưu tiên, ví dụ, các hợp chất từ (1) đến (35) được mô tả ở mục [26] nêu trên, các N-oxit của chúng, các tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc các solvat của chúng.

Ngoài ra, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) theo sáng chế, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng tốt hơn là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (II-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, tốt hơn nữa là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (III-1), N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Hơn nữa, các hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), các N-oxit của chúng, các muối được dụng của chúng, hoặc các solvat của chúng được ưu tiên, ví dụ, các hợp chất từ (1) đến (44) được mô tả ở mục [1-33] nêu trên, các N-oxit của chúng, các muối được dụng của chúng, hoặc các solvat của chúng. Hơn nữa, các solvat của các hợp chất được mô tả ở mục [1-33] nêu trên tốt hơn là các hydrat của các hợp chất từ (1) đến (44) được mô tả ở mục [1-33] nêu trên hoặc các muối được dụng của chúng (ví dụ, các muối kim loại kiềm (ví dụ, muối lithi, muối natri và muối kali, v.v.)).

Các chất đồng phân

Trừ khi có quy định khác được nêu trong sáng chế, các ví dụ về chất đồng phân bao gồm tất cả các chất đồng phân. Ví dụ, nhóm alkyl bao gồm các alkyl mạch thẳng và mạch nhánh. Hơn nữa, các chất đồng phân hình học (dạng E, dạng Z, dạng cis, dạng trans) ở dạng các liên kết đôi, vòng và vòng ngưng tụ, các chất đồng phân quang học do sự có mặt của nguyên tử cacbon bất đối xứng và dạng tương tự (R, dạng S, cấu hình α , β , các chất đồng phân đối quang, các chất đồng phân không đối quang), các chất nền hoạt động quang học có hoạt tính quang học (các chất đồng phân D, L, d, l), các chất

nền phân cực (các chất nền phân cực cao, các chất nền phân cực thấp) bằng cách phân tách sắc ký, các hợp chất cân bằng, các chất đồng phân quay, và các hỗn hợp của chúng ở tỷ lệ bất kỳ, các hỗn hợp racemic, tất cả được bao gồm trong sáng chế. Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân do các đồng phân hỗn hợp.

Hơn nữa, các chất đồng phân quang học theo sáng chế không bị giới hạn ở những chất tinh khiết 100%, và có thể chứa các chất đồng phân quang học khác có độ tinh khiết nhỏ hơn 50%.

Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác đi được nêu, rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, các ký hiệu:



thể hiện là nhóm được nối với phía còn lại của bề mặt giấy (mà là, cấu hình sắp xếp α),



thể hiện là nhóm được nối với phía trước của bề mặt giấy (mà là, cấu hình sắp xếp β),



thể hiện là nó là cấu hình α , cấu hình β hoặc hỗn hợp của chúng ở tỷ lệ bất kỳ, và



là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

Các dạng N-oxit

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự có thể được chuyển hóa thành dạng N-oxit của chúng bằng phương pháp đã biết. Dạng N-oxit có nghĩa là hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự mà trong đó nguyên tử nitơ bị oxy hóa. Hơn nữa, các dạng N-oxit có thể trở thành các tiền thuốc của chúng, các muối được dụng của chúng hoặc các solvat của chúng, như được mô tả trong mục Các tiền thuốc dưới đây, mục Các muối dưới đây và

mục Các solvat dưới đây.

Các tiền thuốc

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc N-oxit của chúng có thể được chuyển hóa thành tiền thuốc của chúng bằng phương pháp đã biết. Tiền thuốc là hợp chất mà được chuyển hóa thành, ví dụ, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc dạng N-oxit của chúng bằng phản ứng với các enzym hoặc axit dạ dày hoặc dạng tương tự *in vivo*. Ví dụ, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự hoặc N-oxit của chúng mà trong đó bất kỳ một trong số R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} là R^{FR} nêu trên có thể được dùng làm tiền thuốc của hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc dạng N-oxit của chúng, và các tiền thuốc được ưu tiên, ví dụ, các hợp chất trong các mục (14), (18), (19), (32), (37) đến (39), (41) và (42) được mô tả trong mục [1-33] nêu trên. Các tiền thuốc của các hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng N-oxit của chúng có thể được thay đổi thành hợp chất tương ứng biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc N-oxit của chúng dưới các điều kiện sinh lý như được mô tả trong Hirokawa Shoten, 1990, "Development of Pharmaceuticals", Volume 7, "Molecular Design," trang 163-198.

Các ví dụ về các tiền thuốc khác của hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc dạng N-oxit của chúng bao gồm, trong trường hợp mà hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc dạng N-oxit của chúng có dị vòng chứa nitơ thơm đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ và không có nguyên tử khác loại khác, các hợp chất mà trong đó nguyên tử nitơ trong dị vòng chứa nitơ được axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất mà trong đó nguyên tử nitơ trong dị vòng chứa nitơ trong hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự là được eicosanoylat hóa, alanylat hóa, pentylaminocarbonylat hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonylat hóa, tetrahydrofuranylat hóa, pyrrolidylmetylat hóa, pivaloyloxymetylat hóa, axetoxymetylat hóa hoặc *tert*-butylat hóa v.v.), trong trường hợp mà hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự có nhóm amino, các hợp chất mà

trong đó nhóm amino được axylat hóa, alkylat hóa hoặc phosphorylat hóa (ví dụ, hợp chất mà trong đó nhóm amino trong hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự được eicosanoylat hóa, alanylat hóa, pentylaminocarbonylat hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonylat hóa, tetrahydrofuranylat hóa, pyrolidylmetylat hóa, pivaloyloxymetylat hóa, axetoxymetylat hóa hoặc *tert*-butylat hóa, v.v.), trong trường hợp mà hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự có nhóm hydroxyl, các hợp chất mà trong đó nhóm hydroxyl được axylat hóa, alkylat hóa, phosphorylat hóa hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất mà trong đó nhóm hydroxyl trong hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự được axetylat hóa, palmitoylat hóa, propanoylat hóa, pivaloylat hóa, suxcinylat hóa, fumarylat hóa, alanylat hóa hoặc dimetylaminometylcarbonylat hóa, v.v.), và trong trường hợp mà hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự có nhóm carboxy, các hợp chất mà trong đó nhóm carboxy được este hóa hoặc amidat hóa (ví dụ, hợp chất mà trong đó nhóm carboxy của hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự được etyleste hóa, phenyleste hóa, carboxymetylestes hóa, dimetylaminometylestes hóa, pivaloyloxymetylestes hóa, 1-{(etoxycarbonyl)oxy}etyleste hóa, phthalidyleste hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metylestes hóa, 1-[(xyclohexyloxy)carbonyl]oxy}etyleste hóa hoặc metylamidat hóa v.v.) và tương tự. Các hợp chất này bản thân nó có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết. Ngoài ra, tiền thuốc của hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự hoặc dạng N-oxit của chúng có thể trở thành muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, như được mô tả trong mục Các muối dưới đây và mục Các solvat dưới đây.

Các muối

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng hoặc tiền thuốc của chúng và hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự hoặc N-oxit của chúng có thể được chuyển hóa thành muối được dụng tương ứng bằng phương pháp đã biết. Ở bản mô tả này, các ví dụ về các muối được dụng bao gồm muối kim loại kiềm (ví dụ, muối lithi, muối natri và muối kali, v.v.), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magie và muối bari, v.v.), muối amoni,

muối amin hữu cơ (ví dụ, muối amin béo (ví dụ, muối metylamin, muối dimetylamin, muối xyclopentylamin, muối trimetylamin, muối trietylamin, muối dixyclohexylamin, muối monoetanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain, muối meglumin, muối tris(hydroxymetyl)aminometan, và muối etylendiamin, v.v.), muối aralkylamin (ví dụ, muối benzylamin, muối phentylamin, muối *N*, *N*-dibenzyletylendiamin và muối bentamin, v.v.), muối amin thơm dị vòng (ví dụ, muối piperidin, muối pyridin, muối picolin, muối quinolin và muối isoquinolin, v.v.), muối amoni bậc bốn (ví dụ, muối tetrametylamoni, muối tetraetylamoni, muối benzyltrimetylamoni, muối benzyltrietylamoni, muối benzyltributylamoni, muối methyltrioctylamoni và muối tetrabutylamoni, v.v.), muối axit amin bazơ (ví dụ, muối arginin, muối lysin, v.v.) và các muối *N*-metyl-*D*-glucamin, v.v.), muối cộng axit (ví dụ, muối axit vô cơ (ví dụ muối hydroclorua, muối hydrobromua, muối hydroiodua, sulphat, phosphat và nitrat v.v.) và muối axit hữu cơ (ví dụ, axetat, trifloaxetat, lactat, tartrat, oxalat, fumarat, maleat, benzoat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, isethionat, glucuronat và gluconat, v.v.), v.v.) và dạng tương tự. Muối được dụng tốt hơn là hòa tan trong nước.

Cụ thể là, trong số các hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự mà trong đó bất kỳ một trong số R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} là nhóm phosphonooxyalkyl được nêu trên, các ví dụ về các nhóm này mà tạo thành muối cùng với nhóm bao gồm muối kim loại kiềm được nêu trên, muối kim loại kiềm thổ được nêu trên, muối magie, muối kẽm, muối amoni, muối amin hữu cơ và dạng tương tự, và trong số các muối này, muối kim loại kiềm tốt hơn là muối natri và muối kali, muối kim loại kiềm thổ tốt hơn là muối canxi, và muối amin hữu cơ tốt hơn là muối axit amin bazơ (ví dụ, muối arginin (ví dụ, muối L-arginin), muối lysin (ví dụ, muối L-lysin), v.v.), muối meglumin, muối tris(hydroxymetyl)aminometan và dạng tương tự.

Các solvat

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng hoặc muối được dụng của chúng và hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng hoặc muối được

dụng của chúng cũng có thể được chuyển hóa thành solvat bằng phương pháp đã biết. Solvat tốt hơn là có độ tính thấp và hòa tan trong nước. Các ví dụ về các solvat thích hợp bao gồm solvat với dung môi như nước hoặc rượu (ví dụ, etanol v.v.). Ở đây, hydrat có thể là ở dạng, ví dụ, polyhydrat như monohydrat hoặc pentahydrat, hoặc hydrat thấp như hemihydrat. Các ví dụ về các dạng của các hydrat của hợp chất theo sáng chế bao gồm monohydrat, dihydrat, trihydrat và di- to tri-hydrat. Hơn nữa, các ví dụ về các dạng của các hydrat này bao gồm clathrat hydrat. Các hydrat này có thể thu được bằng cách kết tủa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I), N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng hoặc các muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1), N-oxit của chúng hoặc muối được dụng của chúng từ, ví dụ, dung môi hữu cơ chứa nước.

Chất đồng tinh thể

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, và hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng có thể được đồng kết tinh với tác nhân tạo chất đồng tinh thể phù hợp. Chất đồng tinh thể tốt hơn là chất đồng tinh thể được dụng mà có thể được đồng kết tinh với tác nhân tạo chất đồng tinh thể được dụng. Chất đồng tinh thể được xác nhận như tinh thể mà trong đó hai hoặc nhiều phân tử được tạo thành bởi các sự tương tác giữa các phân tử khác với các liên kết ion. Hơn nữa, chất đồng tinh thể có thể là phức hợp của phân tử trung tính và muối. Chất đồng tinh thể có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách kết tinh nóng chảy, tái kết tinh từ dung môi hoặc bằng cách nghiền vật lý các thành phần với nhau. Các ví dụ về các tác nhân tạo chất đồng tinh thể phù hợp bao gồm các tác nhân được mô tả trong WO2006/007448, như axit 4-aminobenzoic, 4-aminopyridin, adenin, alanin, axit axetylsalixylic và dạng tương tự.

Các chất đồng vị phóng xạ

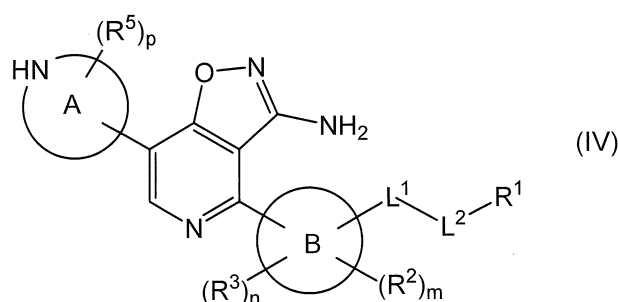
Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng, tiền thuốc của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng và

hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự, N-oxit của chúng, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng có thể được đánh dấu bằng đồng vị hoặc dạng tương tự (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I , v.v.). Các ví dụ bao gồm hợp chất mà trong đó tất cả hoặc một phần các nguyên tử hydro cấu thành một hoặc nhiều nhóm trong số R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 và R^7 trong công thức chung (I) hoặc R^1 , R^{2c} , R^3 , R^{4a} , R^5 , R^{6a} và R^7 trong công thức chung (I-1) được thay thế bằng các nguyên tử nước nặng hoặc các nguyên tử triti, ví dụ, 4-(4-amino-2-fluoro-5-(methoxy- d_3)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin và dạng tương tự. Theo sáng chế, “methyl- d_3 ” và “methoxy- d_3 ” lần lượt là nhóm triduteriomethyl và nhóm triduteriomethoxy.

Phương pháp sản xuất các hợp chất theo sáng chế

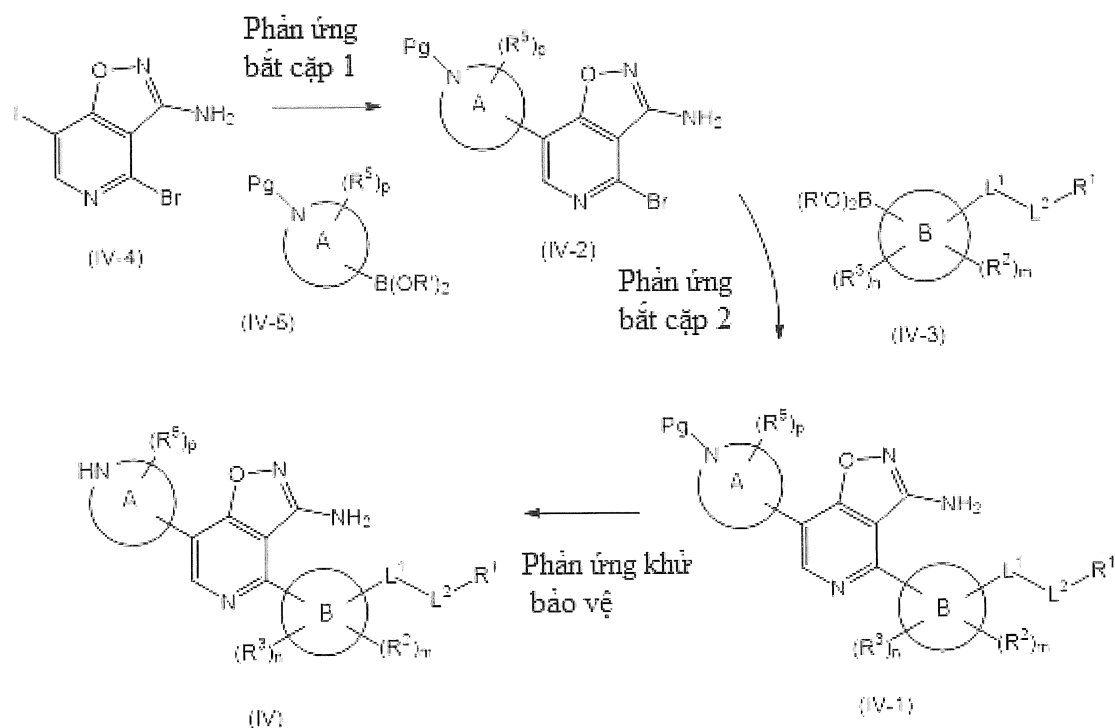
Hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết phù hợp, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), các phương pháp dưới đây, các phương pháp thể hiện trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và phương pháp tương tự và sau đó sử dụng chúng trong tổ hợp.

Trong số các hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I) hoặc dạng tương tự, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (IV):



[trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.] có thể được sản xuất bằng phương pháp biểu diễn bằng Sơ đồ Phản ứng 1 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



[trong đó, Pg là nhóm bảo vệ đối với nhóm amino (ví dụ, nhóm *tert*-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm fluorenylcarbonyl, nhóm trityl, nhóm *o*-nitrobenzensulfinyl hoặc nhóm axetyl), và mỗi R' độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C1-5 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử halogen, ở đây khi R' là nhóm C1-5 alkyl, hai R' có thể tạo thành vòng dioxaborolan cùng với nguyên tử oxy và nguyên tử boron liền kề, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.]

Phản ứng Bất cặp 1 trong Sơ đồ Phản ứng 1 có thể được thực hiện bằng phản ứng bất cặp Suzuki đã biết, ví dụ, ở 0 đến 200 °C, với sự có mặt hoặc vắng mặt của 0,01 đến 100 mol% chất xúc tác paladi (ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin) paladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, paladi axetat, paladi axetylaxetonat, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi diclometan complex hoặc bis[di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin]paladi, v.v.) và 0,01 đến 400 mol% phối tử phosphin (ví dụ, triphenylphosphin, tri-*tert*-butylphosphin, trixyclohexylphosphin hoặc di(1-adamantyl)-*n*-butylphosphin hoặc dạng tương tự), trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, dioxan, etyl

axetat, metanol, etanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc *N*-methylpyrrolidon, v.v.) riêng lẻ hoặc dung môi được trộn với nước, với sự có mặt hoặc vắng mặt của 1 đến 10 đương lượng của bazơ (ví dụ, kali carbonat, natri carbonat, xesi carbonat, natri hydroxyt, kali hydroxyt, natri phosphat, kali trietylamin phosphat hoặc *N,N*-diisopropyletylamin hoặc dạng tương tự), với sự có mặt của 1 đến 10 đương lượng của chất phản ứng axit boric.

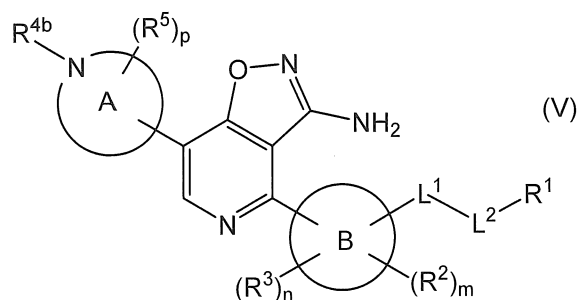
Hơn nữa, Phản ứng Bất cặp 1 cũng có thể được thực hiện bằng phản ứng bất cặp đã biết sử dụng chất phản ứng hữu cơ kim loại, ví dụ, phản ứng Negishi sử dụng chất phản ứng kẽm thay cho chất phản ứng axit boric, phản ứng Still sử dụng chất phản ứng thiếc thay cho chất phản ứng axit boric, phản ứng bất cặp **Hiyama** sử dụng chất phản ứng silicon thay cho chất phản ứng axit boric, và phản ứng Kumada sử dụng chất phản ứng Grignard thay cho chất phản ứng axit boric và chất xúc tác niken thay cho chất xúc tác paladi cũng được tiến hành.

Phản ứng Bất cặp 2 trong Sơ đồ Phản ứng 1 cũng được tiến hành bằng phản ứng bất cặp Suzuki đã biết, phản ứng Negishi, phản ứng Still, phản ứng bất cặp Hiyama, phản ứng Kumada, hoặc phản ứng tương tự.

