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

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

(11) **1-0052474**

(51)[2020.01] **A61P 35/00**; C07D 401/12; C07D 491/044; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 419/14; A61K 31/506; C07D 401/14

(13) **B**

(21) 1-2021-04334
(22) 20/12/2019
(86) PCT/US2019/068169 20/12/2019
(87) WO2020/132648 25/06/2020
(30) 62/783,061 20/12/2018 US
(45) 27/10/2025 451
(43) 27/12/2021 405A

(73) Amgen Inc. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America

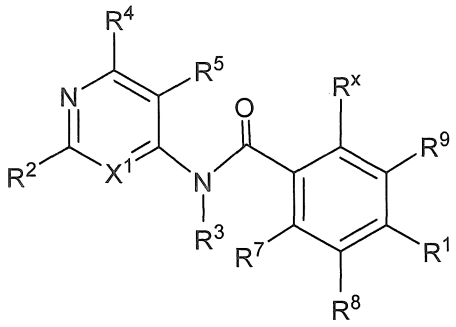
(72) TAMAYO, Nuria A. (US); BANERJEE, Abhisek (IN); BROWN, James Alexander (CA); FROHN, Michael J. (US); CHEN, Jian Jeffrey (US); LI, Kexue (CN); LIU, Qingyian (US); LOW, Jonathan Dante (US); MA, Vu (US); PETTUS, Liping H. (US); WALTON, Mary Catherine (US); MINATTI, Ana Elena (DE); BOURBEAU, Matthew Paul (US); JIA, Lei (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT HỮU DỤNG ĐỂ ĐIỀU BIẾN KIF18A VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-04334

(57) Hợp chất có công thức (I):



(I), như định nghĩa trong bản mô tả này, và các hợp chất trung gian tổng hợp của chúng, mà có khả năng điều biến protein KIF18A bằng cách đó ảnh hưởng đến quy trình của chu trình tế bào và sự tăng sinh tế bào để điều trị bệnh ung thư và bệnh liên quan đến bệnh ung thư. Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm, chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực tác nhân dược và, cụ thể hơn, đề cập đến hợp chất và dược phẩm hữu dụng để điều biến KIF18A.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư là một trong các bệnh phổ biến nhất gây khổ sở cho loài người và là nguyên nhân chính của sự tử vong trên thế giới. Trong nỗ lực tìm kiếm sự điều trị hiệu quả hoặc sự chữa trị đối với một hoặc nhiều bệnh ung thư khác nhau, trong hai thập kỉ gần đây, nhiều tập đoàn đã đầu tư lượng lớn thời gian, công sức và tài chính. Tuy nhiên, cho đến nay, trong số các phương pháp điều trị và liệu pháp ung thư sẵn có, chỉ có một số ít mang lại mức độ thành công đáng kể nào đó.

Bệnh ung thư thường đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào mất điều hòa. Sự hư hại đối với một hoặc nhiều gen, chịu trách nhiệm đối với các con đường tế bào, mà kiểm soát sự tiến triển của sự tăng sinh thông qua chu trình tế bào và chu trình trung thể, có thể gây ra sự mất đi của sự điều hòa bình thường của sự tăng sinh tế bào. Các gen bị mất điều hòa này có thể mã hóa cho các chất kìm hãm khối u hoặc protein gây ung thư khác nhau, mà tham gia vào luồng sự kiện, dẫn đến sự tiến triển chu trình tế bào và sự tăng sinh tế bào không được kiểm tra. Các kinaza và protein kinesin khác nhau đã được xác định, mà đóng vai trò trong chu trình tế bào và sự điều hòa và sự tiến triển phân bào của tế bào phân chia bình thường và tế bào ung thư.

Kinesin là động cơ phân tử mà đóng vai trò quan trọng trong sự phân chia tế bào và sự vận chuyển túi nội bào và bào quan. Kinesin phân bào đóng vai trò trong một vài khía cạnh của sự lắp ráp thoi vô sắc, sự phân tách nhiễm sắc thể, sự tách trung thể và động lực (được xem xét trong tài liệu O. Rath and F. Kozielski, Nature Review Cancer, 12:527-39, 2012). Kinesin người được phân loại thành 14 phân họ dựa trên độ tương đồng trình tự ở trong cái gọi là "miền vận động", miền này hoạt tính ATPaza gây ra sự chuyển động đơn hướng dọc theo vi ống (MT). Miền không vận động của các protein này chịu trách nhiệm đối với sự gắn đối tượng vận chuyển; "đối tượng vận chuyển" có thể bao gồm đối tượng bất kỳ trong số nhiều bào quan màng khác nhau, hệ giá đỡ truyền

tín hiệu, và nhiễm sắc thể. Kinesin sử dụng năng lượng của sự thủy phân ATP để vận chuyển đối tượng vận chuyển dọc theo vi ống phân cực. Do đó, kinesin thường được gọi là các động cơ định hướng "đầu cộng" hoặc "đầu trừ".

Gen *KIF18A* thuộc về phân họ Kinesin-8 và là động cơ định hướng đầu cộng. KIF18A được tin là ảnh hưởng dến động lực tại đầu cộng của vi ống tâm động để điều khiển sự định vị nhiễm sắc thể đúng và sự kéo căng thoi vô sắc. Sự cạn kiệt của KIF18A người dẫn đến thoi vô sắc dài hơn, sự dao động nhiễm sắc thể tăng lên ở pha giữa, và sự hoạt hóa của điểm kiểm tra lắp ráp thoi phân bào ở tế bào ung thư cổ tử cung HeLa (MI Mayr et al, *Current Biology* 17, 488–98, 2007). KIF18A dường như là đích khả thi để điều trị bệnh ung thư. KIF18A được biểu hiện quá mức ở nhiều loại bệnh ung thư, bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh ung thư kết tràng, vú, phổi, tụy, tuyến tiền liệt, bàng quang, đầu, cổ, cổ tử cung, và buồng trứng. Ngoài ra, sự làm khuyết hoặc sự bất hoạt di truyền, hoặc sự ức chế của KIF18A ảnh hưởng đến bộ máy thoi phân bào ở các dòng tế bào ung thư. Cụ thể là, sự ức chế của KIF18A đã được phát hiện là gây ra sự ngừng phân bào, tính chất có thể bị tổn thương đã biết mà có thể thúc đẩy sự chết tế bào trong nguyên phân thông qua sự chết theo chương trình, thảm họa phân bào, hoặc khả năng bị chết do sự đa cực gây ra hoặc chất sau khi trượt phân bào trong kì trung gian. Theo đó, có nhu cầu mạnh mẽ trong việc tìm kiếm chất ức chế của protein KIF18A.