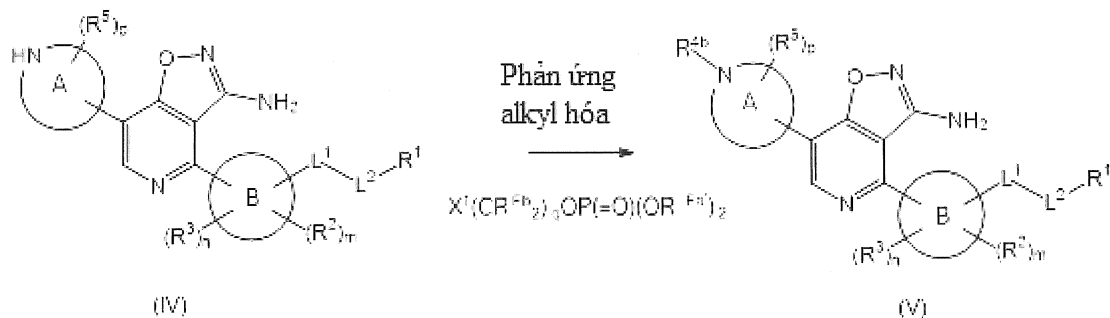
Phản ứng khử bảo vệ trong Sơ đồ Phản ứng 1 có thể được thực hiện bằng phản ứng khử bảo vệ đã biết trong các điều kiện axit, ví dụ, ở 0 đến 100 °C trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, dioxan, etyl axetat, metanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran hoặc anisol, v.v.), trong axit hữu cơ (ví dụ, axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic hoặc axit *p*-tosylic, v.v.) hoặc axit vô cơ (ví dụ, axit hydrocloric hoặc axit sulfuric, v.v.) hoặc hỗn hợp của chúng (ví dụ, hydro bromua/axit axetic v.v.), và với sự có mặt hoặc vắng mặt của 2,2,2-trifloetanol.

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự mà trong đó không trong số R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} là R^{FR} nêu trên có thể được sản xuất bằng phương pháp biểu diễn bằng Sơ đồ Phản ứng 1 nêu trên.

Hơn nữa, trong số các hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (I-1) hoặc dạng tương tự, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (V):



[trong đó, R^{4b} là $-(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa'})_2$, mỗi $R^{Fa'}$ độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, $-(CH_2)_2OH$ hoặc $-CH_2OCO_2CH(CH_3)_2$ và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.] được sản xuất bằng cách đưa hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (IV) vào phản ứng alkyl hóa dưới đây, và nếu $R^{Fa'}$ là nhóm bảo vệ, được đưa vào trong phản ứng khử bảo vệ, nếu cần.



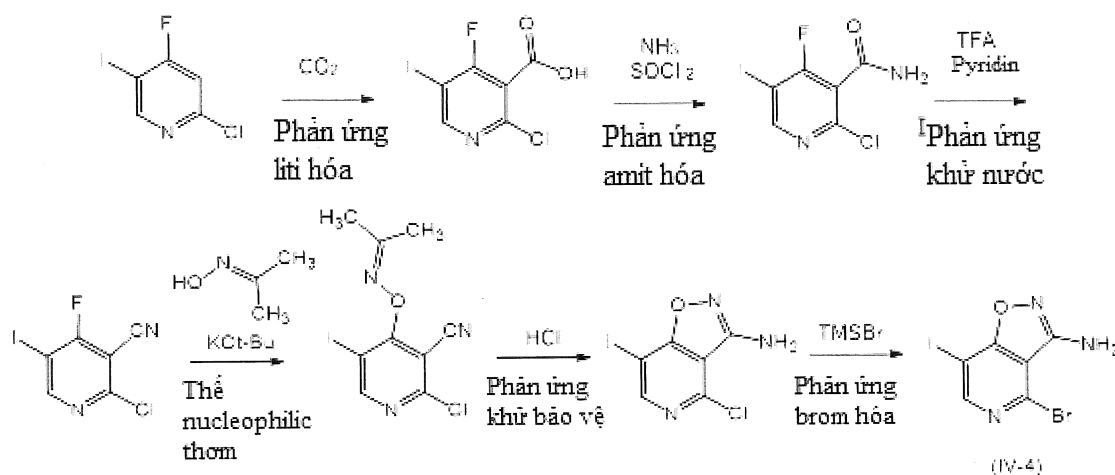
[trong đó, X^1 là nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như được mô tả ở trên.]

ở đây, phản ứng alkyl hóa là đã biết, và ví dụ, được thực hiện bằng cách cho $X^1(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa'})_2$ phản ứng với hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (IV), trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, dioxan, etyl axetat, metanol, etanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran, dimethylformamit, *N*-metylpyrrolidon và dimetyl sulfoxua, v.v.), với sự có mặt của bazơ vô cơ (kali carbonat, natri carbonat, xesi carbonat, natri hydroxyt hoặc kali hydroxyt, v.v.) hoặc bazơ hữu cơ (ví dụ, trietylamin, *N,N*-diisopropylamin, liti diisopropylamit, liti bis(trimetylsilyl)amit, natri bis(trimetylsilyl)amit, kali bis(trimetylsilyl)amit, *tert*-butylimino-tris(dimetylamino)phosphoran, *tert*-butylimino-tri(pyridino)phosphoran hoặc 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan, v.v.). Hơn nữa, trong trường hợp mà $R^{Fa'}$ là nhóm bảo vệ, phản

ứng khử bảo vệ của $R^{Fa'}$ cũng là đã biết, và ví dụ, nó có thể được thực hiện bằng phản ứng khử bảo vệ đã biết trong các điều kiện axit hoặc phản ứng hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác paladi-carbon hoặc dạng tương tự. Ngoài ra, trong trường hợp mà $R^{Fa'}$ là nhóm bảo vệ, nó tương đương với nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl, mà các ví dụ bao gồm nhóm methyl, nhóm trityl, nhóm metoxymethyl, nhóm 1-etoxyetyl, nhóm metoxyetoxymethyl, nhóm 2-tetrahydropyranyl, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl, nhóm *tert*-butyldimetylsilyl, nhóm *tert*-butyldiphenylsilyl, nhóm axetyl, nhóm pivaloyl, nhóm benzoyl, nhóm benzyl, nhóm *p*-metoxybenzyl, nhóm allyloxycarbonyl hoặc nhóm 2,2,2-tricloetoxy carbonyl hoặc dạng tương tự. Hơn nữa, phản ứng hydro hóa với sự có mặt của chất xúc tác paladi-carbon hoặc dạng tương tự được thực hiện, ví dụ, ở nhiệt độ trong phòng đến 120 °C, trong khí quyển khí hydro của 1 đến 20 atm, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan, etyl axetat hoặc rượu isopropyl, v.v.), với sự có mặt của 0,01 đến 100 mol% chất xúc tác (ví dụ, paladi-carbon, platinum-carbon, paladi hydroxyt-carbon hoặc rhodium-carbon, v.v.).

Hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (IV-4) trong Sơ đồ Phản ứng 1 có thể được sản xuất bằng phương pháp biểu diễn bằng Sơ đồ Phản ứng 2 sau đây.

Sơ đồ phản ứng 2



Phản ứng lithi hóa trong Sơ đồ Phản ứng 2 có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phản ứng bazơ (ví dụ, lithi diisopropylamit, *n*-butylliti hoặc *tert*-butylliti, v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, tetrahydrofuran, dietylete, dioxan, diclometan, dicloetan, *n*-hexan hoặc toluen, hoặc dung môi được trộn của chúng, v.v.),

ở -78 °C đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bổ sung carbon dioxit (ví dụ, khí carbon dioxit hoặc đá khô, v.v.), và sau đó phản ứng nó ở -78 °C đến nhiệt độ trong phòng.

Phản ứng amit hóa trong Sơ đồ Phản ứng 2 có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phản ứng nó thành tác nhân halit axit (ví dụ, oxalyl clorua hoặc thionyl clorua, v.v.) ở -78 °C đến nhiệt độ hồi lưu reflux trong dung môi hữu cơ (ví dụ, cloroform, diclometan, dietylete, tetrahydrofuran hoặc dimetoxietan, v.v.) hoặc trong điều kiện không có dung môi, và sau đó phản ứng halit axit ở -78 °C đến nhiệt độ hồi lưu, với sự bổ sung amoniac (ví dụ, khí amoniac, nước amoniac hoặc dung dịch amoniac metanol, v.v.), với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin hoặc *N, N*-dimetylaminopyridin, v.v.).

Phản ứng khử nước trong Sơ đồ Phản ứng 2 có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phản ứng nó ở -78 °C đến nhiệt độ hồi lưu, với sự có mặt hoặc vắng mặt của dung môi (ví dụ, cloroform, diclometan, dietylete, tetrahydrofuran hoặc dimetoxietan, v.v.), với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, *N, N*-dimetylaminopyridin hoặc *N, N*-diisopropyletylamin, v.v.), với sự có mặt của tác nhân khử nước (ví dụ, thionylclorua, trifloaxetic anhydrua, axetic anhydrua, diphosphorus pentoxit hoặc muối nội (metoxycarbonylsulfamoyl)trietylamoni hydroxyt, v.v.).

Phản ứng thế nucleophilic thiom trong Sơ đồ Phản ứng 2 có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phản ứng nó ở nhiệt độ phòng đến 120 °C, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, *N, N*-dimetylaxetamit, *N, N*-dimetylformamit, tetrahydrofuran, axetonitril, 2-propanol hoặc dimetyl sulfoxua hoặc dung môi được trộn của chúng, v.v.), với sự có mặt của 1 đến 10 đương lượng axetoxim và bazơ (ví dụ, *tert*-butoxy kali, *tert*-butoxy natri, kali carbonat, xesi carbonat, natri hydro carbonat hoặc trikali phosphat, v.v.).

Phản ứng khử bảo vệ trong Sơ đồ Phản ứng 2 có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phản ứng khử bảo vệ trong điều kiện axit. Ví dụ, nó có thể được thực hiện ở 0 đến 100 °C, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, dioxan, etylaxetat, metanol, rượu isopropyl, tetrahydrofuran hoặc anisol, v.v.), trong dung môi

hữu cơ (ví dụ, axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic hoặc axit *p*-tosylic, v.v.) hoặc axit vô cơ (ví dụ, axit hydrocloric hoặc axit sulfuric, v.v.) hoặc hỗn hợp của chúng (ví dụ, hydro bromua/axit axetic v.v.) với sự có mặt hoặc vắng mặt 2,2,2-trifloetanol.

Phản ứng brom hóa trong Sơ đồ Phản ứng 2 có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, nó có thể được thực hiện ở -78 °C đến 100 °C, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, tetrahydrofuran, axetonitril, dioxan, etylaxetat hoặc axit axetic, v.v.), với sự có mặt hoặc vắng mặt 1 đến 10 đương lượng của tác nhân brom hóa (ví dụ, trimetylsilylbromua (TMSBr), bromin, axit hydrobromic hoặc phosphorus tribromua, v.v.) và 0,1 đến 100 mol% chất xúc tác (ví dụ, đồng (II) bromua hoặc liti bromua, v.v.).

Trong các phản ứng tương ứng trong bản mô tả này, các hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu, các hợp chất hoặc các chất phản ứng sẽ được bổ sung, ví dụ, hợp chất được biểu diễn bằng công thức chung (IV-3) hoặc công thức chung (IV-5) và hợp chất được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa hoặc Sơ đồ Phản ứng 2 đã biết hoặc có thể được sản xuất theo các phương pháp đã biết hoặc các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Trong số các hợp chất được sử dụng theo sáng chế, các hợp chất có hoạt tính quang học có thể được sản xuất bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu hoặc các chất phản ứng có hoạt tính quang học, bằng cách phân giải quang học chất trung gian raxemic và sau đó tạo thành hợp chất sẽ được sử dụng theo sáng chế, hoặc bằng cách phân giải quang học hợp chất raxemic. Phương pháp phân giải quang học này là đã được biết đến, và ví dụ, có phương pháp hoặc tương tự để tạo thành muối/phức với các hợp chất hoạt động quang học khác và tiến hành tái kết tinh, và sau đó cô lập hợp chất mong muốn hoặc tách trực tiếp bằng cách sử dụng cột bất đối xứng v.v.

Trong các phản ứng tương ứng trong bản mô tả này, phản ứng bao gồm gia nhiệt có thể được tiến hành bằng cách sử dụng bể nước, bể dầu, bể cát hoặc lò vi sóng, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong các phản ứng tương ứng theo sáng chế, chất phản ứng hỗ trợ pha rắn hỗ trợ polyme phân tử cao (ví dụ, polystyren, polyacrylamit, polypropylen hoặc polyetylen

glycol, v.v.) có thể được sử dụng khi phù hợp.

Trong các phản ứng tương ứng theo sáng chế, các sản phẩm phản ứng có thể được tinh chế bằng các phương pháp tinh chế thông thường, ví dụ, các phương pháp như chưng cất trong áp suất hường hoặc áp suất giảm, sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng silica gel hoặc magie silicat, sắc ký lớp mỏng, nhựa trao đổi ion, nhựa chống muối hoặc sắc ký cột, rửa, tái kết tinh và phương pháp tương tự. Việc tinh chế có thể được thực hiện bằng các phản ứng tương ứng hoặc có thể được thực hiện sau khi hoàn thành một số phản ứng.

Độc tính

Hợp chất theo sáng chế có độc tính đủ thấp và có thể sử dụng an toàn như được phẩm.

Ứng dụng vào dược phẩm

Do hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận đối với STING, nó có thể được kê đơn như tác nhân hiệu quả để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm.

Theo sáng chế, các ví dụ về thuật ngữ “điều trị ung thư” bao gồm các liệu pháp (a) để làm giảm sự tăng sinh của các tế bào ung thư, (b) để giảm các triệu chứng bị gây ra bởi ung thư, để cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mắc ung thư, (c) để giảm liều lượng các thuốc chống ung thư hoặc các chất hỗ trợ để trị liệu ung thư khác đã được dùng và/hoặc (d) để kéo dài sự sống của bệnh nhân mắc ung thư. và, thuật ngữ “ngăn chặn sự tiến triển của ung thư” có nghĩa là để trì hoãn sự tiến triển của ung thư, để ổn định các triệu chứng liên quan đến ung thư, và để đảo ngược sự tiến triển của các triệu chứng. Thuật ngữ "ngăn chặn sự tái phát của ung thư" có nghĩa là để ngăn ngừa sự tái phát của ung thư ở bệnh nhân mà tổn thương do ung thư đã được hoàn toàn hoặc cơ bản loại bỏ hoặc cắt bỏ bằng liệu pháp điều trị ung thư hoặc phẫu thuật cắt bỏ ung thư.

Hơn nữa, theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được kê đơn cho (a) bệnh nhân mắc ung thư trong đó các hiệu quả trị liệu của các thuốc chống ung thư khác là thiếu hoặc không đủ, hoặc bệnh nhân mắc ung thư trở nên tồi hơn sau khi điều trị bằng

các thuốc chống ung thư khác, (b) bệnh nhân mắc ung thư không thể chữa khỏi hoặc không thể cắt bỏ, di căn, tái phát, khó chữa và/hoặc di căn xa, (c) bệnh nhân mắc ung thư mà TPS hoặc CPS là 50% hoặc lớn hơn, 25% hoặc lớn hơn, 10% hoặc lớn hơn, 5% hoặc lớn hơn, hoặc 1% hoặc lớn hơn, (d) bệnh nhân mắc ung thư MSI-H hoặc dMMR (e) bệnh nhân mắc u hắc sắc tố ác tính dương tính với đột biến BRAF V600E hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ, (f) bệnh nhân mắc ung thư dương tính với đột biến gen EGFR hoặc ung thư dương tính với gen dung hợp ALK, hoặc (g) bệnh nhân mắc ung thư ở mức độ cao TMB.

Hơn nữa, mặt khác, hợp chất theo sáng chế có thể được yêu cầu để được kê đơn cho (a) bệnh nhân mắc ung thư mà không được điều trị bằng các thuốc chống ung thư bất kỳ, (b) bệnh nhân mắc ung thư trong đó TPS hoặc CPS là nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 25%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 5% hoặc nhỏ hơn 1%, (c) bệnh nhân mắc ung thư không có MSI-H và/hoặc dMMR hoặc có MSI-L, (d) bệnh nhân mắc u hắc sắc tố ác tính BRAF V600 kiểu đại hoặc ung thư phổi tế bào không nhỏ, (e) bệnh nhân mắc ung thư phổi tế bào không nhỏ âm tính với đột biến gen EGFR và/hoặc âm tính với gen dung hợp ALK, hoặc (f) bệnh nhân mắc ung thư ở mức độ cao TMB .

Hơn nữa, cũng được kê đơn như liệu pháp bổ trợ sau phẫu thuật để ngăn chặn sự tái phát hoặc sự di căn sau phẫu thuật cắt bỏ ung thư hoặc như liệu pháp bổ trợ trước phẫu thuật cắt bỏ.

Ở đây, các ví dụ về “các thuốc chống ung thư khác” bao gồm các thuốc chống ung thư được liệt kê ở phần [Tổ hợp và Chế phẩm Tổ hợp] dưới đây, mà là, các thuốc được lấy làm ví dụ, lần lượt, như tác nhân alkylat hóa, các chế phẩm platin, các chất đối kháng chống chuyển hóa (ví dụ, chất chuyển hóa folat, các chất ức chế chuyển hóa pyridin và các chất ức chế chuyển hóa purin), các chất ức chế ribonucleotit reductaza, các dạng tương tự nucleotit, các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế trùng hợp vi ống, các chất ức chế khử trùng hợp vi ống, các kháng sinh chống khối u, các chế phẩm xytokin, các thuốc kháng nội tiết tố, các thuốc đích phân tử, và các thuốc dùng trong liệu pháp miễn dịch dùng với bệnh ung thư. Hơn nữa, “các hiệu quả trị liệu của các thuốc chống ung thư khác là thiếu hoặc không đủ” có nghĩa là, ví dụ, trường hợp sẽ được xác

định là ổn định (SD) hoặc tiến triển (PD) theo RECIST bằng cách điều trị ngay cả đối với các thuốc chống ung thư hiện có.

Các ví dụ về ung thư mà sự tiến triển và/hoặc sự tái phát có thể được ngăn chặn và/hoặc có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm ung thư thể rắn và ung thư máu. Trong số các loại ung thư thể rắn, các ví dụ về ung thư tế bào biểu mô bao gồm u hắc sắc tố ác tính (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính ở da, biểu mô niêm mạc ở miệng, hoặc ở ổ mắt, v.v.), ung thư phổi tế bào không nhỏ (ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ có vảy và ung thư phổi tế bào không nhỏ không có vảy), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vùng đầu và cổ (ví dụ, ung thư miệng, ung thư vòm mũi họng, ung thư hầu họng, ung thư hạ hầu, ung thư thanh quản, ung thư tuyến nước bọt và ung thư lưỡi), ung thư tế bào thận (ví dụ, ung thư tế bào thận tế bào sáng), ung thư vú, ung thư buồng trứng (ví dụ, ung thư buồng trứng thanh dịch và ung thư biểu mô ác tính tế bào sáng buồng trứng), ung thư vòm mũi họng, ung thư tử cung (ví dụ, ung thư cổ và ung thư nội mạc tử cung), ung thư hậu môn (ví dụ, ung thư ống hậu môn), ung thư đại trực tràng (ví dụ, ung thư đại trực tràng dương tính với MSI-H và/hoặc dMMR), ung thư trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đoạn nối thực quản, ung thư tuyến tụy, ung thư đường bài tiết nước tiểu (ví dụ, ung thư bàng quang, ung thư đường tiết niệu trên, ung thư niệu quản, ung thư bể thận và ung thư niệu đạo), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ống dẫn trứng, ung thư màng bụng nguyên phát, u trung biểu mô màng phổi ác tính, ung thư túi mật, ung thư ống mật, ung thư đường dẫn mật, ung thư da (ví dụ, u hắc sắc tố màng mạch nhỏ và ung thư biểu mô tế bào Merkel), ung thư tinh hoàn (u tế bào mầm), ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, ung thư dương vật, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư biểu mô tuyến thượng thận, u cột sống, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào tủy, u nguyên bào võng mạc thuộc mắt, u thần kinh nội tiết, u não (ví dụ, u thần kinh đệm (ví dụ, u nguyên bào đệm và u sacom thần kinh đệm) và u màng não), ung thư biểu mô tế bào vảy và dạng tương tự.