Do đó, sự ức chế của hoạt tính KIF18A ATPaza là phương pháp hứa hẹn để phát triển tác nhân chống ung thư mới.

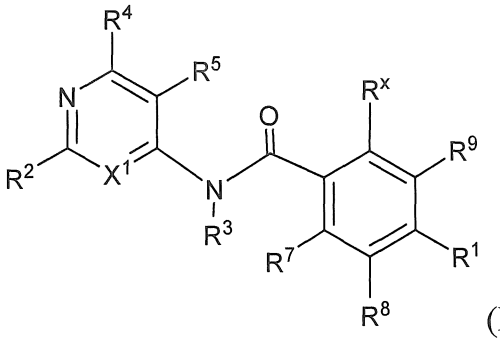
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất nhóm mới của hợp chất hữu dụng để điều biến protein KIF18A một mình hoặc trong phức hợp liên kết với vi ống để điều trị tình trạng bệnh và/hoặc bệnh qua trung gian KIF18A, bao gồm bệnh ung thư, viêm, hoặc bệnh lý lông mao.

Hợp chất đề xuất bởi sáng chế có hoạt tính điều biến KIF18A dựa trên MT và, cụ thể là, hoạt tính ức chế KIF18A. Để đạt được điều này, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng các hợp chất này, cũng như là muối dược dụng của chúng, trong việc điều chế và sản xuất dược phẩm hoặc thuốc để điều trị trị liệu, phòng ngừa, cấp tính hoặc mãn tính đối với bệnh và rối loạn qua trung gian KIF18A, bao gồm nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư. Do đó, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong việc sản xuất thuốc kháng ung

thư. Sáng chế còn đề xuất quy trình tạo ra hợp chất có Công thức I, cũng như là các hợp chất trung gian hữu dụng trong quy trình này.

Theo phương án 1, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), hợp chất có công thức I:



(I);

hoặc muối dược dụng bất kỳ của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc $-CR^6$;

R^1 là -CN, hoặc nhóm $-Z-R^{12}$ trong đó Z là $-C_{0-4}alk-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}SO_2-$,

$-SO_2NR^{11}-$, $-NR^{11}-S(=O)(=NH)$, $-S(=O)(=NH)-$, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, $C_{0-4}alk-O-$, -(C=O)-, $-(C=O)NR^{11}-$,

-C=N(OH)-, hoặc $-NR^{11}(C=O)$; hoặc

nhóm $-Z-R^{12}$ là $-N=S(=O)-(R^{12})_2$, trong đó cặp hai R^{12} theo cách khác có thể kết hợp với nguyên tử lưu huỳnh được gắn vào mỗi trong số chúng để tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh no hoặc no một phần chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ O và S;

R^2 là halo hoặc nhóm $-Y-R^{13}$, trong đó Y là $-C_{0-4}alk-$, $-N(C_{0-1}alk)-C_{0-4}alk-$,

$-C(=O)NR^aR^a(C_{1-4}alk)$, $-O-C_{0-4}alk-$, S, S=O, $S(=O)_2$, $-SO_2NR^{13}$, hoặc $-S(=O)(=NH)-$;

R^3 là H, $C_{1-4}alk$, hoặc $C_{1-4}haloalk$;

R^4 là H, halo, R^{4a} hoặc R^{4b};

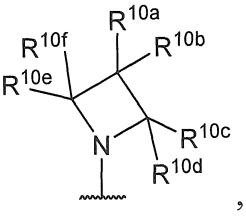
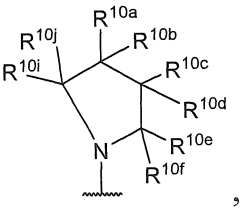
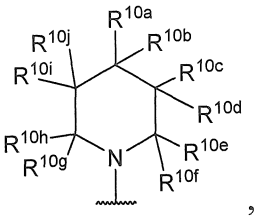
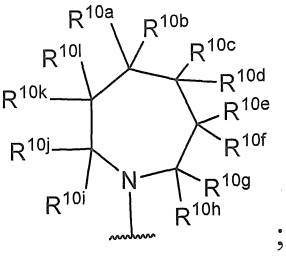
R^5 là H, halo, $C_{1-8}alk$, hoặc $C_{1-4}haloalk$;

R^6 là H, halo, C_{1-8}alk, C_{1-4}haloalk, -O-C_{1-8}alk, hoặc -O-R^{6a}; trong đó R^{6a} là vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh no hoặc no một phần chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ O và S;

R^7 là H, halo, C_{1-8}alk, hoặc C_{1-4}haloalk;

R^8 là H, halo, C_{1-8}alk, C_{1-4}haloalk, -OH, -O-R^{8a}, hoặc -O-R^{8b};

R^9 là H, halo, C_{1-8}alk, hoặc C_{1-4}haloalk;

R^x được chọn từ nhóm gồm có  ,  ,  , và  ;

Mỗi trong số R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, và R^{10j} là H, halo, R^{10k}, hoặc R^{10l};

hoặc theo cách khác, mỗi trong số cặp R^{10a} và R^{10b}, cặp R^{10c} và R^{10d}, cặp R^{10e} và R^{10f}, cặp R^{10g} và R^{10h}, hoặc cặp R^{10i} và R^{10j}, một cách độc lập, có thể kết hợp với nguyên tử cacbon được gắn vào mỗi trong số chúng để tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, 5 6 cạnh no hoặc no một phần tạo spiro với vòng R^x; trong đó

vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6 cạnh này chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ O và S, và ngoài ra trong đó vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6 cạnh này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OR^a, -OC_{1-4}haloalk, CN, -NR^aR^a, hoặc oxo;

R^{11} là H, R^{11a}, hoặc R^{11b};

R^{12} là H, R^{12a}, hoặc R^{12b};