Trong số các loại ung thư thể rắn, các ví dụ về các loại u sacom bao gồm u sacom mô xương/mềm (ví dụ, u sacom Ewing, u sacom cơ vân ở trẻ em, u sacom cơ trơn nội mạc tử cung, u sacom sụn, u sacom phổi, u sacom xương và u sacom xơ bầm

sinh), u sacom Kaposi's và dạng tương tự.

Các ví dụ về ung thư máu bao gồm đa u tủy xương, u lympho ác tính (ví dụ, u lympho không Hodgkin (ví dụ, u lympho có nang, u lympho nguyên bào lympho tế bào B tiền thân, bệnh bạch cầu tế bào lympho B mạn tính, u lympho tế bào T vùng rìa hạch, u lympho tế bào T lớn lan tỏa, u lympho MALT, u lympho tế bào T vùng rìa nguyên phát tại lách, bệnh bạch cầu tế bào tóc, u lympho tế bào T lớn tại trung thất nguyên phát, u lympho Burkitt, u lympho tế bào vỏ, u sùi thể nấm, hội chứng Sézary, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính hoặc mạn tính, u lympho nguyên bào lympho tế bào T tiền thân, bệnh bạch cầu tế bào lympho T mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T có hạt lớn, bệnh bạch cầu tế bào NK có hạt lớn, u lympho tế bào T ngoại vi, u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành, u lympho tâm mạch, u lympho tế bào T tại ruột, Hodgkin-like/Hodgkin-related u lympho tế bào lớn bất thực sản tương tự Hodgkin/có liên quan đến Hodgkin, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào B, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T và u lympho tương bào lympho) và u lympho Hodgkin (ví dụ, u lympho Hodgkin kinh điển và u lympho Hodgkin ưu thế lympho bào dạng nốt)), bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính), u lympho ác tính ở hệ thần kinh trung ương, các hội chứng loạn sinh tủy, các hội chứng tăng sinh tủy và dạng tương tự.

Hơn nữa, các ví dụ về các loại ung thư mà sự tiến triển và/hoặc tái phát có thể được ngăn chặn và/hoặc có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm các loại ung thư ở trẻ em và cũng như các ung thư nguyên phát chưa biết.

Các ví dụ về các bệnh truyền nhiễm mà sự tiến triển và/hoặc sự tái phát có thể được ngăn chặn và/hoặc có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm các triệu chứng gây ra bởi nhiễm virus, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm vi khuẩn hoặc nhiễm nấm.

Các ví dụ về bệnh nhiễm virus bao gồm các bệnh truyền nhiễm mà gây ra bởi virus adeno, virus arena, virus bunya, virus calici, virus corona, virus filo, virus hepadna, virus herpes, virus orthomyxo, virus papova, virus paramyxo, virus parvo, virus picorna, virus pox, virus reo, virus retro, virus rhabdo, virus toga, virus papilloma (ví dụ, human

virut papilloma (HPV)), virut suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus (HIV)), virut polio, virut viêm gan (ví dụ, virut viêm gan A (hepatitis A virus (HAV)), virut viêm gan B (hepatitis B virus (HBV)), virut viêm gan C (hepatitis C virus (HCV)), virut viêm gan D (hepatitis D virus (HDV)) và virut viêm gan E (hepatitis E virus (HEV)), virut đậu mùa (ví dụ, variola lớn và variola nhỏ), virut tiêm chủng, virut cúm, virut rhino, virut sốt dengue, virut viêm não ngựa, virut rubela, virut sốt vàng, virut Norwalk, virut gây bệnh bạch cầu tế bào T (human T-cell leukemia virus (HTLV-I)), virut gây bệnh bạch cầu tế bào tóc (hairy cell leukemia virus (HTLV-II)), virut gây bệnh viêm não California, virut hanta (sốt xuất huyết), virut dại, virut Ebola, virut Marburg, virut sởi, virut quai bị, virut hợp bào hô hấp (RSV), herpes simplex loại 1 (herpes ở miệng), herpes simplex loại 2 (herpes ở bộ phận sinh dục), herpes giới leo (virut giới leo-thủy đậu), virut xytomegalo (cytomegalovirus (CMV)), virut Epstein-Barr (Epstein-Barr virus (EBV)), virut flavi, virut gây bệnh lở mồm và long móng, virut Chikungunya, virut Lassa, virut arena hoặc virut onco.

Các ví dụ về bệnh nhiễm ký sinh trùng bao gồm viêm giác mạc do *acanthamoeba*, bệnh nhiễm amip, bệnh nhiễm giun đũa, bệnh nhiễm babesium, bệnh nhiễm valantidium, bệnh nhiễm giun đũa gấu trúc, bệnh Chagas, bệnh sán lá, bệnh nhiễm *cochliomyia*, bệnh nhiễm *cryptosporidium*, bệnh nhiễm sán dây cá, bệnh nhiễm giun Guinea, bệnh nhiễm *echinococcus*, bệnh phù chân voi do nhiễm giun chỉ bạch huyết, bệnh nhiễm giun kim, bệnh sán lá gan, bệnh sán lá gan phi đại, bệnh nhiễm giun chỉ, bệnh nhiễm *giardia*, bệnh nhiễm giun đầu gai, bệnh nhiễm sán dây, bệnh nhiễm isosporosis, sốt do nhiễm sán máng Katayama, bệnh do nhiễm *leishmania*, bệnh Lyme do xoắn khuẩn, bệnh sốt rét, bệnh nhiễm *metagonimos*, bệnh nhiễm flystrike, bệnh mù do giun chỉ *onchocerca*, bệnh nhiễm chấy, bệnh ghẻ, bệnh sán máng, bệnh ngủ mê, bệnh nhiễm giun lươn, bệnh sán dải ở lợn, bệnh nhiễm giun *toxocara*, bệnh nhiễm *toxoplasma*, bệnh nhiễm giun xoắn, bệnh nhiễm giun tóc và dạng tương tự.

Các ví dụ về bệnh nhiễm vi khuẩn bao gồm các bệnh truyền nhiễm gây ra bởi việc nhiễm trực khuẩn lao, bệnh than, vi khuẩn gây bệnh, vi khuẩn gây ngộ độc thực phẩm, *salmonella*, khuẩn tụ cầu, khuẩn liên cầu, *tetanus bacillus*, *mycobacteria*, vi khuẩn *tetanus*, vi khuẩn *plague*, vi khuẩn gây bệnh than và kháng kháng sinh như

Staphylococcus aureus kháng methixilin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)), *Clostridium difficile*, hoặc các vi khuẩn truyền nhiễm khác.

Các ví dụ về bệnh nhiễm nấm bao gồm các bệnh truyền nhiễm gây ra bởi *Aspergillus*, *Blastomyces dermatitidis*, nấm men *Candida* (ví dụ, *Candida albicans*), *Coccidioides*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatti*, dermatophyte, *Fusarium*, *histoplasmosis capsulati*, *mucoromycotina*, *Pneumocystis jiroveci*, *Sprothrix schenckii*, *Exerohyrum* hoặc *Cladosporium*.

Tổ hợp hoặc Chế phẩm Tổ hợp

Để (a) ngăn chặn sự tiến triển, và/hoặc sự tái phát và/hoặc tăng cường hiệu quả trị liệu đối với ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm, (b) để làm giảm liều lượng của các thuốc kết hợp khác, và/hoặc (c) để giảm các tác dụng phụ của các thuốc kết hợp khác, (d) để tăng cường các hiệu quả tăng cường miễn dịch của các thuốc kết hợp khác, mà là, chất bổ trợ, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính (sau đây, được viết tắt là “hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự”) có thể được dùng trong tổ hợp với một hoặc nhiều loại thuốc khác. Theo sáng chế, dược phẩm mà được kê đơn trong tổ hợp với các thuốc khác có thể là chế phẩm tổ hợp mà cả hai thành phần được trộn trong một chế phẩm hoặc các chế phẩm riêng biệt. Tổ hợp có thể bù trừ các hiệu quả trong phòng ngừa, ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị bệnh bằng các thuốc khác, và giảm liều lượng hoặc tần suất dùng chúng. Trong trường hợp mà hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự và các thuốc khác được dùng riêng biệt, cả hai có thể được dùng đồng thời trong khoảng thời gian nhất định, và sau đó chỉ hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự hoặc các thuốc khác có thể được dùng riêng lẻ. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự có thể được dùng ngay từ đầu, sau đó dùng với các thuốc khác, hoặc các thuốc khác có thể được dùng ngay từ đầu, sau đó dùng hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự. Trong cách dùng nêu trên, có thể có khoảng thời gian nhất định mà cả hai thuốc được dùng đồng thời. Hơn nữa, các phương pháp dùng của các thuốc tương ứng có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Phụ thuộc vào bản chất của thuốc, nó có thể được cung cấp ở dạng kit chứa hợp chất theo sáng chế và các thuốc khác. Ở đây, liều lượng của các thuốc khác

có thể được chọn phù hợp dựa trên liều lượng được sử dụng lâm sàng. Hơn nữa, các thuốc khác có thể được dùng trong tổ hợp của hai hoặc nhiều loại thuốc khác ở tỷ lệ phù hợp. Hơn nữa, các ví dụ về các thuốc khác bao gồm các loại được tìm ra trong tương lai, cũng như các loại được tìm ra cho đến nay.

Trong điều trị ung thư, các ví dụ về các thuốc chống ung thư mà có thể được sử dụng trong tổ hợp với hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự bao gồm tác nhân alkyl hóa (ví dụ, dacarbazin, Nimustin, Temozolomit, Fotemustin, bendamustin, xyclophosphamit, Ifosfamid, Carmustin, Chlorambucil và Procarbazine, v.v.), chế phẩm platin (ví dụ, Cisplatin, Carboplatin, Nedaplatin và oxaliplatin, v.v.), chất chống chuyển hóa (ví dụ, chất chống chuyển hóa axit folic (ví dụ, Pemetrexed, leucovorin và Methotrexat v.v.), chất ức chế chuyển hóa pyridin (ví dụ, TS-1) (nhãn hiệu đã được bảo hộ), 5-fluoracil, UFT, Carmofur, Doxifluridin, FdUrd, Cytarabin và Capecitabin, v.v.), chất ức chế chuyển hóa purin (ví dụ, Fludarabin, Cladribin và Nelarabin, v.v.), chất ức chế ribonucleotid reductaza, dạng tương tự nucleotit (ví dụ, Gemcitabine v.v.), chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, Irinotecan, Nogitecan và Etoposid, v.v.), chất ức chế trùng hợp vi ống (ví dụ, Vinblastin, Vincristin, Vindesine, Vinorelbin, Eribulin, v.v.), chất ức chế khử trùng hợp vi ống (ví dụ, Docetaxel và Paclitaxel), kháng sinh chống khối u (ví dụ, Bleomycin, Mitomycin C, Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Etoposid, Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin, Peplomycin, Amrubicin, Aclarubicin và Epirubicin, v.v.), chế phẩm xytokin (ví dụ, IFN- α 2a, IFN- α 2b, peg IFN- α 2b, IFN- β tự nhiên và interleukin-2, v.v.), thuốc kháng nội tiết tố (ví dụ, Tamoxifen, Fulvestrant, Goserelin, Leuprorelin, Anastrozole, Letrozole và Exemestan, v.v.), thuốc đích phân tử, thuốc dùng trong liệu pháp miễn dịch đối với ung thư và các thuốc kháng thể khác, v.v.

Ở đây, các ví dụ về thuốc đích phân tử bao gồm chất ức chế ALK (ví dụ, Crizotinib, Ceritinib, Ensartinib, Alectinib và Lorlatinib), chất ức chế BCR-ABL (ví dụ, Imatinib và Dasatinib), chất ức chế EGFR (ví dụ, Erlotinib, EGF816, Afatinib, Osimertinib mesylat, Gefitinib và Rociletinib), chất ức chế B-Raf (ví dụ, Sorafenib, Vemurafenib, TAK-580, Dabrafenib, Encorafenib, LXH254, Emurafenib và BGB-3111), chất ức chế VEGFR (ví dụ, Bevacizumab, Apatinib, Lenvatinib, Aflibercept và Axitinib), chất ức chế FGFR (ví dụ, AZD4547, B-701, FGF401 và INCB054828), chất

ức chế c-Met (ví dụ, Savolitinib, merestinib, Capmatinib, INC280 và Glesatinib), chất ức chế Axl (ví dụ, ONO-7475 và BGB324), chất ức chế Mek (ví dụ, Cobimetinib, Binimetinib, Selumetinib và Trametinib), chất ức chế CDK (ví dụ, Dinaciclib, Abemaciclib, Palbociclib và trilaciclib), chất ức chế Btk (ví dụ, ONO-4059, Ibrutinib và Acalabrutinib), chất ức chế PI3K- δ/γ (ví dụ, TGR-1202, INCB050465 và IPI-549), chất ức chế JAK-1/2 (ví dụ, Itacitinib và Ruxolitinib), chất ức chế ERK (ví dụ, SCH 900353), chất ức chế TGF β R1 (ví dụ, Galunisertib), chất ức chế kinaza duy trì tính gốc tế bào ung thư (ví dụ, Amcasertib), chất ức chế FAK (ví dụ, Defactinib), chất ức chế kép Syk/FLT3 (ví dụ, TAK-659), chất ức chế ATR (ví dụ, AZD6738), chất ức chế kinaza Wee1 (ví dụ, AZD1775), chất ức chế kinaza đa tyrosin (ví dụ, Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib, Regorafenib, Nintedanib, Sitravatinib và Midostaurin), chất ức chế mTOR (ví dụ, Temsirolimus, Everolimus, Vistusertib, Irinotecan), chất ức chế HDAC (ví dụ, Vorinostat, Romideps). Entinostat, Chidamit, Mocetinostat, Citarinostat, Panobinostat, Valproate), chất ức chế PARP (ví dụ, Niraparib, Olaparib, Veliparib, Rucaparib, Beigen-290), chất ức chế aromataza (ví dụ, Exemestan, Letrozole), chất ức chế EZH2 (ví dụ, tazemetostat), chất ức chế galectin-3 (ví dụ, GR-MD-02), chất ức chế STAT3 (ví dụ, Napabucasin), chất ức chế DNMT (ví dụ, Azacitidin), chất ức chế SMO (ví dụ, Vismodegib), chất ức chế Hsp90 (ví dụ, XL888), chất ức chế đặc hiệu γ -tubulin (ví dụ, Glaziovianin A, Plinabulin), chất ức chế HIF2 α (ví dụ, PT2385), chất ức chế glutaminaza (ví dụ, CB-839), chất ức chế E3 ligaza (ví dụ, Avadomide), chất kích hoạt Nrf2 (ví dụ, Omaveloxolone), chất ức chế arginaza (ví dụ, CB-1158), chất ức chế chu kỳ tế bào (ví dụ, Trabectedin), chất ức chế Ephrin B4 (ví dụ, sEphB4-HAS), chất đối kháng IAP (ví dụ, Birinapant), kháng thể kháng Her2 (ví dụ, Trastuzumab, Trastuzumab emtansine, Pertuzumab và Margetuximab), kháng thể kháng EGFR (ví dụ, Cetuximab, Panitumumab, Necitumumab và Nimotuzumab), kháng thể kháng VEGF (ví dụ, Bevacizumab), kháng thể kháng VEGFR2 (ví dụ, Ramucirumab), kháng thể kháng CD20 (ví dụ, Rituximab, Ofatumumab, Ublituximab và Obinutuzumab), kháng thể kháng CD30 (ví dụ, Brentuximab Vedotin), kháng thể kháng CD38 (ví dụ, Daratumumab), kháng thể kháng DR5 (ví dụ, DS-8273a), kháng thể kháng CA125 (ví dụ, Oregovomab), kháng thể kháng DLL4 (ví dụ, Demcizumab), kháng thể kháng

fucosyl GM1 (ví dụ, BMS-986012), kháng thể kháng gpNMB (ví dụ, Glematumumab vedotin), kháng thể kháng Mesothelin (ví dụ, BMS-986148), kháng thể kháng MMP9 (ví dụ, Andecaliximab), kháng thể kháng GD2 (ví dụ, Dinutuximab- β), kháng thể kháng c-Met (ví dụ, ABT-399), kháng thể kháng FOLR1 (ví dụ, Mirvetuximab soravtansine), kháng thể đặc hiệu đôi kháng Ang2-VEGF (ví dụ, Vanucizumab), kháng thể đặc hiệu đôi kháng CD30-CD16A (ví dụ, AFM13), kháng thể kháng CD79b (ví dụ, Polatuzumab Vedotin), kháng thể kháng FAP/protein dung hợp IL-2 (ví dụ, RO6874281), kháng thể kháng CEA/protein dung hợp IL-2 (ví dụ, Cergutuzumab amunaleukin), kháng thể đặc hiệu đôi kháng CEA-CD3 (ví dụ, RO6958688), kháng thể kháng DLL3 (ví dụ, Rovalpituzumab tesirin), kháng thể đặc hiệu đôi kháng CD3-CD19 (ví dụ, Blinatumomab), kháng thể đặc hiệu đôi kháng CD20-CD3 (ví dụ, REGN1979) và dạng tương tự.

Các ví dụ về các tác nhân dùng trong liệu pháp miễn dịch ung thư bao gồm kháng thể kháng PD-1 (ví dụ, Nivolumab, Cemiplimab (REGN-2810), Pembrolizumab (MK-3475), Spartalizumab (PDR-001), Tislelizumab (BGB-A317), AMP-514 (MEDI0680), Dostarlimab (ANB011/TSR-042), Tripalimab (JS001), Camrelizumab (SHR-1210), Genolimzumab (CBT-501), Sintilimab (IBI308), STI-A1110, ENUM 388D4, ENUM 244C8, GLS010, MGA012, AGEN2034, CS1003, HLX10, BAT-1306, AK105, AK103, BI 754091, LZM009, CMAB819, Sym021, GB226, SSI-361, JY034, HX008, ABBV181, BCD-100, PF-06801591, CX-188, JNJ-63723283 và AB122, v.v.), kháng thể kháng PD-L1 (ví dụ, Atezolizumab (RG7446/MPDL3280A), Avelumab (PF-06834635/MSB0010718C), Durvalumab (MEDI4736), BMS-936559, STI-1014, KN035, LY3300054, HLX20, SHR-1316, CS1001, MSB2311, BGB-A333, KL-A167, CK-301, AK106, AK104, ZKAB001, FAZ053, CBT-502, JS003 và CX-072, v.v.), chất đối kháng PD-1 (ví dụ, mỗi hợp chất trong số AUNP-12 và BMS-M1 đến BMS-M10 (xem WO2014/151634, WO2016/039749, WO2016/057624, WO2016/077518, WO2016/100285, WO2016/100608, WO2016/126646, WO2016/149351, WO2017/151830 và WO2017/176608), BMS-1, BMS-2, BMS-3, BMS-8, BMS-37, BMS-200, BMS-202, BMS-230, BMS-242, BMS-1001 và BMS -1166 (xem WO2015/034820, WO2015/160641, WO2017/066227 và Oncotarget. 2017 Sep 22; 8