R^{13} là R^{13a} hoặc R^{13b};

R^{4a}, R^{8a}, R^{10k}, R^{11a}, R^{12a}, và R^{13a} một cách độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm gồm có vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OR^a, -OC_{1-4}haloalk, CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a,

-C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC_{2-6}alkNR^aR^a, -OC_{2-6}alkOR^a, -SR^a,

-S(=O)R^b, -S(=O)$_2R^b$, -S(=O)$_2NR^aR^a$, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a,

-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)$_2R^b$, -N(R^a)S(=O)$_2NR^aR^a$, -NR^aC_{2-6}alkNR^aR^a, -NR^aC_{2-6}alkOR^a,

-C_{1-6}alkNR^aR^a, -C_{1-6}alkOR^a, -C_{1-6}alkN(R^a)C(=O)R^b, -C_{1-6}alkOC(=O)R^b, -C_{1-6}alkC(=O)NR^aR^a,

-C_{1-6}alkC(=O)OR^a, R^{14}, và oxo;

R^{4b}, R^{8b}, R^{10l}, R^{11b}, R^{12b}, và R^{13b} một cách độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm gồm có C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, -OR^a, -OC_{1-4}haloalk, hoặc CN;

R^{14} một cách độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm gồm có vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử được chọn từ O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OR^a,

-OC_{1-4}haloalk,CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a,

-OC_{2-6}alkNR^aR^a, -OC_{2-6}alkOR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)$_2R^b$, -S(=O)$_2NR^aR^a$, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b,

-N(R^a)C(=O)OR^b,-N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)$_2R^b$, -N(R^a)S(=O)$_2NR^aR^a$,

-NR^aC_{2-6}alkNR^aR^a, -NR^aC_{2-6}alkOR^a, -C_{1-6}alkNR^aR^a, -C_{1-6}alkOR^a, -C_{1-6}alkN(R^a)C(=O)R^b,

-C_{1-6}alkOC(=O)R^b, -C_{1-6}alkC(=O)NR^aR^a, -C_{1-6}alkC(=O)OR^a, và oxo;

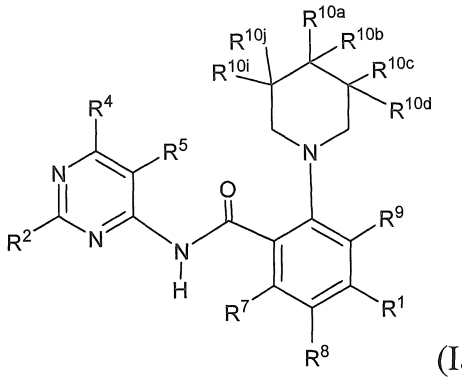
R^a một cách độc lập, trong mỗi trường hợp, là H hoặc R^b; và

R^b một cách độc lập, trong mỗi trường hợp, là C_{1-6}alk, phenyl, hoặc benzyl, trong đó C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ halo,

-OH, -OC_{1-4}alk, -NH_2, -NHC_{1-4}alk, -OC(=O)C_{1-4}alk, hoặc -N(C_{1-4}alk)C_{1-4}alk; và phenyl hoặc benzyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ halo, C_{1-4}alk, C_{1-3}haloalk,

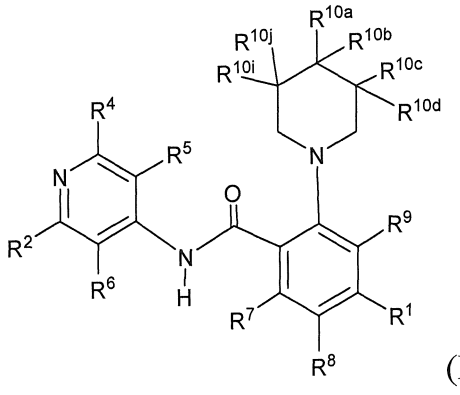
-OH, -OC_{1-4}alk, -NH_2, -NHC_{1-4}alk, -OC(=O)C_{1-4}alk, hoặc -N(C_{1-4}alk)C_{1-4}alk.

Theo phương án 2, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó X^1 là N; có công thức (Ia):



(Ia)

Theo phương án 3, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó X^1 là -CR^6; có công thức (Ib):



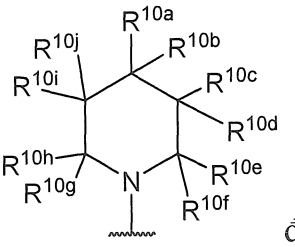
(Ib).

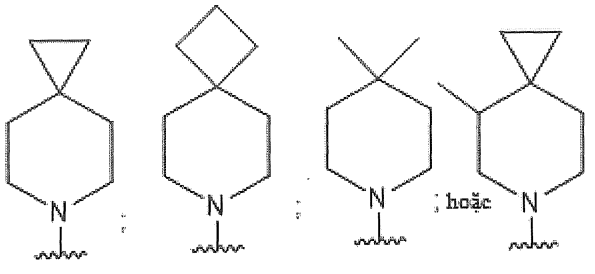
Theo phương án 4, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R^3 là H hoặc metyl. Tốt hơn là, R^3 là H.

Theo phương án 5, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó mỗi trong số R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, và R^{10j} là H, halo, C_{1-6}alk, hoặc C_{1-4}haloalk; và mỗi trong số cặp R^{10a} và R^{10b} kết hợp với nguyên tử cacbon được gắn vào mỗi trong số chúng tạo

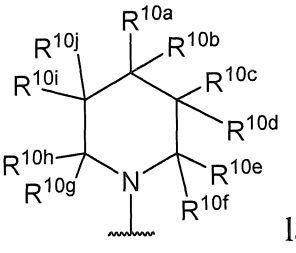
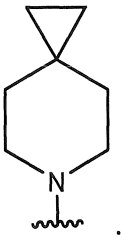
thành vòng đơn vòng có 3, 4, hoặc 5 cạnh no tạo spiro với vòng R^x; trong đó vòng này chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ O và S.

Theo phương án 6, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó mỗi trong số R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, và R^{10j} là H, metyl, hoặc etyl; và mỗi trong số cặp R^{10a} và R^{10b} kết hợp với nguyên tử cacbon được gắn vào mỗi trong số chúng tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclopentyl tạo spiro với vòng R^x.

Theo phương án 7, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-6, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm  được chọn từ:



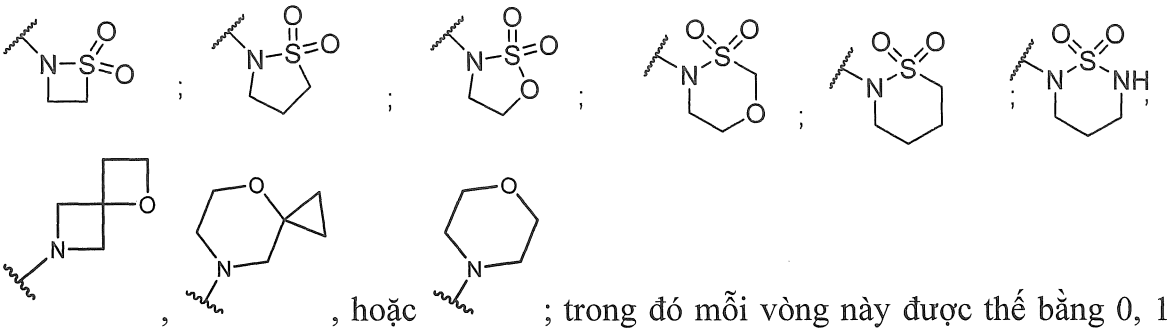
.

Theo phương án 8, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-7, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm  là  .

Theo phương án 9, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là -CN, hoặc nhóm -Z-R^{12}, trong đó Z là liên kết, -NH-, -$NHSO_2$-, -SO_2NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO_2-, -(C=O)-, -(C=O)NH-, hoặc -NH(C=O)-; và R^{12} được chọn từ:

(a) H;

(b) xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, azetidinyl, imidazolyl, morpholinyl, pyrolidinyl, piperazinyl,



, , hoặc ; trong đó mỗi vòng này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ trong đó mỗi vòng được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 OH, F, metyl, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$,

$-C(=O)OC(CH_3)_3$, NH_2, CN, và oxo; hoặc

(c) C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 OH, F, $-C(=O)OCH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, hoặc $-N(CH_3)_2$.

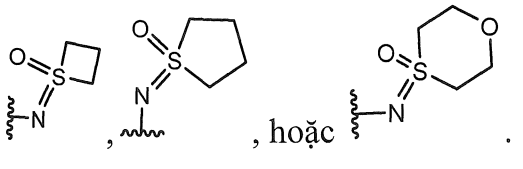
Theo phương án 10, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-9, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là -CN, hoặc nhóm $-Z-R^{12}$, trong đó Z không có mặt, là -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, hoặc -NH(C=O)-; và

(a) R^{12} là H;

(b) R^{12} là oxetanyl, xyclopropyl; hoặc

(c) R^{12} là C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm OH.

Theo phương án 11, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-10, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm $-Z-R^{12}$ là $-N=S(=O)-(R^{12})_2$, trong đó cặp hai R^{12} theo cách khác có thể kết hợp với nguyên tử lưu huỳnh được gắn vào mỗi trong số chúng để tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh no hoặc no một phần chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ O và S; mà được chọn từ:



, , hoặc .

Theo phương án 12, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-11, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là nhóm $-Z-R^{12}$, trong đó Z là $-NHSO_2-$ hoặc -

SO_2NH-; và R^{12} là oxetanyl, xyclopropyl, hoặc R^{12} là C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm OH.

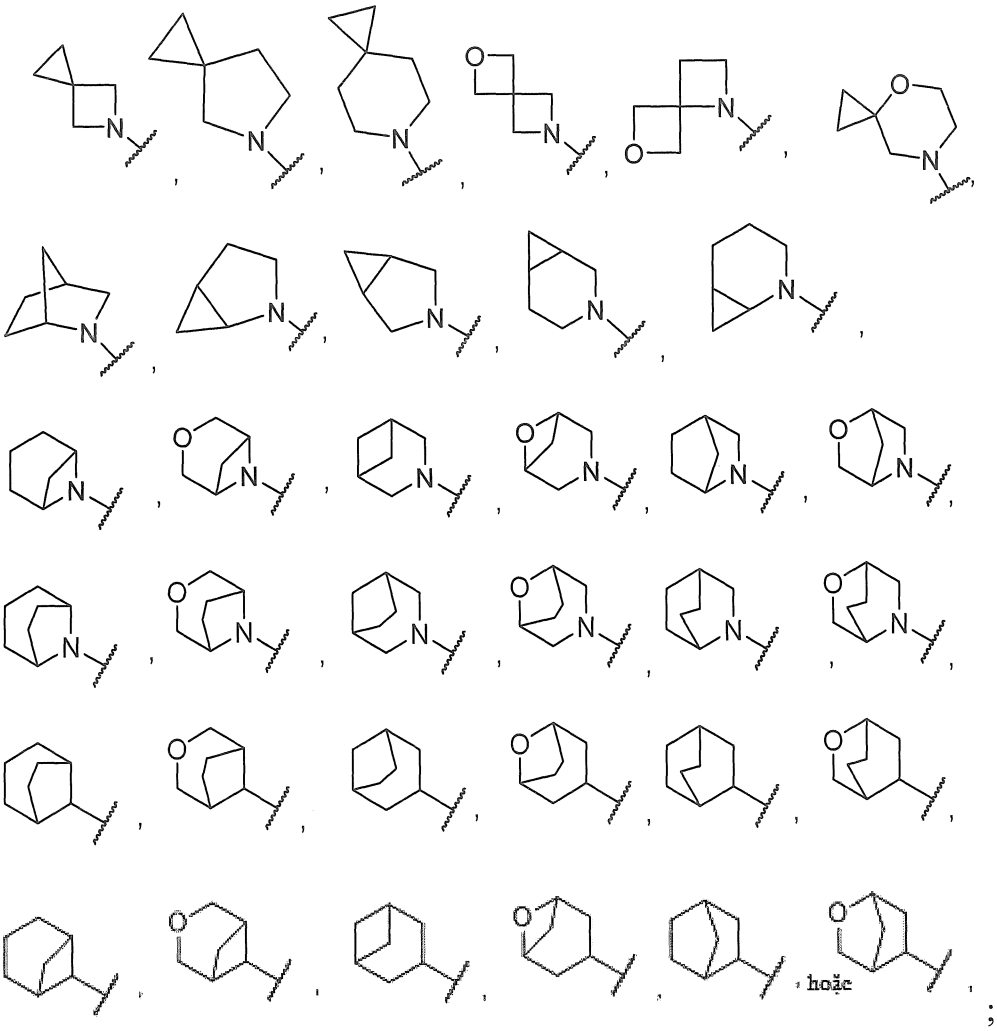
Theo phương án 13, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-12, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là nhóm -Z-R^{12}, trong đó Z là -$NHSO_2$- và R^{12} là –CH_2-CH_2-OH.