(42): 72167-72181.), mỗi hợp chất trong số Inxyte-1 đến Inxyte-6 (xem WO2017/070089, WO2017/087777, WO2017/106634, WO2017/112730, WO2017/192961 và WO2017/205464), CAMC-1 đến CAMC-4 (xem WO2017/202273, WO2017/202274, WO2017/202275 và WO2017/202276), RG_1 (xem WO2017/118762) và DPPA-1 (xem Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 11760-11764), v.v.), chất đối kháng PD-L1/VISTA (ví dụ, CA-170 v.v.), chất đối kháng PD-L1/TIM3 (ví dụ, CA-327 v.v.), kháng thể kháng PD-L2, protein dung hợp PD-L1, protein dung hợp PD-L2 (ví dụ, AMP-224 v.v.), kháng thể kháng CTLA-4 (ví dụ, Ipilimumab (MDX-010), AGEN1884 và Tremelimumab, v.v.), kháng thể kháng LAG-3 (ví dụ, Relatlimab (BMS-986016/ONO-4482), LAG525, REGN3767 và MK-4280, v.v.), protein dung hợp LAG-3 (ví dụ, IMP321 v.v.), kháng thể kháng Tim3 (ví dụ, MBG453 và TSR-022, v.v.), anti-KIR antibody (ví dụ, Lirilumab (BMS-986015 / ONO-4483), IPH2101, LY3321367 và MK-4280, v.v.), kháng thể kháng BTLA, kháng thể kháng TIGIT (ví dụ, Tiragolumab (MTIG-7192A/RG-6058/RO-7092284) và BMS-986207 (ONO-4686), v.v.), kháng thể kháng VISTA (ví dụ, JNJ-61610588 v.v.), kháng thể kháng CD137 (ví dụ, Urelumab (ONO-4481/BMS-663513) và Utomilumab (PF-05082566), v.v.), kháng thể kháng CSF-1R/chất ức chế CSF-1R (ví dụ, Cabiralizumab (FPA008/BMS-986227/ONO-4687), Emactuzumab (RG7155/RO5509554), LY3022855, MCS-110, IMC-CS4, AMG820, Pexidartinib, BLZ945 và ARRY-382, v.v.), kháng thể kháng OX40 (ví dụ, MEDI6469, PF-04518600, MEDI0562, MEDI6383, Efizonerimod, GSK3174998, BMS-986178 và MOXR0916, v.v.), kháng thể kháng HVEM, kháng thể kháng CD27 (ví dụ, Varlilumab (CDX-1127) v.v.), kháng thể kháng GITR (ví dụ, MK-4166, INCAGN01876, GWN323 và TRX-518, v.v.), kháng thể kháng CD28, kháng thể kháng CCR4 (ví dụ, Mogamulizumab v.v.), kháng thể kháng B7-H3 (ví dụ, Enoblituzumab v.v.), kháng thể chủ vận kháng ICOS (ví dụ, JTX-2011 và GSK3359609, v.v.), kháng thể kháng CD4 (ví dụ, MTRX-1011A, TRX-1, Ibalizumab, huB-F5, Zanolimumab, 4162W94, Clenoliximab, Keliximab, AD-519, PRO-542, Cedelizumab, TNX-355, Dacetuzumab, Tregalizumab, Priliximab, MDX-CD4, CAMPATH-9 và IT1208, v.v.), kháng thể kháng DEC-205/protein dung hợp NY-ESO-1 (ví dụ, CDX-1401 v.v.), kháng thể kháng SLAMF7 (ví dụ, Elotuzumab v.v.), kháng

thể kháng CD73 (ví dụ, Oleclumab và BMS-986179, v.v.), kháng thể kháng CD122 (ví dụ, NKTR-214 v.v.), kháng thể chủ vận kháng CD40 (ví dụ, ABBV-428, APX005M và RO7009789, v.v.), chất ức chế IDO (ví dụ, Epacadostat, Indoximod và BMS-986205, v.v.), chất chủ vận TLR (ví dụ, Motolimod, CMP-001, G100, IMO-2125, SD-101 và MEDI9197, v.v.), chất đối kháng thụ thể Adenosin A2A (ví dụ, Preladenant, AZD4635, PBF 509 và CPI-444, v.v.), kháng thể kháng NKG2A (ví dụ, Monalizumab v.v.), kháng thể kháng CSF-1 (ví dụ, PD0360324 v.v.), chất tăng khả năng đáp ứng miễn dịch (ví dụ, PV-10 v.v.), chất chủ vận siêu IL-15 (ví dụ, ALT-803 v.v.), LAG3 hòa tan (ví dụ, IMP321 v.v.), chất đối kháng CD47 (ví dụ, ALX148 v.v.) và chất đối kháng IL-12 (ví dụ, M9241 v.v.) và dạng tương tự. Một cách ngẫu nhiên, Nivolumab có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong WO2006/121168, Pembrolizumab có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong WO2008/156712, BMS-936559 có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong WO2007/005874, và Ipilimumab có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong WO2001/014424.

Hơn nữa, các ví dụ về các thuốc kháng thể khác bao gồm kháng thể kháng IL-1 β (ví dụ, Canakinumab v.v.), kháng thể kháng CCR2 (ví dụ, Plozalizumab v.v.) và dạng tương tự.

Kê đơn thuốc

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự, hoặc tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và các thuốc khác cho mục đích nêu trên, thường sử dụng toàn thân hoặc tại chỗ, qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa. Liều lượng thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi, thể trọng, các triệu chứng, các hiệu quả trị liệu, các phương pháp dùng, thời gian điều trị và tương tự, nhưng thông thường, nó được dùng qua đường uống một lần cho mỗi người trưởng thành trong khoảng từ 1 ng đến 2,000 mg một lần một ngày hoặc vài lần một ngày, hoặc nó được dùng ngoài đường tiêu hóa một lần cho mỗi người trưởng thành trong khoảng từ 0,1 ng đến 200 mg một lần một ngày hoặc vài lần một ngày, hoặc được dùng qua đường tĩnh mạch liên tục trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ mỗi ngày. Đương nhiên, như được mô tả ở trên, do liều lượng thay đổi phụ thuộc vào các điều kiện khác nhau, liều lượng ít hơn liều lượng nêu trên có thể là đủ, hoặc liều lượng vượt quá

khoảng nêu trên có thể được đòi hỏi.

Chế phẩm

Khi hợp chất theo sáng chế hoặc dạng tương tự hoặc tổ hợp của hợp chất theo sáng chế và các thuốc khác được dùng, chế phẩm rắn hoặc chế phẩm lỏng để dùng qua đường uống, chế phẩm phân rã duy trì liên tục hoặc chế phẩm phân rã có kiểm soát dùng qua đường uống, hoặc tiêm, truyền, chế phẩm dùng bên ngoài preparation, dạng xông, dạng đặt hoặc dạng tương tự dùng ngoài đường tiêu hóa được sử dụng.

Các ví dụ về chế phẩm rắn dùng qua đường uống bao gồm viên nén, viên nén tròn, viên nang, bột, hạt và dạng tương tự, và các ví dụ về viên nang bao gồm viên nang cứng, viên nang mềm và dạng tương tự.

Chế phẩm rắn có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách phối chế hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang được dùng. Ở đây, các ví dụ về chất mang được dùng được dùng để phối chế các chế phẩm rắn bao gồm tá dược (ví dụ, lactozơ, manitol, glucozơ, xellulozơ vi tinh thể và tinh bột), chất gắn kết (ví dụ, hydroxylpropylxenlulozơ, polyvinylpyrrolidon và magie aluminometasilicat, v.v.), chất gây rã (ví dụ, canxi fibrin glycolat v.v.), chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat v.v.), chất ổn định, chất hòa tan (ví dụ, axit glutamic và axit aspartic, v.v.) và dạng tương tự. Nếu cần thiết, có thể phủ bằng tác nhân phủ (ví dụ, sucrozơ, gelatin, hydroxypropylxenlulozơ hoặc hydroxypropylmetylxenlulozơ phthalat, v.v.), hoặc có thể được phủ bằng hai hoặc nhiều lớp. Hơn nữa, nó có thể được chứa trong viên nang chứa gelatin.

Chế phẩm lỏng dùng qua đường uống có thể ở dạng bất kỳ như dung dịch chứa nước, huyền phù, nhũ tương, siro, cồn ngọt hoặc dạng tương tự. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa trong chất pha loãng (ví dụ, nước tinh khiết, etanol hoặc dung dịch được trộn của chúng hoặc dạng tương tự) để điều chế chế phẩm. Hơn nữa, chế phẩm lỏng có thể chứa tác nhân làm ẩm, tác nhân tạo huyền phù, tác nhân nhũ hóa, tác nhân tạo ngọt, tác nhân tạo vị, tác nhân tạo hương, chất bảo quản, tác nhân đệm hoặc dạng tương tự.

Chế phẩm phân rã duy trì liên tục để dùng qua đường uống có thể chứa, ví dụ, chất nền tạo gel, và các ví dụ về các chất nền tạo gel bao gồm gum arabic, thạch,

polyvinylpyrrolidon, natri alginat, propylen glycol alginat, carboxyvinyl polyme, carboxymetyl xenlulozơ, natri carboxymetyl xenlulozơ, gồm guar, gelatin, hydroxypropyl metyl xenlulozơ, hydroxypropyl xenlulozơ, rượu polyvinyl, metyl xenlulozơ, hydroxyetyl metyl xenlulozơ hoặc dạng tương tự.

Thuốc tiêm hoặc dịch truyền để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch chứa nước, huyền phù hoặc nhũ tương, và có thể được phối chế như chế phẩm rắn với chất mang được dùng sao cho nó có thể được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được nhũ hóa bằng cách bổ sung dung môi (ví dụ, nước cất để tiêm, nước muối sinh lý, dung dịch glucozơ và dung dịch đẳng trương (ví dụ, dung dịch chứa natri clorua, kali clorua, glyxerin, manitol, sorbitol, axit boric, borax hoặc propylen glycol, v.v.), v.v.) khi cần thiết. Ở đây, các ví dụ về “chất mang được dùng” bao gồm chất ổn định (ví dụ, các axit amin khác nhau, albumin, globulin, gelatin, manitol, glucozơ, dextran, etylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol, axit ascorbic, natri hydro sulfit, natri thiosulfat, natri edetat, natri xitrat và dibutylhydroxytoluen, v.v.), chất hòa tan (ví dụ, rượu (ví dụ, etanol v.v.)), rượu đa (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol, v.v.) và chất hoạt động bề mặt không có ion (ví dụ, Polysorbate 20 (nhãn hiệu đã được bảo hộ), Polysorbate 80 (nhãn hiệu đã được bảo hộ) và HCO-50, v.v.), v.v.), tác nhân tạo huyền phù (ví dụ, glyxeryl monostearat, alumini monostearat, metyl xenlulozơ, carboxymetyl xenlulozơ, hydroxymetyl xenlulozơ và natri lauryl sulfat, v.v.), chất nhũ hóa (ví dụ, gồm arabic, natri alginat và tragacanth, v.v.), tác nhân làm dịu (ví dụ, rượu benzyl, clobutanol và sorbitol, v.v.), chất đệm (ví dụ, chất đệm phosphat, chất đệm axetat, chất đệm borat, chất đệm carbonat, chất đệm xitrat, chất đệm Tris, chất đệm glutamat và chất đệm epsilon aminocaproat, v.v.), chất bảo quản (ví dụ, metyl paraoxybenzoat, etyl paraoxybenzoat, propyl paraoxybenzoat, butyl paraoxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, benzalkoni clorua, dehydro natri axetat, natri edetat, axit boric và borax, v.v.), tác nhân khử trùng (ví dụ, benzalkoni clorua, axit paraoxybenzoic và clobutanol, v.v.), chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, axit hydrocloric, natri hydroxyt, axit phosphoric và axit axetic, v.v.), chất chống oxy hóa và dạng tương tự. Là chất chống oxy hóa, ví dụ, (1) chất chống oxy hóa hòa tan được vào nước như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit hoặc dạng tương tự, (2) chất chống oxy hóa hòa tan được vào

dầu như ascorbyl palmitat, hydroxylanisol butylat hóa, hydroxytoluen butylat hóa, lexithin, propyl gallat, α -tocopherol hoặc dạng tương tự, và (3) tác nhân chelat hóa kim loại như axit xitric, axit etylendiamintetraaxetic, sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric hoặc dạng tương tự, có thể được sử dụng.

Thuốc tiêm hoặc dịch truyền có thể được sản xuất bằng cách khử trùng nó ở bước cuối cùng hoặc bằng phương pháp thao tác vô trùng, ví dụ, lọc bằng màng lọc hoặc dạng tương tự, và sau đó đổ đầy vật chứa vô trùng. và, thuốc tiêm hoặc dịch truyền có thể được sử dụng bằng cách hòa tan bột vô trùng thu được bằng làm khô chân không và làm khô đông lạnh (mà có thể chứa bột của chất mang được dùng) trong dung môi thích hợp trước khi sử dụng.

Các ví dụ về các dạng chế phẩm dùng ngoài để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chất nổ đẩy, chất xông, chất phun, sol khí, thuốc mỡ, gel, thuốc kem, thuốc đắp, miếng băng, dầu xoa bóp, thuốc nhỏ mũi, và dạng tương tự.

Chất nổ đẩy, chất xông và chất phun này có thể chứa chất ổn định như natri bisulfit khác với các chất pha loãng và chất đệm thường được sử dụng để tạo ra tính đẳng trương, ví dụ, tác nhân đẳng trương như natri clorua, natri xitrat hoặc axit xitric. Phương pháp sản xuất chất phun được mô tả trong, ví dụ, US2,868,691 và US3,095,355, một cách chi tiết.

Các ví dụ về các chất xông bao gồm chất xông dạng lỏng và chất xông dạng bột, và chất lỏng có thể ở dạng được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong nước hoặc các môi trường phù hợp khác trước khi sử dụng. Các chất xông này có thể được sản xuất theo các phương pháp đã biết, ví dụ, trong trường hợp chất xông dạng lỏng, chúng có thể được điều chế bằng cách trộn phù hợp chất bảo quản (ví dụ, benzalkoni clorua và paraben, v.v.), tác nhân tạo màu, chất đệm (ví dụ, natri phosphat và natri axetat, v.v.), tác nhân đẳng trương (ví dụ, natri clorua và glycerin cô đặc, v.v.), chất làm đặc (ví dụ, carboxyvinyl polyme v.v.), chất tăng cường hấp thụ và dạng tương tự, nếu cần thiết, và trong trường hợp chất xông dạng bột, chúng có thể được điều chế bằng cách trộn phù hợp chất bôi trơn (ví dụ, axit stearic và muối của chúng, v.v.), chất gắn kết (ví dụ, tinh bột và dextrin, v.v.), tá dược (ví dụ, lactozo và xenlulozo, v.v.), tác nhân tạo màu, chất

bảo quản (ví dụ, benzalkoni clorua và paraben, v.v.), chất tăng cường hấp thụ và dạng tương tự, nếu cần thiết. Khi dùng chất xông dạng lỏng, máy khí dung (ví dụ, máy phun sương và máy khí dung, v.v.) thường được sử dụng, trong khi khi dùng chất xông dạng lỏng, ống hít dùng cho thuốc dạng bột thường được sử dụng.

Thuốc mỡ được điều chế trong chế phẩm thường được sử dụng hoặc đã biết, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách trộn hoặc làm nóng chảy hợp chất theo sáng chế trong bazơ thuốc mỡ. Ở đây, bazơ thuốc mỡ có thể được chọn từ các chất thường được sử dụng hoặc đã biết, mà được sử dụng bằng cách trộn với, ví dụ, một hoặc nhiều loại được chọn từ axit béo cao hơn hoặc este của axit béo cao hơn (ví dụ, axit adipic, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, este của axit adipic, este của axit myristic, este của axit palmitic, este của axit stearic và este của axit oleic, v.v.), sáp (ví dụ, sáp ong, sáp cá voi và ceresin, v.v.), chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polyoxyetylen alkyl ete phosphat v.v.), rượu cao hơn (ví dụ, cetanol, rượu stearyl và rượu cetostearyl, v.v.), dầu silicon (ví dụ, dimetyl polysiloxan v.v.), hydrocarbon (ví dụ, mỡ ưa nước, mỡ trắng, lanolin tinh khiết và paraffin lỏng, v.v.), glycol (ví dụ, etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol và macrogol, v.v.), dầu thực vật (ví dụ, dầu thầu dầu, dầu oliu, dầu mè và dầu nhựa thông, v.v.), dầu động vật (ví dụ, dầu chồn, dầu lòng đỏ trứng, squalan và squalen, v.v.), nước, chất thúc đẩy hấp thụ và tác nhân chống phát ban. Hơn nữa, nó có thể chứa tác nhân làm ẩm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo hương hoặc dạng tương tự.

Gel được điều chế trong chế phẩm thường được sử dụng hoặc đã biết, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách làm nóng chảy hợp chất theo sáng chế trong bazơ gel. Ở đây, bazơ gel được chọn từ chất thường được sử dụng hoặc đã biết, mà được sử dụng bằng cách trộn với, ví dụ, một hoặc nhiều loại được chọn từ rượu thấp hơn (ví dụ, etanol và rượu isopropyl, v.v.), tác nhân tạo gel (ví dụ, carboxymetyl xenlulozơ, hydroxyetyl xenlulozơ, hydroxypropyl xenlulozơ và etyl xenlulozơ, v.v.), tác nhân trung hòa (ví dụ, trietanolamin và diisopropanolamin, v.v.), chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polyetylen glycol monostearat v.v.), gôm, nước, chất thúc đẩy hấp thụ và tác nhân chống phát ban. Hơn nữa, nó có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo hương hoặc dạng tương tự.

Kem được điều chế trong chế phẩm thường được sử dụng hoặc đã biết, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách làm nóng chảy hoặc tạo nhũ hóa hợp chất theo sáng chế trong bazơ kem. Ở đây, bazơ kem được chọn từ các chất thường được sử dụng hoặc đã biết, mà được sử dụng bằng cách trộn với, ví dụ, một hoặc nhiều loại được chọn từ este của axit béo cao hơn, rượu thấp hơn, hydrocarbon, rượu polyhydric (ví dụ, propylen glycol và 1,3-butylen glycol, v.v.), rượu cao hơn (ví dụ, 2-hexyldecanol và cetanol, v.v.), chất nhũ hóa (ví dụ, ete của polyoxyetylen alkyl và este của axit béo, v.v.), nước, chất thúc đẩy hấp thụ và tác nhân chống phát ban. Hơn nữa, nó có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo hương hoặc dạng tương tự.

Thuốc đắp được điều chế trong chế phẩm thường được sử dụng hoặc đã biết, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách làm nóng chảy hợp chất theo sáng chế trong bazơ thuốc đắp và trải rộng và phủ nó lên giá đỡ làm sản phẩm đã được nhào trộn. Ở đây, bazơ thuốc đắp được chọn từ các chất thường được sử dụng hoặc đã biết, mà được sử dụng bằng cách trộn với, ví dụ, một hoặc nhiều loại được chọn từ chất cô đặc (ví dụ, axit polyacrylic, polyvinylpyrrolidon, gôm arabic, tinh bột, gelatin và metylxenlulozơ, v.v.), tác nhân làm ướt (ví dụ, urea, glyxerin và propylen glycol, v.v.), chất làm đầy (ví dụ, cao lanh, kẽm oxit, talc, canxi và magie, v.v.), nước, tác nhân hòa tan, chất dính, và tác nhân chống phát ban. Hơn nữa, nó có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo hương hoặc dạng tương tự.

Miếng đắp được điều chế trong chế phẩm thường được sử dụng hoặc đã biết, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách làm nóng chảy hợp chất theo sáng chế trong bazơ miếng đắp và trải rộng và phủ nó lên giá đỡ. Ở đây, bazơ miếng đắp được chọn từ các chất thường được sử dụng và đã biết, mà được sử dụng bằng cách trộn với, ví dụ, một hoặc nhiều loại được chọn từ polyme bazơ, chất béo và dầu, axit béo cao hơn, chất dính và tác nhân chống phát ban. Hơn nữa, nó có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo hương hoặc dạng tương tự.

Dầu xoa bóp được điều chế trong chế phẩm thường được sử dụng hoặc đã biết, ví dụ, có thể được điều chế bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa hợp chất theo sáng chế trong một hoặc nhiều loại được chọn từ nước, rượu (ví dụ, etanol và

polyetylen glycol, v.v.), axit béo cao hơn, glyxerin, xà phòng, chất nhũ hóa, tác nhân tạo huyền phù và dạng tương tự. Hơn nữa, nó có thể chứa chất bảo quản, chất chống oxy hóa, tác nhân tạo hương hoặc dạng tương tự.