Theo phương án 14, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là halo hoặc nhóm –Y-R^{13}, trong đó Y là liên kết, -NH-, -NH-$(CH_2)_{0-4}$-, hoặc -O-$(CH_2)_{0-4}$; và R^{13} là vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử được chọn từ O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OH, -OC_{1-4}haloalk, CN, R^{14}, và oxo; hoặc

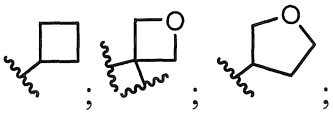
R^{13} là C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, -OH, -OC_{1-4}haloalk, hoặc CN.

Theo phương án 15, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-14, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là vòng đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh no trong đó mỗi vòng này chứa 0, 1, hoặc 2 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử O, và trong đó mỗi vòng này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OH, -OC_{1-4}haloalk, CN, R^{14}, và oxo.

Theo phương án 16, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-15, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là (a) halo; (b) nhóm –Y-R^{13}, trong đó Y là liên kết; và R^{13} là morpholinyl, piperidinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl,



; trong đó mỗi vòng này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, metyl, CF_3, -OH, $-OCHF_2$, CN, và oxo; hoặc (c) nhóm $-Y-R^{13}$, trong đó Y là NH, -O-, $-O-(CH_2)-$, $-O-(CH_2)-(CH_2)-$, hoặc

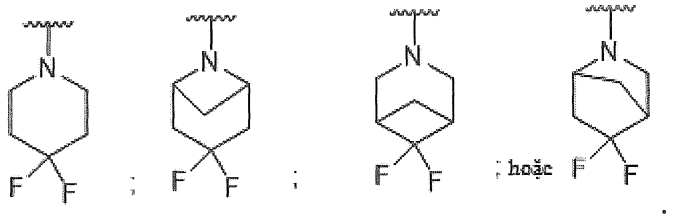
$-O-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$, và trong đó R^{13} là  ; hoặc R^{13} là C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, metyl, CF_3, -OH, hoặc CN.

Theo phương án 17, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-16, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là morpholinyl hoặc piperidinyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, metyl, CF_3, -OH, $-OCHF_2$, CN, hoặc oxo.

Theo phương án 18, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là morpholinyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metyl.

Theo phương án 19, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-18, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là piperidinyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm floro.

Theo phương án 20, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-19, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là



Theo phương án 21, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-20, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Z là liên kết, -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, $-N=S(=O)<(R^a)_2$ (trong đó mỗi R^{11} một cách độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, metyl, hoặc isopropyl), -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, hoặc -NH(C=O)-.

Theo phương án 22, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-21, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{12} được chọn từ (a) H; (b) C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, hoặc xyclopropyl; hoặc (c) vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử được chọn từ O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, $-C_{1-6}$alkOH, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, hoặc oxo.

Theo phương án 23, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-22, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{12} được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, hoặc 1,3,4-oxathiazinanyl.

Theo phương án 24, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-23, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 được chọn từ (a) H; (b) C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm OH; hoặc (c) xyclopropyl.

Theo phương án 25, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là metyl.

Theo phương án 26, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-25, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là H.

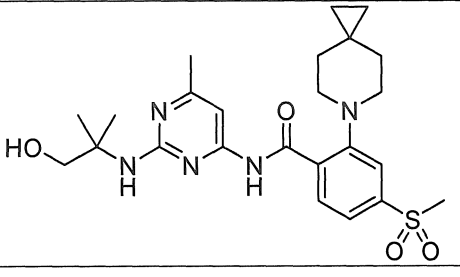
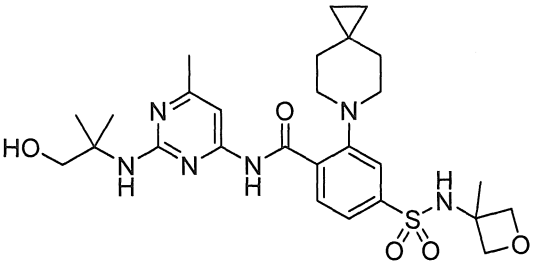
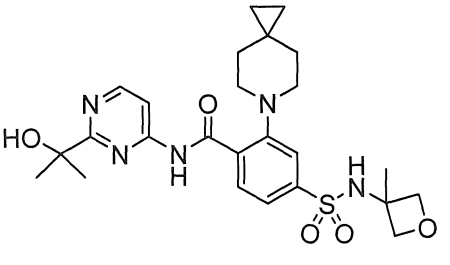
Theo phương án 27, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-26, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là H hoặc F.

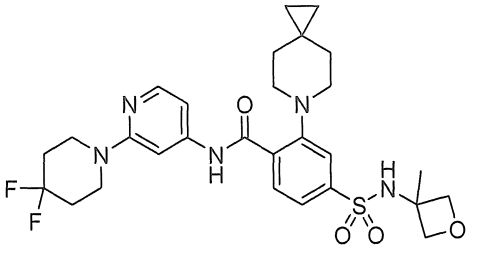
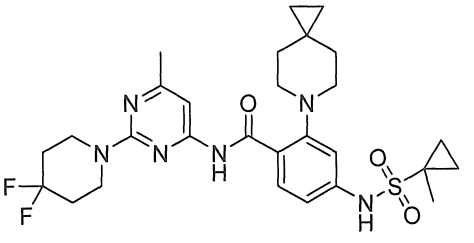
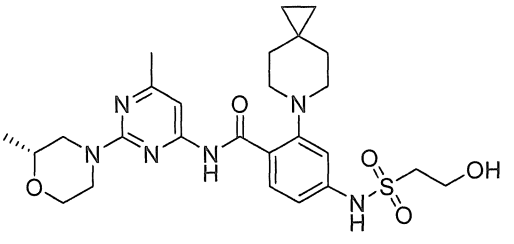
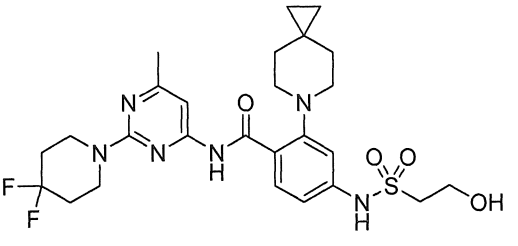
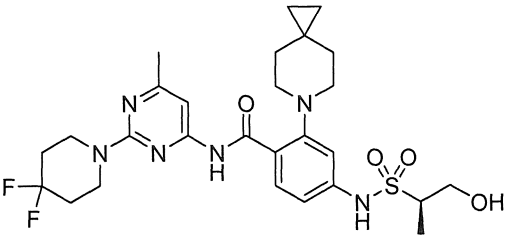
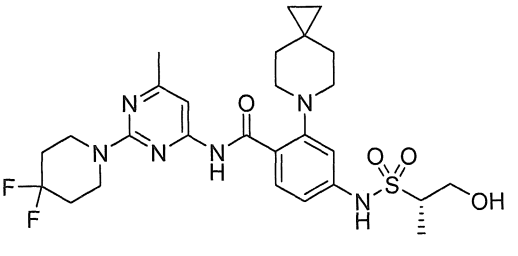
Theo phương án 28, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-27, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 là H hoặc F.

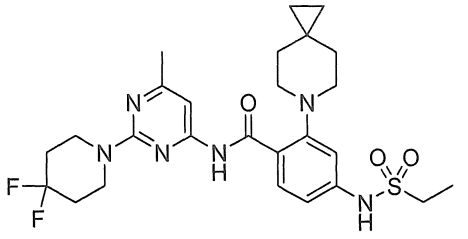
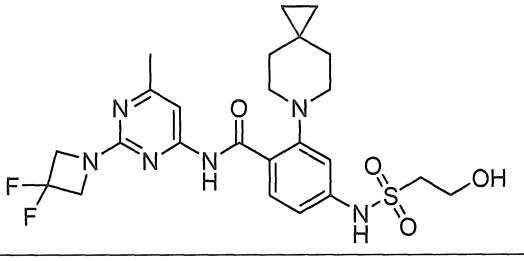
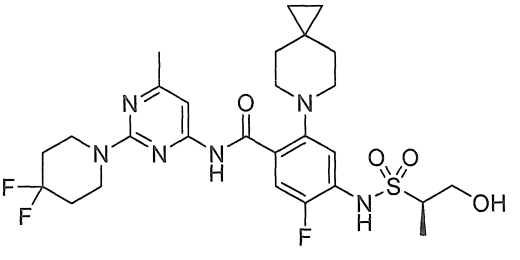
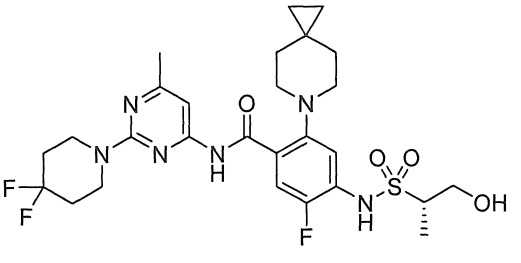
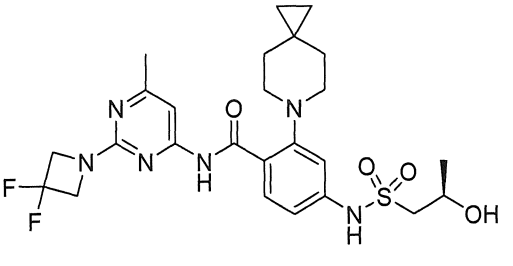
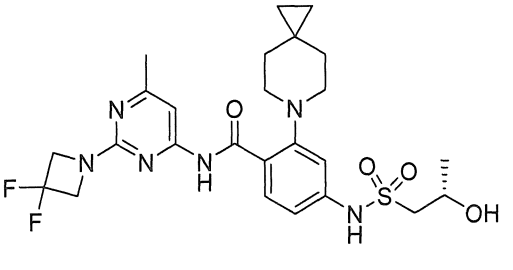
Theo phương án 29, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^8 là H.

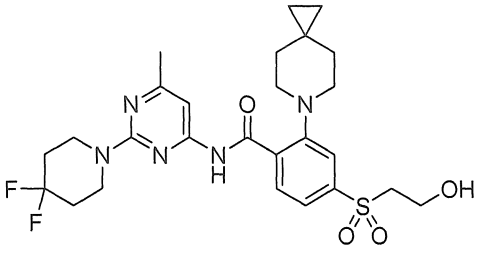
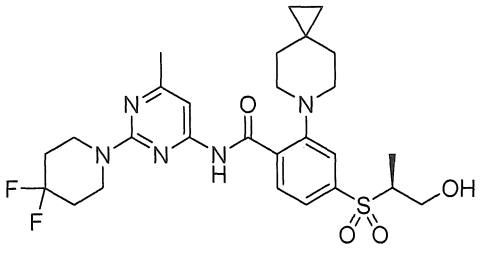
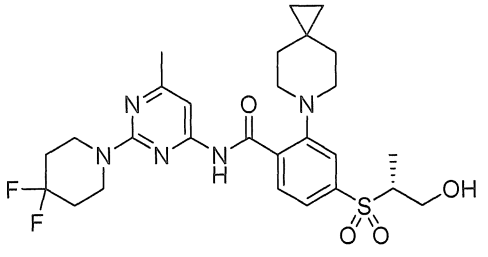
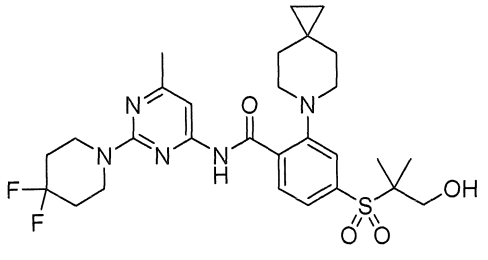
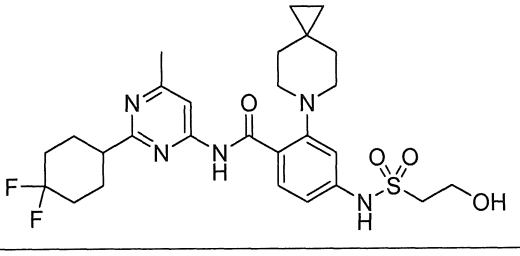
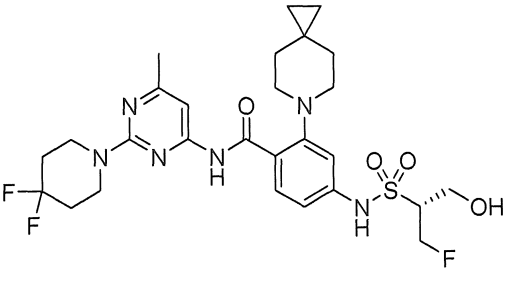
Theo phương án 30, sáng chế đề xuất hợp chất theo các phương án 1-29, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^9 là H.