Nội dung của tất cả các tài liệu sáng chế và tài liệu phi sáng chế hoặc các tài liệu viện dẫn được trích dẫn một cách rõ ràng trong bản mô tả này có thể được kết hợp ở đây như một phần của bản mô tả sáng chế.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bởi các ví dụ sau đây, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó. Các thay đổi hoặc biến đổi khác nhau có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trong phần mô tả của sáng chế, và các thay đổi hoặc biến đổi này cũng được bao gồm trong sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hi-flash SI hoặc Hi-flash NH trong ngoặc đơn thể hiện phần sắc ký lỏng điều chế áp suất trung bình thể hiện loại cột được sử dụng (Hi-flash SI: silica gel (sản xuất bởi Yamazen Co., Ltd.), Hi-flash NH: silica gel hỗ trợ nhóm aminopropyl (sản xuất bởi Yamazen Co., Ltd.)).

LC-MS / ELSD được tiến hành trong các điều kiện sau đây:

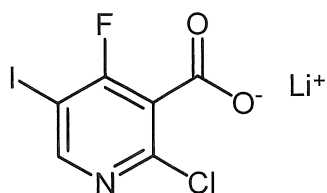
[Cột: YMC Triart C18 (cỡ hạt: $1,9 \times 10^{-6}$ m; chiều dài cột: 30 x 2,0 mm ID); tốc độ dòng chảy: 1,0 mL/phút; nhiệt độ cột: 40 °C; pha di động (A): dung dịch axit trifloaxetic 0,1 % ; pha di động (B): dung dịch axit trifloaxetic-axetonitril 0,1%; gradient (thể hiện tỷ lệ của pha di động (A): pha di động (B)): [0 phút] 95: 5; [0,1 phút] 95: 5; [1,2 phút] 5:95; [1,4 phút] 5:95; [1,41 phút] 95: 5; [1,5 phút] 95: 5; và bộ dò: UV (PDA), ELSD, MS]

Các trị số dạng số thể hiện ở NMR là các trị số đo được $^1\text{H-NMR}$ (các trị số dịch chuyển hóa học) khi dung môi đo được mô tả trong ngoặc đơn được sử dụng.

Tên hợp chất được sử dụng trong bản mô tả sáng chế này được đặt tên bằng cách sử dụng các chương trình máy tính: ACD/Name (nhãn hiệu đã được bảo hộ) (phiên bản 6.00, sản xuất bởi Advanced Chemistry Development Inc.), Chemdraw Ultra (phiên bản 12.0, sản xuất bởi Cambridge Soft) hoặc Lexichem Toolkit (phiên bản 1.4.2, sản xuất bởi OpenEye Scientific Software), mà thường đặt tên theo các quy tắc IUPAC, hoặc

đặt tên theo danh pháp IUPAC.

Ví dụ tham chiếu 1: Lithi 2-clo-4-flo-5-iodonicotinat



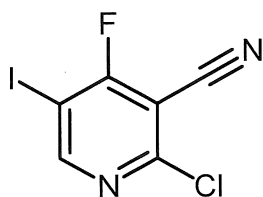
2-clo-4-flo-5-iodopyridin (CAS No. 1370534-60-3) (13,4 g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (sau đây, được viết tắt là THF) (50 mL) và làm lạnh đến -78°C . Sau đó, liti diisopropylamit (dung dịch THF 1 mol/L, 50 mL) được bổ sung từng giọt vào đó trong hơn 30 phút. Sau khi khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ, đá khô được nghiền mịn (11,4 g) được bổ sung vào đó, mà được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và chất kết tủa thu được được thu lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (16,5 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,63;

MS (ESI, Pos.): 302 ($\text{M} + \text{H}^+$);

^1H -NMR (DMSO-d_6): δ 8,44 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ tham chiếu 2: 2-clo-4-flo-5-iodonicotinonitril



Hỗn hợp của hợp chất (16,0 g) được điều chế trong Ví dụ tham chiếu 1, *N,N*-dimetylformamit (sau đây, được viết tắt là DMF) (0,20 mL) và thionyl clorua (38,0 mL) được khuấy ở 80°C . trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và dung dịch THF hòa tan phần cặn thu được từ đó (100 mL) được làm lạnh đến 0°C , sau đó amoniac chứa nước bão hòa (28%, 10,8 mL) được bổ sung từng giọt cùng với khuấy. Sau khi khuấy trong 30 phút, nước máy được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, mà được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

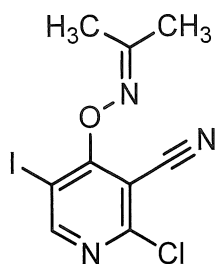
Sản phẩm thô thu được bằng cách nêu trên được hòa tan trong THF (174 mL), pyridin (21,1 mL) và trifloaxetic anhydrua (10,9 mL) được bổ sung vào đó trong điều kiện làm lạnh bằng đá, mà hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Dung dịch natri hydro carbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 0: 100 đến 70: 30) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (5,82 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,92;

MS (ESI, Pos.): 283 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,83 (d, J=7,7Hz, 1H).

Ví dụ tham chiếu 3: 2-clo-5-iodo-4-((propan-2-ylidenamino)oxy)nicotinonitril

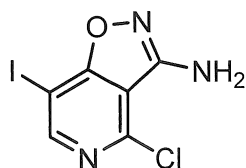


Natri *tert*-butoxit (9,02 g) được bổ sung vào dung dịch THF (100 mL) hòa tan propan-2-on oxim (6,86 g) ở nhiệt độ trong phòng, mà hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ (sau đây, dung dịch này được tham chiếu đến như là dung dịch oxim). Dung dịch oxim được bổ sung từng giọt vào dung dịch THF (90 mL) hòa tan hợp chất (26,5 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 2 trong hơn 15 phút trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Sau khi nhiệt độ của dung dịch phản ứng được nâng lên đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được khuấy tiếp trong 30 phút. Dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 70: 30) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (31,1 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 1,02;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,67 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 4: 4-clo-7-iodoisoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin



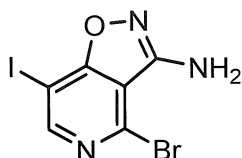
Axit hydrocloric 5 mol/L (70 mL) được bổ sung vào dung dịch etanol (70 mL) hòa tan hợp chất (4,66 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 3, mà hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành trong dung dịch phản ứng được thu lại bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,93 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,76;

MS (ESI, Pos.): 296 (M + H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 6,59 (s, 2H).

Ví dụ tham chiếu 5: 4-bromo-7-iodoisoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin



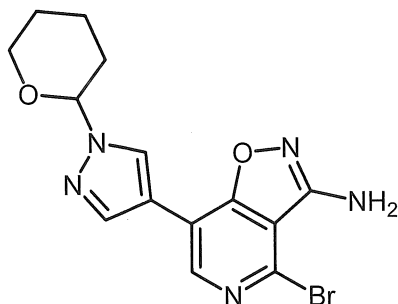
Bromotrimetylsilan (14,9 mL) được bổ sung vào dung dịch propionitril (55,5 mL) hòa tan hợp chất (5,55 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 4 ở nhiệt độ trong phòng, mà được khuấy ở 105 °C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch natri hydro carbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Đối với phần cặn thu được từ đó, dung môi được trộn hexan-etyl axetat (4: 1, 50 mL) được bổ sung vào, mà hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa ở đây được thu lại bằng cách lọc để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (4,78 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,81;

MS (ESI, Pos.): 340 (M + H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,64 (s, 1H), 6,48 (s, 2H).

Ví dụ tham chiếu 6: 4-bromo-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin

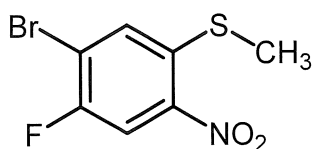


Trong khí quyển nitơ, 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,73 g)(CAS No. 1003846-21-6), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi(II) diclorua (484 mg) và dung dịch chứa nước trikali phosphat 2 mol/L (5,9 mL) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (25 mL) hòa tan hợp chất (2,01 g) được điều chế trong Ví dụ tham chiếu 5 (2,01 g), mà hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, và nguyên liệu không hòa tan trong đó được lọc qua tấm silica gel ngấn. Nước được bổ sung vào dịch lọc thu được, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước biển bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Metanol (10 mL) được bổ sung vào phần cặn thu được từ đó, mà hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa trong đó được thu lại bằng cách lọc để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (1,50 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,80;

MS (ESI, Pos.): 364 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Ví dụ tham chiếu 7: (5-bromo-4-fluoro-2-nitrophenyl)(metyl)sulfan



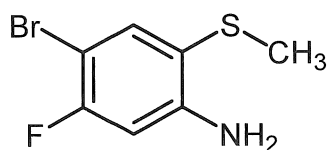
(1-bromo-2,5-fluoro-2-nitrophenyl)(metyl)sulfan (CAS No. 167415-27-2) (2,00 g) được hòa tan vào dung dịch DMF (20 mL) và được làm lạnh đến 0 °C. Dung dịch

chứa nước (4,2 mL) hòa tan natri thiomethoxit (707 mg) được bổ sung từng giọt vào đó, mà hỗn hợp được khuấy trong điều kiện làm lạnh bằng đá trong 1,5 giờ. Chất kết tủa thu được trong đó được thu lại bằng cách lọc và làm khô để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (1,17 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 1,05;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,06 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,52 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 8: 4-bromo-5-flo-2-(metylthio)anilin



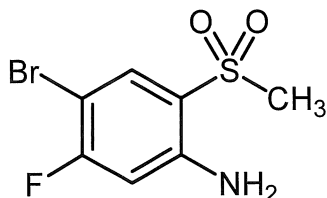
Bột sắt (1,23 g) được bổ sung vào dung dịch axit axetic (12 mL) hòa tan hợp chất (1,17 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 7, mà hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite (nhãn hiệu đã được bảo hộ), và dịch lọc thu được được cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash NH) (hexan: etyl axetat = 90: 10 đến 70: 30) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (1,06 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 1,01;

MS (ESI, Pos.): 236 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,52 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 6,50 (d, $J=10,5\text{Hz}$, 1H), 4,45 (brs, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 9: 4-bromo-5-flo-2-(metylsulfonyl)anilin



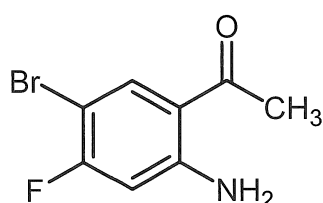
Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, axit metacloperbenzoic (chứa khoảng 30% nước) (1,41 g) được bổ sung vào dung dịch diclometan (8,0 mL) hòa tan hợp chất (500 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 8. Sau khi khuấy nó trong điều kiện làm lạnh

bằng đá trong 1 giờ, dung dịch chứa nước natri thiosulfat 10% và dung dịch chứa nước natri hydrogencarbonat bão hòa được bổ sung vào đó để dừng phản ứng của chúng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước biển bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc lý cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 90: 10 đến 50: 50) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (487 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,82;

MS (ESI, Pos.): 268 (M + H)⁺.

Ví dụ tham chiếu 10: 1-(2-amino-5-bromo-4-flophenyl)etan-1-on

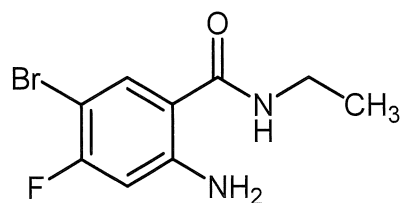


Trong khí quyển nitơ, 4-bromo-5-flo-2-iodoanilin (CAS No. 1219741-79-3) (810 mg), đồng (I) iodua (48,8 mg), tributyl(1-etoxyvinyl)tin (1,04 mL) và axetonitril (10 mL) được trộn với nhau, mà dung dịch hỗn hợp được khử không khí. Bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (180 mg) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 100: 0 đến 70 :30) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (547 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,91;

MS (ESI, Pos.): 232 (M + H)⁺.

Ví dụ tham chiếu 11: 2-amino-5-bromo-N-etyl-4-flobenzamit



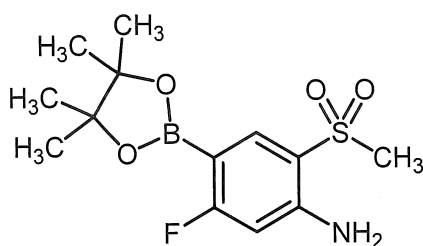
Hỗn hợp của axit 2-amino-5-bromo-4-flobenzoic (CAS No. 143945-65-7) (2,20

g), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxithexaflophosphat (HATU: CAS No. 148893-10-1) (4,60 g), *N*, *N*-diisopropyletylamin (2,4 mL) và DMF (47 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro carbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 90: 10 đến 60: 40) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (2,08 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,84;

MS (ESI, Pos.): 261 (M + H)⁺.

Ví dụ tham chiếu 12: 5-flo-2-(metylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



Trong khí quyển nitơ, 1,4-dioxan (8,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất (487 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 9, bis(pinacolato)diboron (922 mg) và kali axetat (713 mg), mà hỗn hợp được khử khí. Phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi diclometan (148 mg) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy ở 90 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite (nhãn hiệu đã được bảo hộ), và dịch lọc thu được được cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 100: 0 đến 80: 20) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (342 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

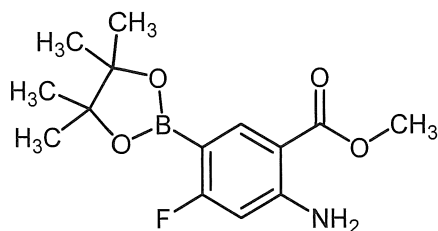
Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,91;

MS (ESI, Pos.): 316 (M + H)⁺.

Các ví dụ tham chiếu từ 12(1) đến 12(5)

Thay cho 4-bromo-5-flo-2-(metylsulfonyl)anilin của Ví dụ tham chiếu 9, hợp chất bromoaryl tương ứng với nó được sử dụng, và bằng cách đặt nó hoạt động giống như trong Ví dụ tham chiếu 12, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề có trị số tính chất vật lý như sau.

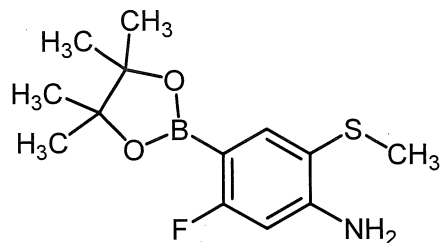
Ví dụ tham chiếu 12(1): metyl 2-amino-4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 1,04;

MS (ESI, Pos.): 296 (M + H)⁺.

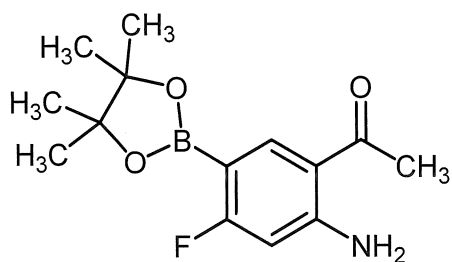
Ví dụ tham chiếu 12(2): 5-flo-2-(metylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



Thời gian lưu LCMS (phút): 1,06;

MS (ESI, Pos.): 284 (M + H)⁺.

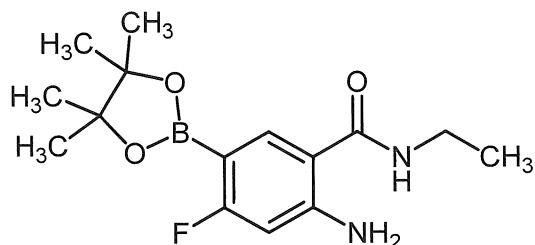
Ví dụ tham chiếu 12(3): 1-(2-amino-4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-on



Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,99;

MS (ESI, Pos.): 280 (M + H)⁺.

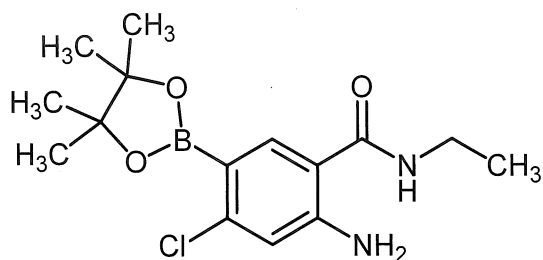
Ví dụ tham chiếu 12(4): 2-amino-N-etyl-4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid



Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,91;

MS (ESI, Pos.): 309 (M + H)⁺.

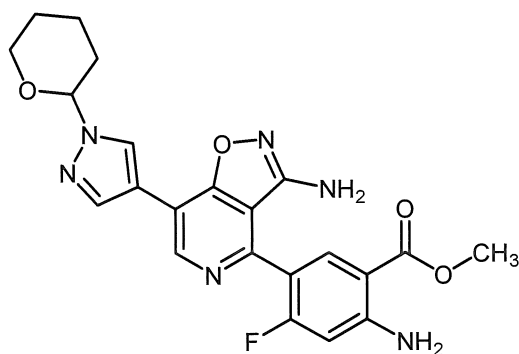
Ví dụ tham chiếu 12(5): 2-amino-4-clo-N-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid



Thời gian lưu LCMS (phút): 1,14;

MS (ESI, Pos.): 325 (M + H)⁺.

Ví dụ tham chiếu 13: metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat



¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,86 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,05 (d, J=8.5Hz, 1H), 6,66 (d, J=12,5Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Ví dụ 2: 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin hydroclorua

Trong khí quyển nitơ, 5-flo-2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (CAS No. 1326283-60-6) (224 mg), bis[tri-*tert*-butylphosphin]paladi (65.9 mg), và dung dịch chứa nước trikali phosphat 2 mol/L (1,1 mL) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (7,1 mL) hòa tan hợp chất (235 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 6, mà hỗn hợp được khuấy ở 110 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trực tiếp tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 100: 0 đến 0: 100) để thu 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin (108 mg) đã thu được.

Axit hydrochloric (dung dịch metanol 10%, 2,0 mL) được bổ sung vào dung dịch THF (2,2 mL) hòa tan hợp chất này (108 mg), mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Natri hydro carbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat-metanol (9: 1). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (etyl axetat: metanol = 100: 0 đến 90:10). Sau khi cô đặc, phần cặn thu được được hòa tan vào metanol (5,0 mL), mà trong đó axit hydrochloric (dung dịch metanol 10%, 0,8 mL) được bổ sung, mà hỗn hợp được cô đặc. Etyl axetat (50 mL) được bổ sung vào phần cặn thu được, mà hỗn hợp được khuấy trong điều kiện hồi lưu gia nhiệt trong 1 giờ và sau đó cô đặc để thu hợp chất theo sáng chế (87 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,54;

MS (ESI, Pos.): 341 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,96 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,11 (d, J=6,5Hz, 1H), 6,70 (d, J=12,0Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Ví dụ 3: 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-

flophenyl)etan-1-on

Trong khí quyển nitơ, este của boronat (10,7 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 12 (3), butyl di-1-adamantylphosphin (984 mg), paladi axetat (308 mg), kali iodua (456 mg) và dung dịch chứa nước trikali phosphat 2 mol/L (28 mL) được bổ sung vào dung dịch 1-metyl-2-pyrrolidon (sau đây, được viết tắt là NMP) (100 mL) hòa tan hợp chất (10,0 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 6, mà hỗn hợp được khuấy ở 50 đến 60 °C trong 45 giờ. Sau khi làm lạnh dung dịch phản ứng, các chất không hòa tan trong đó được loại bỏ bằng cách lọc trong khi rửa bằng NMP. Nước máy (240 mL) được bổ sung từng chút một vào dịch lọc thu được, mà hỗn hợp được khuấy trong 40 phút, và chất rắn kết tủa trong đó được thu lại bằng cách lọc. Chất rắn thu được rửa lần lượt bằng axetonitril (80 mL, hai lần) và metyl *tert*-butyl ete (80 mL, hai lần) bằng cách rửa bùn, và sau đó lọc và làm khô để thu 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on (8,52 g).

Metanol (24 mL) và axit metansulfonic (3,96 g) được bổ sung vào hợp chất này (6,00 g), mà hỗn hợp được khuấy ở 55 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, và triethylamin (18 mL) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy ở 55 °C trong 2,5 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng, chất kết tủa thu được được lọc để thu bột màu be. Metanol (40 mL) được bổ sung vào bột, mà hỗn hợp được rửa bằng cách rửa bùn ở nhiệt độ trong phòng, lọc, và làm khô để thu hợp chất theo sáng chế (4,50 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,56;

MS (ESI, Pos.): 353 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 13,3 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,71 (brs, 2H), 6,67 (d, J=13,0Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 4: 4-(4-amino-2-flo-5-(methylthio)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin hydroclorua

Axit hydrocloric (dung dịch metanol 10%, 1,1 mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch THF (1,5 mL) hòa tan 4-(4-amino-2-flo-5-

(methylthio)phenyl)-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin (76,6 mg) thu được bằng cách sử dụng este của boronat được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 12(2) thay cho methyl 2-amino-4-fluor-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat được điều chế trong Ví dụ tham chiếu 12(1) và cho hoạt động giống như trong Ví dụ tham chiếu 13, mà hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau phản ứng, chất kết tủa thu được được thu lại bằng cách lọc để thu hợp chất theo sáng chế (76,1 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,60;

MS (ESI, Pos.): 357 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 9,05 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 7,76 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,78 (d, J=13,0Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

Các ví dụ từ 4(1) đến 4(16)

Thay cho 4-(4-amino-2-fluor-5-(methylthio)phenyl)-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin, hợp chất tương đương với nó được tạo ra bằng quy trình tương tự như được mô tả trong ví dụ 4, và sau đó tiến hành như quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 4, tiếp theo, thu hợp chất theo sáng chế có trị số tính chất vật lý như sau.

Ví dụ 4(1): 4-(4-amino-3-methoxyphenyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (Min): 0,51;

MS (ESI, Pos.): 323 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,99 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,5Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

Ví dụ 4(2): 4-(4-amino-2-fluor-5-(methoxy-d₃)phenyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 344 (M + H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 9,09 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,29 (d, $J=5,5$, 1H), 6,95 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 4(3): 4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 389 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,12 (d, $J=8,0$, 1H), 6,90 (d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H), 3,17 (s, 3H).

Ví dụ 4(4): 4-(4-amino-2-flo-3-metoxypheyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin hydroclorua

Thời gian lưu giữ HPLC (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 341 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 9,04 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,24 (dd, $J=8,5$, 7,5, 1H), 6,84 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 3,99 (s, 3H).

Ví dụ 4(5): 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flobenzamid hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,50;

MS (ESI, Pos.): 354 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,92 (d, $J=9,0$, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,64 (d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 5,98 (br s, 2H).

Ví dụ 4(6): etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,69;

MS (ESI, Pos.): 383 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,99 (d, $J=8,5$, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,72 (d, $J=13,0\text{Hz}$, 1H), 5,83 (br s, 2H), 4,28 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,29 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 4(7): 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)propan-1-on hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,77;

MS (ESI, Pos.): 367 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,20 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,66 (d, J=13,0Hz, 1H), 2,94 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,09 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(8): 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-etyl-4-flobenzamit hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,70;

MS (ESI, Pos.): 382 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,98 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,85 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,65 (d, J=13,0Hz, 1H), 3,29 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,11 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(9): 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)etan-1-on hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,67;

MS (ESI, Pos.): 335 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,86 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,29 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,64 (dd, J=9,0, 2,0Hz, 1H), 6,95 (d, J=9,0Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

Ví dụ 4(10): metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzoat hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,71;

MS (ESI, Pos.): 351 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,0Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,0Hz, 1H), 6,02 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ví dụ 4(11): 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-propylbenzamit hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,70;

MS (ESI, Pos.): 378 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,95 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,5, 2,0Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,5Hz, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 1,54 (q, J=7,0Hz, 2H), 0,90 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(12): 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)butan-1-on hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,90;

MS (ESI, Pos.): 381 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,20 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,65 (d, J=13,0Hz, 1H), 2,88 (t, J=7,0Hz, 2H), 1,65 (q, J=7,5Hz, 2H), 0,90 (t, J=7,5Hz, 3H).

Ví dụ 4(13): 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)butan-1-on hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,87;

MS (ESI, Pos.): 363 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,33 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,63 (dd, J=9,0, 2,0Hz, 1H), 6,96 (d, J=9,0Hz, 1H), 2,96 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(14): 2-hydroxyetyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,76;

MS (ESI, Pos.): 399 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,30 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,74 (t, J=5,0 Hz, 2H).

Ví dụ 4(15): 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-N-metylbenzamid hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,69;

MS (ESI, Pos.): 350 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,56 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,18 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,64 (dd, J=8,5, 2,0Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 2,78 (d, J=4,5Hz, 3H).

Ví dụ 4(16): 4-(4-amino-2-clo-5-(metylthio)phenyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin hydroclorua

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,63;

MS (ESI, Pos.): 373 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

Các ví dụ từ 4(17) đến 4(24)

Thay cho 4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin, hợp chất tương ứng với nó được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế có trị số tính chất vật lý như sau.

Ví dụ 4(17): 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flo-N-metylbenzamid trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,66;

MS (ESI, Pos.): 368 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (hỗn hợp rotame) 8,98 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,27-8,21 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,61 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,69 (br s, 2H), 2,71 (s, 1,5H), 2,69 (s, 1,5H).

Ví dụ 4(18): 4-(4-amino-5-(etylthio)-2-flophenyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-3-amin trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,64;

MS (ESI, Pos.): 371 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,69 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,73 (d, J=12,5Hz, 1H), 2,81 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,25 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(19): 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flo-N-propylbenzamid trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,84;

MS (ESI, Pos.): 396 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,82 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 1,53-1,48 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 4(20): 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)benzamid trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,67;

MS (ESI, Pos.): 336 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,79 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,95 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,5, 2,0Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,5 Hz, 1H).

Ví dụ 4(21): 2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-N-etylbenzamid trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 364 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,30 (t, J=6,0Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,5Hz, 1H), 7,57 (dd, J=11,5, 2,5Hz, 1H), 6,88 (d, J=11,5Hz, 1H), 5,84 (brs, 2H), 3,25 (qd, J=9,0, 6,0Hz, 2H), 1,10 (t, J=9,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(22): 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)propan-1-on trifloaxetat

Thời gian lưu giữ HPLC (phút): 0,62;

MS (ESI, Pos.): 349 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,76 (dd, J=9,0, 2,0Hz, 1H), 6,96 (d, J=9,0Hz, 1H), 6,46 (br s, 2H), 5,94 (brs, 2H), 3,06 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,10 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(23): 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-clo-*N*-etylbenzamid trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,59;

MS (ESI, Pos.): 398 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,32 (t, J=6,5Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (brs, 2H), 3,23 (qd, J=10,0, 6,5Hz, 2H), 1,08 (t, J=10,0Hz, 3H).

Ví dụ 4(24): 4-(2-flo-5-metoxi-4-nitrophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin trifloaxetat

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,92;

MS (ESI, Pos.): 371 (M + H)⁺.

Ví dụ 4 (25): 4-(4-amino-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin

Thay cho 4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)-7-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin, hợp chất tương ứng với nó được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong Ví dụ 4, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: Xtimate C18 (25 mm × 150 mm); pha di động: 0,225% axit formic/nước/axetonitril = 75: 25 đến 45: 55) để thu hợp chất theo sáng chế có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,90;

MS (ESI, Pos.): 379 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,69 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,78 (d, J=12,5Hz, 1H).

Ví dụ 5: 4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfinyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin trifloaxetat

Hợp chất (17,2 mg) được điều chế trong Ví dụ 4, natri perborat tetrahydrat (6,16 mg), axit axetic (0,5 mL) và metanol (0,2 mL) được trộn lẫn, mà hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 to 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế (5,0 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,50;

MS (ESI, Pos.): 373 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,56 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,66 (d, J=12,5Hz, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ví dụ 6: axit 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoic

THF (0,2 mL) và metanol (0,1 mL) được bổ sung vào hợp chất (20 mg) được tạo ra trong Ví dụ 1, và dung dịch natri hydroxyt chứa nước 2,0 mol/L (81 μL) được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ trong phòng, mà hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa và tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế (12.1 mg) có trị số tính chất vật lý.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,53;

MS (ESI, Pos.): 355 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,93 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,23 (br s, 1H), 6,67 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,72 (br s, 2H).

Ví dụ 7: 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin trifloaxetat

Thay cho 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol, axit (1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-

yl)boronic được cho vào các quá trình hoạt động giống như trong Ví dụ tham chiếu 6 → Ví dụ tham chiếu 13 → Ví dụ 2, để thu hợp chất theo sáng chế có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,56;

MS (ESI, Pos.): 355 (M + H)⁺.

Ví dụ 8: 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-hydroxyphenyl)etan-1-on trifloaxetat

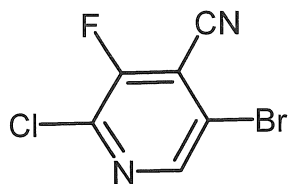
Axit axetohydroxamic (258 mg) và kali carbonat (618 mg) được bổ sung vào dung dịch 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (3 mL) hòa tan 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on (150 mg) được điều chế trong các quy trình được mô tả trong Ví dụ 3, mà hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, nước máy (15 mL) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước muối bão hòa, và sau đó cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash NH) (etyl axetat: metanol = 100: 0 đến 50: 50), để thu 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-hydroxyphenyl)etan-1-on (50 mg).

Metanol (2,0 mL) và axit metansulfonic (34 mg) được bổ sung vào hợp chất này (50 mg), mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ. Chất kết tủa tạo ra bằng phản ứng được thu lại bằng cách lọc, hòa tan trong dimetyl sulfoxua và tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế (23,1 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 351 (M + H)⁺.

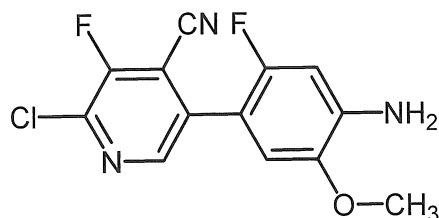
Ví dụ tham chiếu 14: 5-bromo-2-clo-3-floisonicotinonitril



Thay cho 2-clo-4-flo-5-iodopyridin, 5-bromo-2-clo-3-flopyridin (CAS No. 831203-13-5) được đặt trong quá trình hoạt động tương tự như trong Ví dụ tham chiếu 1 → Ví dụ tham chiếu 2, để thu hợp chất nêu ở tiêu đề có trị số tính chất vật lý như sau.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,81 (s, 1H).

Ví dụ tham chiếu 15: 5-(4-amino-2-flo-5-metoxypheyl)-2-clo-3-floisonicotinonitril

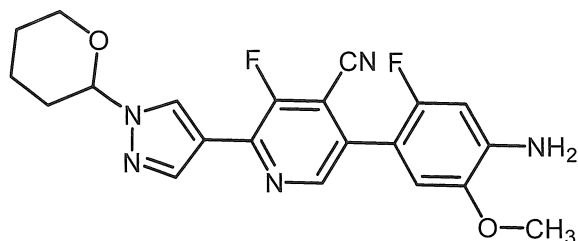


Trong khí quyển argon, 5-flo-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (CAS No. 1326283-60-6) (70,0 mg), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi(II) diclorua (19,0 mg) và dung dịch trikali phosphat chứa nước 2mol/L (0,40 mL) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan solution (2,0 mL) hòa tan hợp chất (61,0 mg) được điều chế trong Ví dụ tham chiếu 14, mà hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong 3 giờ. Sau khi cho làm lạnh nó, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước biển bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 100: 0 đến 30: 70) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (45,0 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

MS (ESI, Pos.): 296 (M + H) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 8,41 (s, 1H), 6,76 (d, J=6,5Hz, 1H), 6,55 (d, J=11,5Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 16: 5-(4-amino-2-flo-5-metoxypheyl)-3-flo-2-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isonicotinonitril

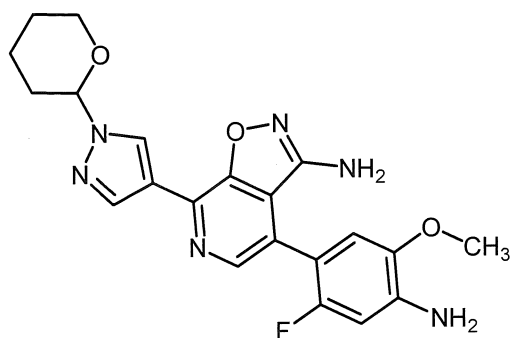


Trong khí quyển argon, 4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol (CAS No. 1072944-26-3)(40,0 mg), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]paladi(II) diclorua (11,0 mg) và dung dịch trikali phosphat chứa nước 2 mol/L (0,20 mL) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (2,0 mL) hòa tan hợp chất (45,0 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 15, mà hỗn hợp được khuấy ở 110 °C trong 6 giờ. Sau khi cho nó làm lạnh, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước biển bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 100: 0 đến 15: 85) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (30,0 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

MS (ESI, Pos.): 412 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,57 (dd, J=1,5, 0,5Hz, 1H), 8,30 (d, J=2,0Hz, 1H), 8,23 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J=6,5Hz, 1H), 6,56 (d, J=11,0Hz, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 17: 4-(4-amino-2-fluoro-5-metoxypheyl)-7-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-amin



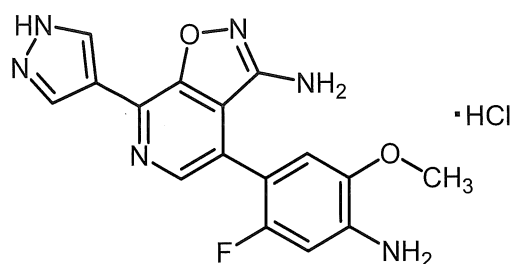
Trong khí quyển nitơ, kali *tert*-butoxit (89,0 mg) được bổ sung vào dung dịch

DMF (1,0 mL) hòa tan axit axetohydroxamic (59 mg) ở nhiệt độ trong phòng, mà hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung dịch DMF (2,0 mL) hòa tan hợp chất (65 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 16 được bổ sung từng giọt, vào dung dịch được trộn này, mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước biển bão hòa, làm khô qua natri sulfat, và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 100: 0 đến 15: 85) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (22,0 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

MS (ESI, Pos.): 425 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J=0,5Hz, 1H), 6,76 (d, J=6,5Hz, 1H), 6,59 (d, J=10,5Hz, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,75-1,50 (m, 3H).

Ví dụ 9: 4-(4-amino-2-flu-5-metoxyphe-nyl)-7-(1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[5,4-c]pyridin-3-amin hydroclorua



Axit hydrochloric (dung dịch metanol 1,25 mol/L) (0,64 mL) được bổ sung vào dung dịch THF (1,0 mL) hòa tan hợp chất (20,0 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 17 ở nhiệt độ trong phòng, mà hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc để thu hợp chất theo sáng chế (5,8 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

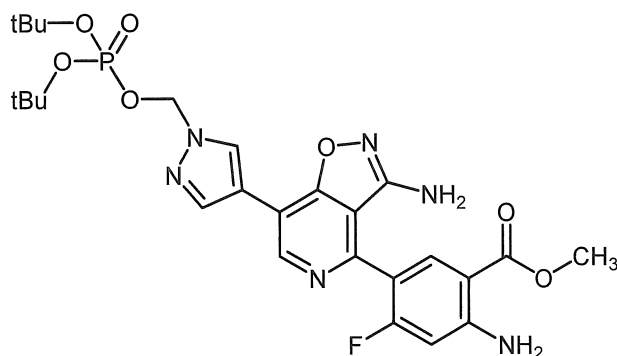
Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,66;

MS (ESI, Pos.): 341 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,45 (s, 2H), 8,24 (d, J=1,0) Hz, 1H), 6,92 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J=11,5Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 18: metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-(((di-tert-

butoxyphosphoryl)oxy)methyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat

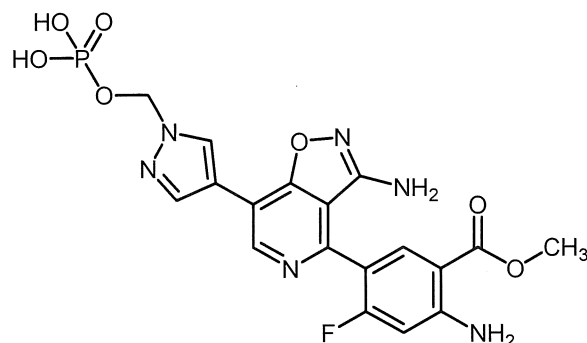


Cesi carbonat (6,61 g) và di-*tert*-butyl-clometyl phosphat (1,41 mL) được bổ sung vào dung dịch DMF (41 mL) hòa tan hợp chất (1,49 g) được điều chế trong Ví dụ 1, mà hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong 5 giờ. Dung dịch natri hydro carbonat chứa nước bão hòa được bổ sung, vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước biển bão hòa, làm khô qua natri sulfat và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat = 90: 10 đến 0: 100) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (1,14 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,84;

MS (ESI, Pos.): 591 (M + H)⁺.

Ví dụ 10: metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)methyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat



Nước đã tinh chế (6,8 mL) và axit axetic (13.5 mL) được bổ sung vào hợp chất (1,09 g) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 18, mà hỗn hợp được khuấy ở 50 °C qua

đêm. Chất kết tủa lắng lại sau phản ứng được thu lại bằng cách lọc. Dịch lọc thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (50 mm x 100 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 50: 50) và cô đặc để thu hợp chất theo sáng chế (536 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,51;

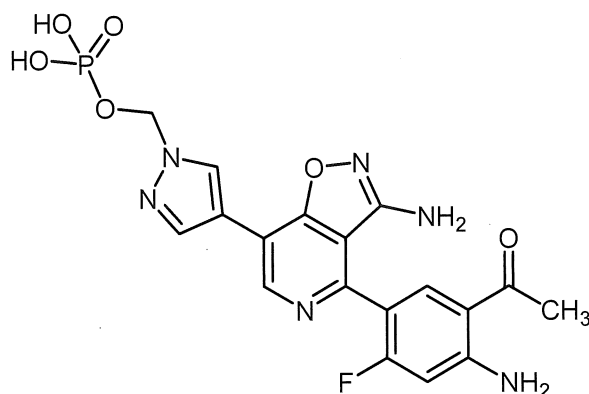
MS (ESI, Pos.): 479 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,21 (brs, 2H), 6,71 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,91 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,75 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H).

Các ví dụ từ 10(1) đến 10(12)

Thay cho methyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat prepared trong Ví dụ 1, hợp chất tương ứng với nó được đặt vào quá trình hoạt động tương tự như trong Ví dụ tham chiếu 18 → Ví dụ 10, để thu hợp chất theo sáng chế có trị số tính chất vật lý như sau.