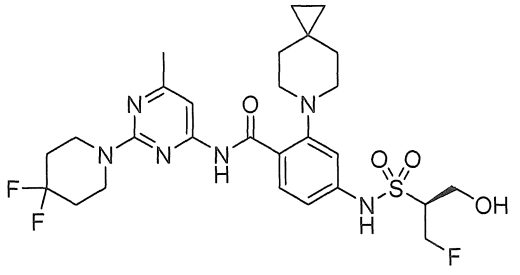
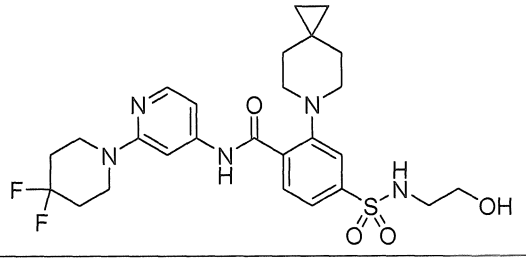
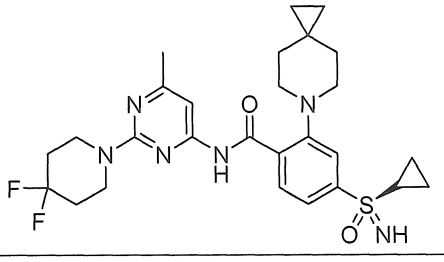
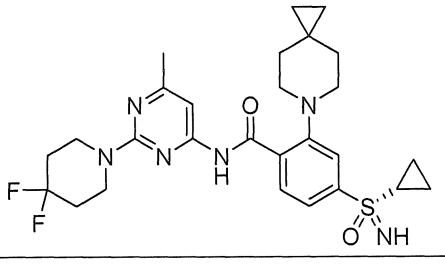
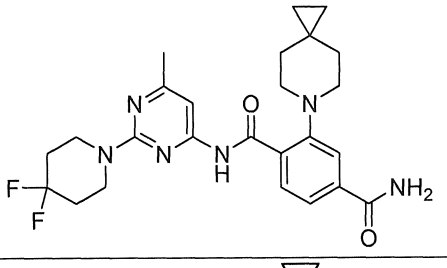
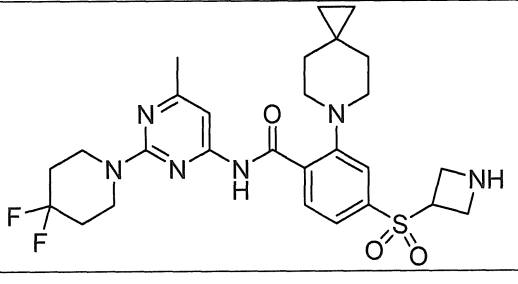
Theo phương án 31, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn từ:

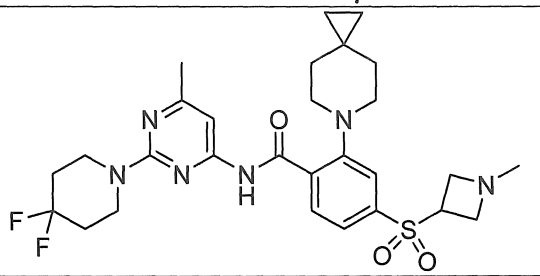
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
1		*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
1-7		*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
2		*N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
2-4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
2-8		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
3		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
5-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
5-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
6-7		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
7		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
8-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
8-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
10-1		(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
10-2		(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
12		*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
13-1		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
13-2		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
14		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
15		*N*-(2-(4,4-Difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
16-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
16-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
17		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(N-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit
18-1		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit
18-2		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit
20		(N^1-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)terephthalamit
21		4-(Azetidin-3-ylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
22		N-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylazetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

hoặc muối dược dụng bất kỳ của chúng.

Theo phương án con 31a, sáng chế đề xuất *N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31b, sáng chế đề xuất *N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31c, sáng chế đề xuất *N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31d, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31e, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31f, sáng chế đề xuất (*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31g, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31h, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31i, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31j, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31k, sáng chế đề xuất *N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31l, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31m, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31n, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31o, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31p, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31q, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31r, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31s, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31t, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31u, sáng chế đề xuất (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31v, sáng chế đề xuất (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31w, sáng chế đề xuất *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(N-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31x, sáng chế đề xuất 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31y, sáng chế đề xuất 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31z, sáng chế đề xuất (N^1-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)terephthalamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31aa, sáng chế đề xuất 4-(Azetidin-3-ylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án con 31ab, sáng chế đề xuất N-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylazetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án 32, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo phương án 33, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh mà có thể được điều trị bằng chất ức chế KIF18a, phương pháp này có chứa việc dùng cho bệnh nhân cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 31.