Ví dụ 10(1): (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat



Cesi carbonat (91,9 mg) và di-*tert*-butyl-clometylphosphat (20 µL) được bổ sung vào dung dịch DMF (0,5 mL) hòa tan hợp chất (24 mg) được tạo ra trong Ví dụ 3, mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Nước máy được bổ sung, vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat và cô đặc. Diclometan (0,30 mL) và

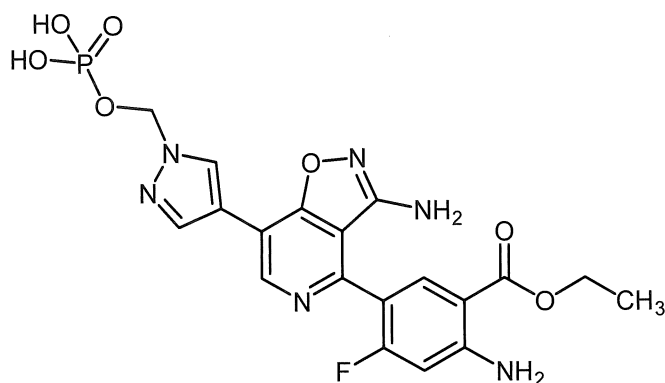
axit trifloaxetic (0,12 mL) được bổ sung, vào phần cặn thu được, mà hỗn hợp được khuấy ở 40 °C qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DMSO và tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế (3,9 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,50;

MS (ESI, Pos.): 463 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,70 (brs, 2H), 6,65 (d, J=13,0Hz, 1H), 5,89 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,76 (brs, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 10(2): ethyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat



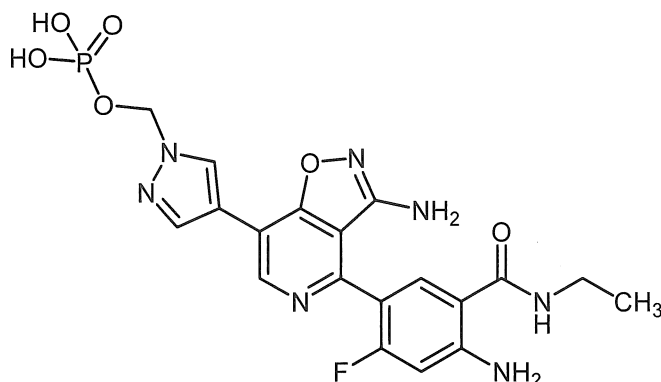
Cesi carbonat (128 mg) và di-*tert*-butyl-clometylphosphat (27 µL) được bổ sung vào dung dịch DMF (0,5 mL) hòa tan hợp chất (36 mg) được tạo ra trong Ví dụ 4(6), mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước máy được bổ sung, vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat và cô đặc. Diclometan (0,30 mL) và axit trifloaxetic (0,18 mL) được bổ sung, vào phần cặn thu được, mà hỗn hợp được khuấy ở 40 °C trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng DMSO và tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế (15,0 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 493 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,19 (br s, 2H), 6,67 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,87 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,73 (brs, 2H), 4,26 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,27 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 10(3): (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(ethylcarbamoyl)-2-flophenyl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat

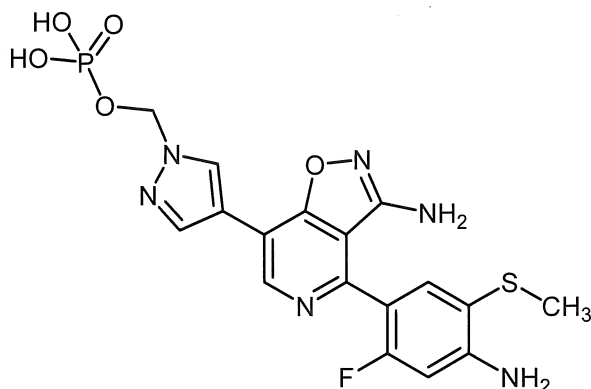


Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,50;

MS (ESI, Pos.): 492 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (t, J=5,5Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,13 (brs, 2H), 6,60 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,88 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,65 (brs, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 10(4): (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat

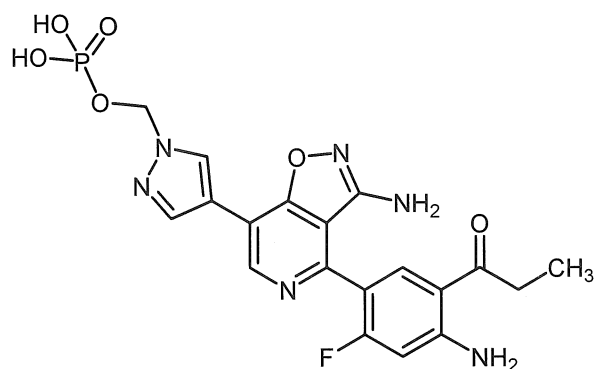


Thời gian lưu LCMS (phút): 0,52;

MS (ESI, Pos.): 467 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,62 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,95 (brs, 2H), 5,88 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 10(5): (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-propionylphenyl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat

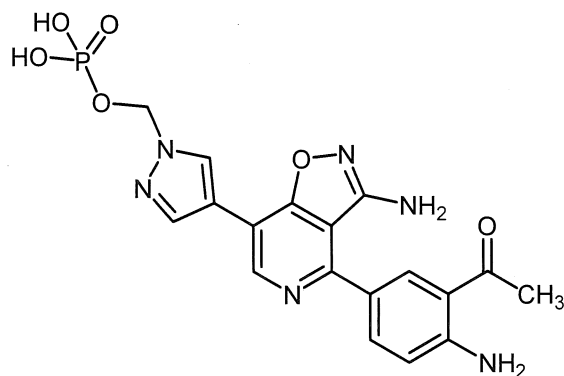


Thời gian lưu LCMS (phút):0.53;

MS(ESI, Pos.): 477(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,33(s, 1H), 7,99 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,70 (brs, 2H), 6,66 (d, J=12,0Hz, 1H), 5,88 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,75 (brs, 2H), 2,96 (q, J=7,5Hz, 2H), 1,05 (t, J=7,5Hz, 3H).

Ví dụ 10(6): (4-(4-(3-axetyl-4-aminophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat

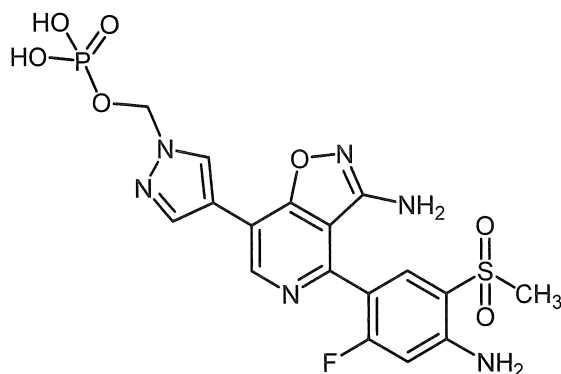


Thời gian lưu LCMS (phút): 0,48;

MS (ESI, Pos.): 445 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 2.0Hz, 1H), 7,58 (brs, 2H), 6,92 (d, J=8,5Hz, 1H), 5,92-5,85 (m, 4H), 2,54 (s, 3H).

Ví dụ 10(7): (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat

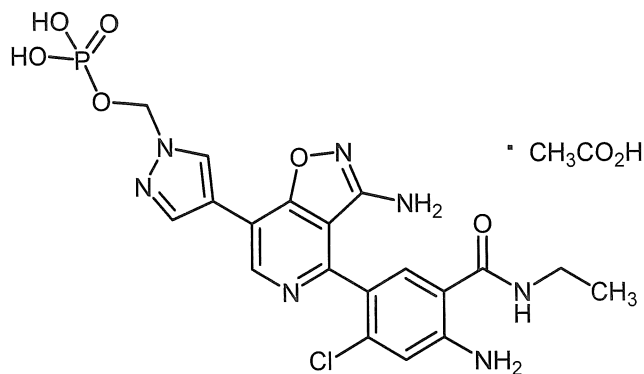


Thời gian lưu LCMS (phút): 0,668;

MS(ESI, Pos.): 499(M+H)⁺;

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,79 (d, J=12,0Hz, 1H), 6,64 (brs, 2H), 5,91 (d, J=12,0Hz, 2H), 5,83 (brs, 2H), 3,18 (s, 3H).

Ví dụ 10(8): axetat hoặc solvat của axit axetic của (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(etylcarbamoyl)-2-clophenyl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat



Bằng cách đặt hợp chất (421 mg) được tạo ra trong Ví dụ 4 (23) vào quá trình hoạt động giống như trong Ví dụ tham chiếu 18, (4-(3-amino-4-(4-amino-2-clo-5-(ethylcarbamoyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl di-*tert*-butyl phosphat (430 mg) đã thu được. Axit axetic (19,3 mL) và nước tinh khiết (3,4 mL) được bổ sung vào hợp chất này (379 mg), mà hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong 5 giờ. Chất kết tủa thu được ở đây được thu lại bằng cách lọc và làm khô để thu hợp chất theo sáng chế (304 mg) có trị số tính chất vật lý như sau và là ở dạng axetat hoặc solvat của axit axetic.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,706;

MS (ESI, Pos.): 508 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (brs, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,90 (d, J = 10,0Hz, 2H), 5,53 (brs, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,07 (t, J=7.0Hz, 3H).

Ví dụ 10(9): hydrat of (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat

Bằng cách đặt hợp chất (100 mg) được tạo ra trong Ví dụ 3 vào quá trình hoạt động giống như trong Ví dụ tham chiếu 18, (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl di-*tert*-butyl phosphat (112 mg) đã thu được. Axti axetic (0,20 mL) và nước tinh khiết (0,05 mL) được bổ sung vào hợp chất này (25 mg), mà hỗn hợp được khuấy ở 60 °C qua đêm. Chất kết tủa thu được ở đây được thu lại bằng cách lọc và làm khô để thu hợp chất theo sáng chế (18,0 mg) của Ví dụ 10(1) có trị số tính chất vật lý như sau và là ở dạng hydrat. Ngoài ra, cũng

được xác nhận từ phân tích DSC và TG đối với hợp chất theo sáng chế rằng nó là hydrat.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,50;

MS (ESI, Pos.): 463 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,70 (brs, 2H), 6,65 (d, J=13,0Hz, 1H), 5,89 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,76 (brs, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 10(10): muối monokali (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl monohydrogenphosphat

Dung dịch kali axetat chứa nước 0,25M (0,43 mL, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch axit axetic (1,25 mL) hòa tan hợp chất (50 mg) được điều chế trong Ví dụ 10(1), mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Huyền phù thu được được thu lại bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu hợp chất theo sáng chế (43,5 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,49;

MS (ESI, Pos.): 463 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-d₆ + CD₃OD): δ 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,70 (brs, 2H), 6,66 (d, J=13,0Hz, 1H), 5,69 (d, J=9,5Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 10(11): trifloaxetat hoặc solvat của axit trifloaxetic của etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-c]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat

Cesi carbonat (128 mg) và di-*tert*-butyl-clometyl phosphat (27 µL) được bổ sung vào dung dịch DMF (0,5 mL) hòa tan hợp chất được điều chế trong Ví dụ 4(6) (2,00 g), mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước máy được bổ sung, vào dung dịch phản ứng, mà hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô qua natri sulfat và cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash SI) (hexan: etyl axetat =

90: 10 đến 0: 100) để thu ethyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-(((di-*tert*-butoxyphosphoryl)oxy)methyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat (2,12 g). Nước tinh khiết (10 mL), etanol (10 mL) và axit trifloaxetic (5,3 mL) được bổ sung lần lượt vào đó, mà hỗn hợp được khuấy ở 40 °C. Sau 2 giờ, etanol (5 mL) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa thu được ở đây được thu lại bằng cách lọc và rửa bằng etanol và làm khô dưới áp suất giảm để thu hợp chất theo sáng chế (1,81 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 493 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,32 (brs, 2H), 6,70 (d, J=12,5Hz, 1H), 5,91 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,79 (brs, 2H), 4,28 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,29 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ 10(12): axetat hoặc solvat của axit axetic của ethyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)methyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat

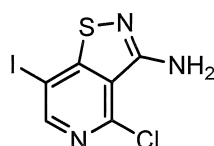
Nước tinh khiết (30 mL) và axit axetic (20 mL) được bổ sung vào hợp chất (2.13 g) được tạo ra trong Ví dụ 10(2), mà hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và được pha loãng bằng etanol (30 mL). Dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm và thu lại bằng cách lọc để thu hợp chất theo sáng chế (1,50 g) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,55;

MS (ESI, Pos.): 493 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,21 (brs, 2H), 6,69 (d, J=13,0Hz, 1H), 5,91 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,74 (brs, 2H), 4,27 (q, J=7,0Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,0Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 19: 4-clo-7-iodoisothiazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin

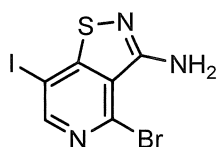


Trong khí quyển nitơ, dimetyl sulfoxua được bổ sung vào natri sulfit (138 mg), mà hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, và sau đó hợp chất (500 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 2 được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi làm lạnh nó đến 10 °C, amoniac chứa nước được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. *N*-closucxinimit (248 mg) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và sau đó *N*-closucxinimit (472 mg) được bổ sung thêm vào đó, mà hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung dịch natri thiosulfat chứa nước bão hòa (5 mL) và nước máy (15 mL) được bổ sung vào đó, và chất kết tủa thu được được thu lại bằng cách lọc. Chất kết tủa được làm khô ở 50 °C trong 1,5 giờ, hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước máy. Nó được làm khô qua natri sulfat và cô đặc để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (286 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,88;

MS (ESI, Pos.): 312 (M + H)⁺.

Ví dụ tham chiếu 20: 4-bromo-7-iodoisothiazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin

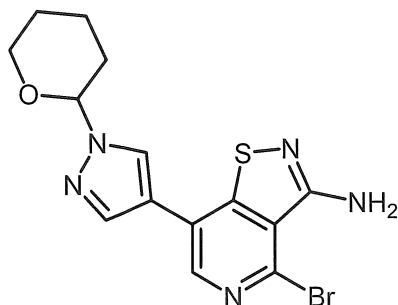


Trong khí quyển nitơ, propionitril (2,4 mL) và bromotrimetylsilan (0,61 mL) được bổ sung vào hợp chất (240 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 19, mà hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 20 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp đến 0 °C, methyl *tert*-butyl ete (7,2 mL) được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Chất kết tủa thu được được thu lại bằng cách lọc để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (317 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,91;

MS (ESI, Pos.): 356 (M + H)⁺.

Ví dụ tham chiếu 21: 4-bromo-7-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isothiazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin

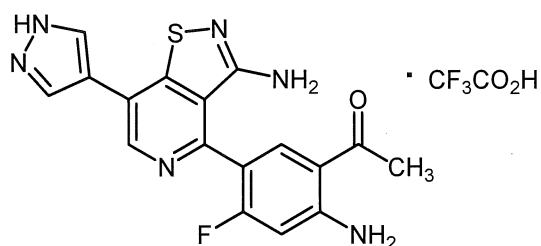


Trong khí quyển nitơ, 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (315 mg) và phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi diclometan (66 mg), 1,4-dioxan (4,6 mL) và dung dịch trikali phosphat chứa nước 2 mol/L (1,6 mL) được bổ sung, vào hỗn hợp của hợp chất (384 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 20, mà hỗn hợp được khuấy ở 105 °C trong 29 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat và nước sinh hoạt được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được lọc qua Celite (tên thương mại). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và sau đó cô đặc. Phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash DIOL) (etyl axetat: hexan = 75: 25 đến 50: 50) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (75,7 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,86;

MS (ESI, Pos.): 380 (M + H)⁺.

Ví dụ 11: 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isothiazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on trifloaxetat



Trong khí quyển nitơ, este của axit boronic (69 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 12(3) và butyl di-1-adamantylphosphin (8,9 mg), paladi axetat (2,8 mg), kali iodua (2,7 mg) và dung dịch trikali phosphat chứa nước 2 mol/L (0,17 mL) được bổ sung vào dung dịch NMP (1,25 mL) hòa tan hợp chất (75 mg) được tạo ra trong Ví dụ tham chiếu 21, mà hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 18 giờ. Sau khi cho dung dịch

phản ứng làm lạnh, dung dịch phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột silica gel (Hi-flash DIOL) (ethyl axetat: hexan = 80: 20 đến 50: 50) để thu 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isothiazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on (13 mg).

Metanol (0,65 mL) và axit metansulfonic (8,3 mg) được bổ sung, vào hợp chất này (13 mg), mà hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi cho hỗn hợp phản ứng để làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, triethylamin (8,8 mg) được bổ sung bổ sung, mà hỗn hợp được cô đặc, và phần cặn thu được từ đó được tinh chế bằng HPLC pha đảo (sử dụng cột: YMC Triart C18 (30 mm × 75 mm); pha di động: 0,1% TFA/nước/axetonitril = 95: 5 đến 60: 40) để thu hợp chất theo sáng chế (3,0 mg) có trị số tính chất vật lý như sau.

Thời gian lưu giữ LCMS (phút): 0,60;

MS (ESI, Pos.): 369 (M + H)⁺;

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,83 (s, 1H), 8,32 (brs, 1H), 8,10 (brs, 1H), 7,94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7,69 (brs, 2H), 6,67 (d, J=13,0Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ví dụ được lý

Ví dụ 12: Hiệu quả của các tế bào THP1-Dual

Các tế bào THP1-Dual (Invivogen) được tạo huyền phù trong môi trường RPMI để điều chế huyền phù tế bào 2×10^6 tế bào/mL. 50 µL huyền phù tế bào được phân phối vào đĩa 96 giếng, trong đó 50 µL các dung dịch hợp chất từ 6 đến 20.000 nmol/L được bổ sung. Sau khi bổ sung hợp chất, hỗn hợp được ủ ở 37 °C trong khoảng 24 giờ. Sau khi ủ, 10 µL huyền phù tế bào được thu từ các giếng tương ứng, mà được trộn với 50 µL Quanti-luc (Invivogen). Sau đó, hoạt tính của đường dẫn IRF (nhân tố điều hòa Interferon - Interferon regulatory factor) được đo bằng cách phát hiện sự phát quang sử dụng máy đọc vi đĩa (các thiết bị phân tử).

Các trị số EC₅₀ của các hợp chất theo sáng chế thể hiện trong các ví dụ tương ứng được thể hiện dưới đây.

[Bảng 1]

Ví dụ số	EC50 ($\mu\text{mol/L}$)
2	1,93
4	0,09
4(3)	0,95
1	0,18
4(5)	0,08
3	0,04
4(16)	1,00
4(6)	0,04
4(7)	0,02
4(8)	0,02
4(9)	0,13
4(15)	0,10

Ví dụ 13: Hoạt tính đối với các tế bào THP1-Dual-STING KO

Các tế bào THP1-Dual thiếu đồng hợp tử gen STING (tế bào THP1-Dual-STING KO (Invivogen) được tạo huyền phù trong môi trường RPMI để điều chế huyền phù tế bào 2×10^6 tế bào/mL. 50 μL huyền phù tế bào được phân phối vào đĩa 96 giếng, mà 50 μL các dung dịch hợp chất từ 6 đến 20.000 nM được bổ sung tiếp vào đó, sau đó được ủ ở 37 °C trong khoảng 24 giờ. 10 μL huyền phù tế bào được thu từ các giếng tương ứng, mà được trộn với 50 μL Quanti-luc (Invivogen), và sau đó hoạt tính của đường dẫn IRF được đo bằng cách phát hiện sự phát quang sử dụng máy đọc vi đĩa.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện trong Ví dụ 1 thể hiện không có hiệu quả kích hoạt IRF. Do đó, đã được thể hiện rằng hiệu quả kích hoạt IRF của hợp chất theo sáng chế được ví dụ trong Ví dụ 1 là dựa trên hoạt tính chủ vận đối với STING bởi hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ 14: Đánh giá hoạt tính ức chế IDO1

Đánh giá hoạt tính ức chế IDO1 được thực hiện bằng cách sử dụng Kit phân tích sàng lọc ức chế flogenic IDO1 (BPS Bioscience). Cụ thể là, Dung dịch Phản ứng flogenic IDO1 được hòa tan, mà 180 μL được bổ sung vào mỗi giếng. Sau đó, 10 μL các hợp chất ở các nồng độ tương ứng là 0,6, 2, 6, 20, 60 và 200 $\mu\text{mol/L}$ được bổ sung vào đó. Hơn nữa, sau khi bổ sung 10 μL dung dịch IDO1 His-Tag vào đó, mà hỗn hợp được

ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó 20 μ L Dung dịch Huỳnh Quang được bổ sung vào đó, mà hỗn hợp được ủ ở 37 °C trong 4 giờ. Sau đó để hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, độ huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa (kích thích: 400 nm, phát xạ: 510 nm).

Hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Ví dụ 1 không thể hiện hoạt tính ức chế IDO1 bất kỳ.

Ví dụ 15: Đánh giá hoạt tính ức chế chống lại các kinaza khác nhau

4 μ mol/L dung dịch chất thử nghiệm (hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Ví dụ 1) (ở 4 lần nồng độ cuối cùng) được điều chế bằng cách hòa tan nó vào chất đệm thử nghiệm (HEPES 20 mmol/L, Triton X-100 0,01%, DTT 1 mmol/L, pH 7,5). 4 μ mol/L dung dịch chất nền/ATP/kim loại (ở 4 lần nồng độ cuối cùng) được điều chế bằng cách hòa tan chúng vào chất đệm của kit (HEPES 20 mmol/L, Triton X-100 0,01%, DTT 5 mmol/L, pH 7,5). Các dung dịch kinaza khác nhau ở nồng độ cao gấp hai lần nồng độ cuối cùng được điều chế bằng cách hòa tan chúng vào chất đệm thử nghiệm. 5 μ L dung dịch chất nền thử nghiệm, 5 μ L dung dịch chất nền/ATP/kim loại và 10 μ L dung dịch kinaza được trộn vào các giếng đĩa 384 giếng polypropylen, mà hỗn hợp đạt đến ở nhiệt độ trong phòng trong 1 đến 5 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 70 μ L chất đệm kết thúc (QuickScout Screening Assist MSA; Carna Biosciences). Peptit chất nền và peptit được phosphorylat hóa trong dung dịch phản ứng được phân tách và định lượng bằng hệ thống LabChip (Perkin Elmer). Phản ứng kinazs được đánh giá bằng tỷ lệ sản phẩm ($P / (P + S)$) được tính toán từ chiều cao đỉnh (S) của peptit chất nền và chiều cao đỉnh (P) của peptit được phosphorylat hóa. Kinaza khác nhau được sử dụng để đánh giá như dưới đây:

BTK, KDR, mỗi typ phụ PKC α đến ι , mỗi CDK của CDK2 đến 9, FAK, TIE2, RAF1 và BRAF.

Hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Ví dụ 1 không thể hiện hoạt tính ức chế đáng kể bất kỳ chống lại bất kỳ kinaza được đánh giá.

Ví dụ 16: Đánh giá hiệu quả chống khối u trên mô hình khối u mang dòng tế bào ung thư ruột kết ở dưới da chuột MC38

Dòng tế bào ung thư ruột kết MC38 có nguồn gốc từ chuột C57/BL6 được cấy dưới da vào sườn phải của chuột bẩm sinh (C57/BL6, con cái, 6 tuần tuổi (Charles River Japan)) (ở đây, ngày cấy ghép là Ngày 0) để chuẩn bị chuột có khối u mang MC38 dưới da. Bảy ngày sau cấy ghép, chuột có khối u mang MC38 dưới da được nhóm với nhau dựa trên thể tích khối u, và sử dụng như nhóm dẫn thuốc (n=8) và nhóm dùng hợp chất (3 mg/kg, n=6) thể hiện trong Ví dụ 1. Các thay đổi trong thể tích khối u được tiếp tục đo đến 26 ngày sau cấy ghép (Ngày 26). Thể tích khối u được tính toán bằng công thức dưới đây:

$$[\text{Thể tích khối u (mm}^3\text{)}] = [\text{trục chính (mm)}] \times [\text{trục phụ (mm)}]^2 \times 0,5$$

Fig.1 thể hiện các kết quả của chúng.

Hợp chất thể hiện trong Ví dụ 1 gần như ngăn chặn hoàn toàn sự phát triển của khối u ở liều lượng 3 mg/kg.

Ví dụ 17: Đánh giá hiệu quả chống khối u ở mô hình khối u mang dòng tế bào ung thư ruột kết ở dưới da chuột MC38

Dòng tế bào ung thư ruột kết MC38 có nguồn gốc từ chuột C57/BL6 được cấy dưới da vào sườn phải của chuột bẩm sinh (C57/BL6, con cái, 6 tuần tuổi (Charles River Japan)) (ở đây, ngày cấy ghép là Ngày 0) để chuẩn bị chuột có khối u mang MC38 dưới da. Chúng được nhóm lại dựa trên thể tích khối u trong 7 hoặc 8 ngày sau cấy ghép, mà nhóm dẫn thuốc (n=8 hoặc 6) và các hợp chất tương ứng của các Ví dụ 10 và 10(1) đến 10(6) (1, 1, 1, 10, 3, 1 và 1 mg/kg, n=8 hoặc 6) được dùng. Các thay đổi trong thể tích khối u được đo lần lượt cho đến 28 hoặc 30 ngày sau cấy ghép (Ngày 28 hoặc 30). Thể tích khối u được tính toán từ thể tích thể hiện trong Ví dụ 16.

Các Fig. 2 và 3 thể hiện kết quả của chúng.

Tất cả các hợp chất được biểu diễn trong các Ví dụ 10 và 10(1) đến 10(6) đã ngăn chặn sự phát triển của khối u ở các liều lượng nêu trên. Đó là, trong các nhóm mà các hợp chất tương ứng được thể hiện trong các Ví dụ 10 và 10(1) đến 10(6) được dùng, thể tích khối u trung bình là nhỏ hơn 500 mm³ thậm chí 30 ngày sau cấy ghép.

Ví dụ điều chế

Ví dụ điều chế 1

Các thành phần sau đây được trộn theo phương pháp thông thường và đục lỗ để thu 10.000 viên nén chứa 5 mg thành phần hoạt tính mỗi viên nén.

Metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat	50 g
Carboxymetylxenlulozơ canxi	20 g
Magie stearat	10 g
Xenlulozơ vi tinh thể	920 g

Ví dụ điều chế 2

Các thành phần sau đây được trộn bằng phương pháp thông thường, sau đó các dung dịch được khử trùng bằng phương pháp thông thường, mà 5 mL được đổ đầy vào ống thuốc tiêm và được đông khô bằng phương pháp thông thường để thu 10000 ống thuốc tiêm chứa 20 mg của thành phần hoạt tính trong mỗi ống thuốc tiêm.

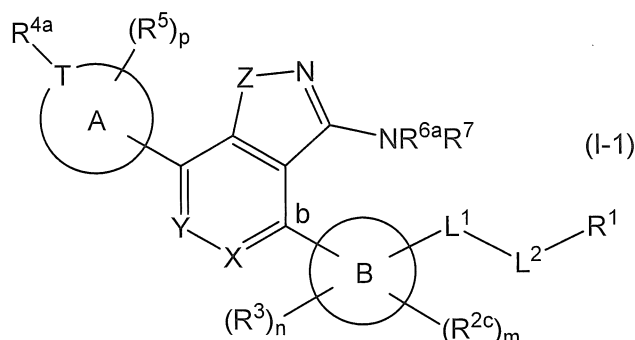
Metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat	200 g
Manitol	20 g
Nước cất	50 L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Do hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận đối với STING, thuốc chứa hợp chất làm thành phần hoạt tính là hữu dụng làm tác nhân để ngăn chặn sự tiến triển, để ngăn chặn sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư hoặc bệnh truyền nhiễm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I-1):



trong đó:

X và Y là -CH= hoặc nguyên tử nitơ, miễn là cả X và Y không đồng thời là -CH=,

một cách lần lượt, Z là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh,

T là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ,

Vòng A là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh,

Vòng B là vòng đơn có từ 5 đến 7 cạnh hoặc vòng đôi có từ 8 đến 10 cạnh,

L¹ là liên kết, -O-, -CONH-, -CO-, -CO₂-, -S-, -SO₂- hoặc -SO-,

L² là liên kết, nhóm C1-3 alkylen, nhóm C3-7 xycloalkylen hoặc nhóm phenylen,

R¹ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, N(R^{1a})₂, nhóm C1-4 alkyl, nhóm carboxy, nhóm C1-4 alkoxy carbonyl, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm metyl-d₃, nhóm C3-7 xycloalkyl, nhóm phenyl hoặc dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh,

trong đó mỗi trong số hai R^{1a} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl,

R^{2c} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen, nhóm oxo, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm C1-4 alkoxy hoặc -CH₂NR^{2d}R^{2e} hoặc NR^{2d}R^{2e},

trong đó R^{2d} là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl hoặc R^{FR}, và

R^{2e} là nguyên tử hydro, m là số nguyên là 0 hoặc 1,

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C1-4 alkoxy, nhóm C1-4 haloalkyl, nhóm C1-4 haloalkoxy hoặc nhóm amino,

n là số nguyên từ 1 đến 16, trong đó khi n là 2 hoặc lớn hơn, các nhóm biểu diễn bằng nhiều R^3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

R^{4a} là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm carboxy hoặc R^{FR} , R^5 là nhóm C1-4 alkyl, p là số nguyên từ 0 đến 5, trong đó khi p là 2 hoặc lớn hơn, các nhóm biểu diễn bằng nhiều R^5 có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

R^{6a} là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl hoặc R^{FR} , R^7 là nguyên tử hydro, b là vị trí liên kết của Vòng B, R^{FR} là $-(CR^{Fb})_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$, trong đó, mỗi R^{Fa} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C1-4 alkyl, nhóm C3-6 xycloalkyl, $-(CH_2)_2OH$ hoặc $-CH_2OCO_2CH(CH_3)_2$, R^{Fb} là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và

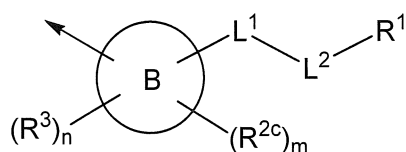
q là số nguyên là 1 hoặc 2, trong đó các nhóm biểu diễn bằng nhiều R^{Fb} có thể là giống nhau hoặc khác nhau, miễn là hai hoặc nhiều hơn R^{2d} , R^{4a} và R^{6a} không đồng thời là R^{FR} , hoặc muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

2. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó mỗi Vòng A hoặc Vòng B độc lập là (a) vòng benzen hoặc (b) dị vòng đơn vòng thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh.

3. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1 hoặc 2, trong đó Z là nguyên tử oxy.

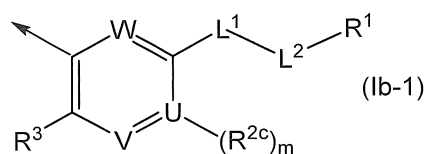
4. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó X là nguyên tử nitơ và Y là $-CH=$.

5. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó gốc:



trong đó, mũi tên được liên kết với nguyên tử cacbon biểu diễn bằng b trong

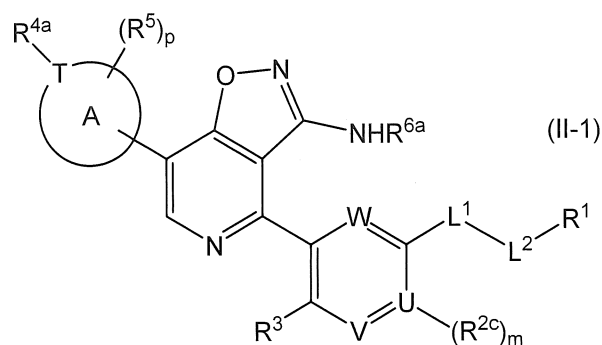
công thức (I-1), và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như các ký hiệu trong điểm 1, là công thức (Ib-1):



trong đó, U là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử cacbon, trong đó khi U là nguyên tử nitơ, m là 0, và khi U là nguyên tử cacbon, m là 1,

W là $-CR^3=$ hoặc nguyên tử nitơ, V là $-CH=$ hoặc nguyên tử nitơ, và khi công thức (Ib-1) có nhiều R^3 , các nhóm biểu diễn bằng chúng có thể là giống nhau hoặc khác nhau, và các ký hiệu khác là có ý nghĩa giống như các ký hiệu đã nêu trong điểm 1.

6. Hợp chất, muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I-1) đã nêu có công thức (II-1):



trong đó, tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống như các ký hiệu đã nêu trong điểm 1 và 5.

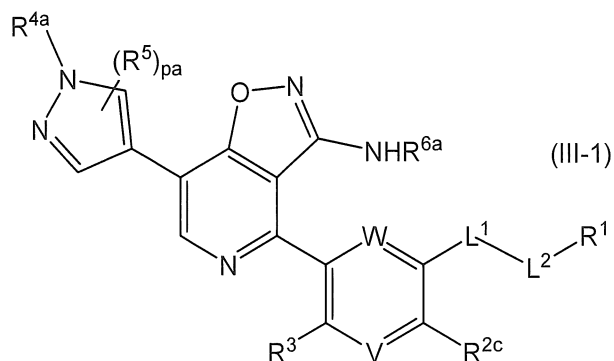
7. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó T là nguyên tử nitơ.

8. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó U là nguyên tử cacbon.

9. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó Vòng A là pyrazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, imidazol, thiazol hoặc isothiazol.

10. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó

hợp chất có công thức (I-1) đã nêu có công thức (III-1):



trong đó, p_a là số nguyên từ 0 đến 2, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống như các ký hiệu đã nêu trong điểm 1 và 5.

11. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó L^2 là liên kết hoặc nhóm C1-3 alkylen.

12. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-4 alkyl.

13. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^{2c} là nhóm nitro hoặc $NR^{2d}R^{2e}$.

14. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm hydroxyl.

15. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R^{4a} là nguyên tử hydro hoặc R^{FR} , và cả R^{2d} và R^{6a} đều là nguyên tử hydro.

16. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó $-(CR^{Fb}_2)_qOP(=O)(OR^{Fa})_2$ biểu diễn bằng R^{FR} là $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, $-CH(CH_3)OP(=O)(OH)_2$ hoặc $-CH_2OP(=O)(OH)(OCH_2OCO_2CH(CH_3)_2)$.

17. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I-1) được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-amin,
- (2) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (3) 4-(4-amino-3-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (4) 4-(4-amino-2-flo-5-(methylthio)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (5) 4-(4-amino-2-flo-5-(metoxy-d₃)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (6) 4-(4-amino-2-flo-5-(methylsulfonyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (7) 4-(4-amino-5-(ethylthio)-2-flophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (8) 4-(4-amino-2-flo-5-(methylsulfinyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (9) 4-(4-amino-2-flo-3-metoxyphenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (10) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (11) axit 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoic,
- (12) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzamit,
- (13) 4-(4-amino-2-flo-5-metoxyphenyl)-7-(3-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (14) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

- (15) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on,
- (16) 4-(4-amino-2-chloro-5-(metylthio)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,
- (17) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (18) (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,
- (19) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,
- (20) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flo-*N*-metylbenzamid,
- (21) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)propan-1-on,
- (22) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-etyl-4-flobenzamid,
- (23) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)etan-1-on,
- (24) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzoat,
- (25) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-propylbenzamid,
- (26) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)butan-1-on,
- (27) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flo-*N*-propylbenzamid,
- (28) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-

yl)phenyl)butan-1-on,

(29) 2-hydroxyetyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(30) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)benzamid,

(31) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-metylbenzamid,

(32) (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(etylcarbamoyl)-2-flophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(33) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-hydroxyphenyl)etan-1-on,

(34) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-*N*-etylbenzamid,

(35) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)propan-1-on,

(36) 2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-chloro-*N*-etylbenzamid,

(37) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(38) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-propionylphenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(39) (4-(4-(3-axetyl-4-aminophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(40) 4-(2-flo-5-metoxi-4-nitrophenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin,

(41) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(42) (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(ethylcarbamoyl)-2-chlorophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(43) 1-(2-amino-5-(3-amino-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isothiazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flophenyl)etan-1-on, và

(44) 4-(4-amino-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-amin.

18. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I-1) được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) metyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(2) (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(3) etyl 2-amino-5-(3-amino-7-(1-((phosphonooxy)metyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-4-flobenzoat,

(4) (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(ethylcarbamoyl)-2-flophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(5) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylthio)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(6) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-propionylphenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(7) (4-(4-(3-axetyl-4-aminophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat,

(8) (4-(3-amino-4-(4-amino-2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat, và

(9) (4-(3-amino-4-(4-amino-5-(ethylcarbamoyl)-2-chlorophenyl)isoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat.

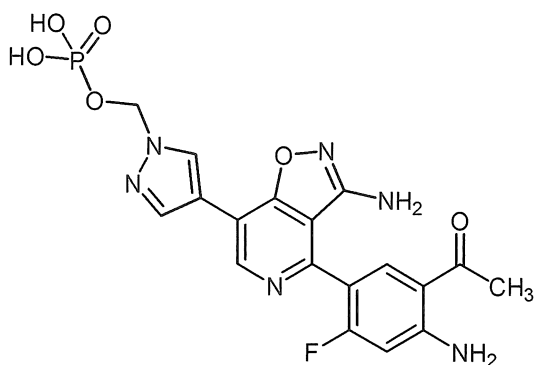
19. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong

số các điểm từ 1 đến 18, trong đó muối được dụng là muối kim loại kiềm.

20. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó solvat là hydrat.

21. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I-1) là (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat.

22. Hợp chất, muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I-1) là (4-(4-(5-axetyl-4-amino-2-flophenyl)-3-aminoisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl dihydro phosphat:



23. Dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-1), muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1, và chất mang được dụng.

24. Tác nhân ngăn chặn sự tiến triển, sự tái phát và/hoặc điều trị ung thư ruột kết bao gồm hợp chất có công thức (I-1), muối được dụng của chúng hoặc solvat của chúng, theo điểm 1.

Fig.1

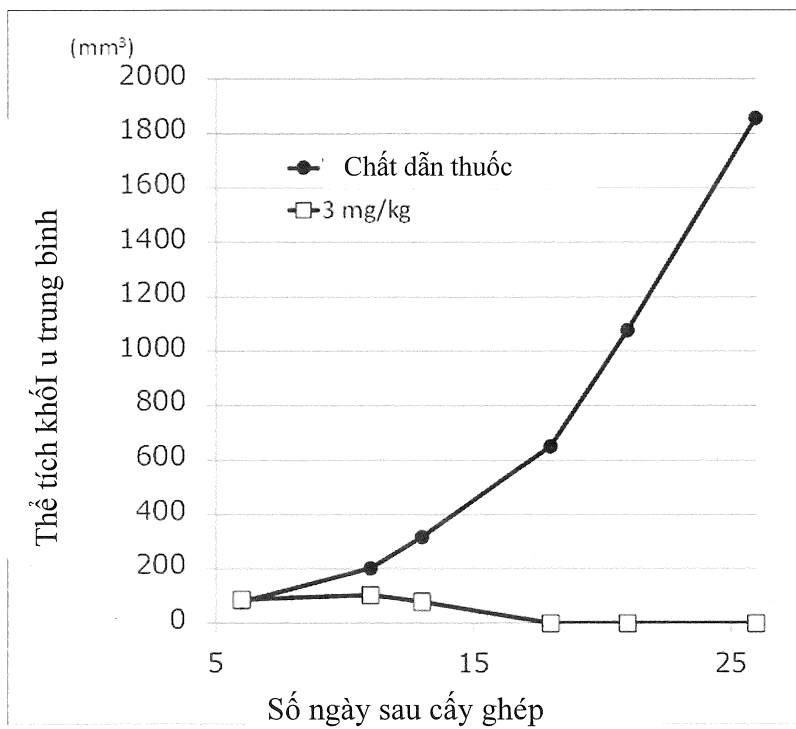


Fig.2

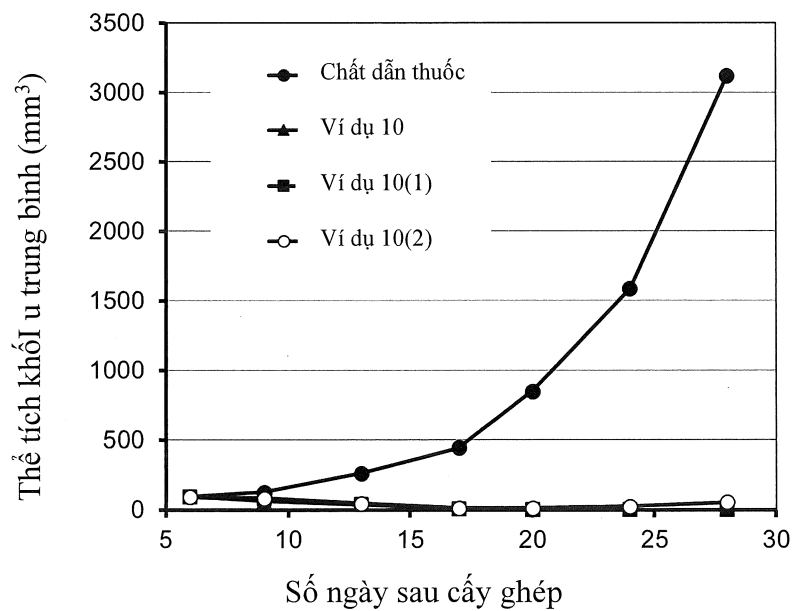


Fig.3