Theo phương án 34, sáng chế đề xuất phương pháp theo phương án 33, trong đó tình trạng bệnh là bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có (a) khối u rắn hoặc có nguồn gốc huyết học được chọn từ bệnh ung thư của bàng quang, nội mạc tử cung, tế bào vảy phổi, vú, kết tràng, thận, gan, phổi, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, thực quản, túi mật, não, đầu và cổ, buồng trứng, tụy, dạ dày, cổ tử cung, tuyến giáp, tuyến tiền liệt và da, (b) khối u tạo máu của dòng lympho được chọn từ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào lông và u lympho Burkett, (c) khối u tạo máu của dòng tủy được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp tính và mãn tính, hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu tiền tủy bào (d) khối u có nguồn gốc trung mô được chọn từ sarcôm xơ và sarcôm cơ vân, (e) khối u của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên được chọn từ u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm và u tế bào schwann, hoặc (f) u melanin, u tinh bào, u quái ác tính, sarcôm xương, chứng khô da sắc tố, u quá sản sừng, bệnh ung thư thể nang tuyến giáp hoặc sarcôm Kaposi.

Theo phương án con 34a, sáng chế đề xuất phương pháp theo phương án 33, trong đó tình trạng bệnh là bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có u melanin, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết tràng, sarcôm, hoặc bệnh bạch cầu. Xem: Zhang C. et. al., "Kif18A is involved in human breast carcinogenesis", Carcinogenesis, 2010 Sep;31(9):1676-84. doi: 10.1093/carcin/bgq134. Epub 2010 Jul 1. Cũng xem: (1) https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121621-KIF18A/pathology; (2) Nagahara, M. et. al., "Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression", Int. J. Cancer: 129, 2543–2552 (2011) VC 2011 UIC; và (3) Yu, Y. et. al., "The Role of Kinesin Family Proteins in Tumorigenesis and Progression - Potential Biomarkers and

Molecular Targets for Cancer Therapy", Cancer 2010;116:5150–60. VC 2010 American Cancer Society. Theo phương án con 34b, sáng chế đề xuất phương pháp theo phương án 33, trong đó tình trạng bệnh là bệnh bất kỳ trong số bệnh ung thư được xác định theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), hoặc (f).

Theo phương án 35, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm kích thước của khối u rắn ở đối tượng, phương pháp này có chứa việc dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32.

Theo phương án 36, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh tế bào ở đối tượng, phương pháp này có chứa việc dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32.

Theo phương án 37, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế KIF18A trong tế bào, có chứa việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32.

Theo phương án 38, sáng chế đề xuất sử dụng của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32, để điều chế thuốc để điều trị tình trạng bệnh mà có thể được điều trị bằng chất ức chế KIF18a.

Theo phương án 39, sáng chế đề xuất sử dụng theo phương án 38, trong đó tình trạng bệnh là bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có (a) khối u rắn hoặc có nguồn gốc huyết học được chọn từ bệnh ung thư của bàng quang, nội mạc tử cung, tế bào vảy phổi, vú, kết tràng, thận, gan, phổi, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, thực quản, túi mật, não, đầu và cổ, buồng trứng, tụy, dạ dày, cổ tử cung, tuyến giáp, tuyến tiền liệt và da, (b) khối u tạo máu của dòng lympho được chọn từ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào lông và u lympho Burkett, (c) khối u tạo máu của dòng tủy được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp tính và mãn tính, hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu tiền tủy bào (d) khối u có nguồn gốc trung mô được chọn từ sarcôm xơ và sarcôm cơ vân, (e) khối u của hệ thần kinh trung

ương và ngoại biên được chọn từ u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm và u tế bào schwann, hoặc (f) u melanin, u tinh bào, u quái ác tính, sarcôm xương, chứng khô da sắc tố, u quá sản sừng, bệnh ung thư thể nang tuyến giáp hoặc sarcôm Kaposi.

Theo phương án con 39a, sáng chế đề xuất việc sử dụng theo phương án 33, trong đó tình trạng bệnh là bệnh bất kỳ trong số bệnh ung thư được xác định theo các phương án (a), (b), (c), (d), (e), hoặc (f).

Theo phương án 40, sáng chế đề xuất sử dụng của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32, để điều chế thuốc để làm giảm kích thước của khối u rắn ở đối tượng.

Theo phương án 41, sáng chế đề xuất sử dụng của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32, để điều chế thuốc để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào ở đối tượng.

Theo phương án 42, sáng chế đề xuất sử dụng của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 31, hoặc dược phẩm theo phương án 32, để điều chế thuốc để ức chế KIF18A trong tế bào.

Theo phương án 43, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án 44, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian dùng trong phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này.

Cần hiểu rằng việc đề cập đến phương án bất kỳ ở trên được dự định là bao gồm bất kỳ và tất cả các phương án con của chúng. Ví dụ như, việc đề cập đến phương án 31 bao gồm việc đề cập đến các phương án con 31a-31ab.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được gắn nhãn đồng vị dược dụng theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng nguyên tử khối hoặc số khối từ nguyên tử khối hoặc số khối mà chiếm ưu thế trong tự nhiên.

Ví dụ về các đồng vị thích hợp để bao gồm trong hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đồng vị của hydro, chẳng hạn như ^{2}H và ^{3}H, cacbon, chẳng hạn như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, chẳng hạn như ^{38}Cl, flo, chẳng hạn như ^{18}F, iot, chẳng hạn như ^{123}I và ^{125}I, nitơ, chẳng hạn như ^{13}N và ^{15}N, oxy, chẳng hạn như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, photpho, chẳng hạn như ^{32}P, và lưu huỳnh, chẳng hạn như ^{35}S.

Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ như, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, hữu dụng trong nghiên cứu thuốc và/hoặc phân bố mô nền. Các đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, đặc biệt hữu dụng cho mục đích này nhờ sự kết hợp dễ dàng và phương thức phát hiện sẵn có của chúng.

Sự thế bằng chất đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri, tức là ^{2}H, có thể mang lại lợi ích trị liệu nhất định bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như thời gian bán thải in vivo tăng lên hoặc yêu cầu lưu trữ giảm, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp.

Sự thế bằng đồng vị phát positron, chẳng hạn như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể hữu dụng trong nghiên cứu Chụp Xạ Hình Cắt Lớp Positron (Positron Emission Topography - PET) để kiểm tra độ chiếm giữ thụ thể nền.

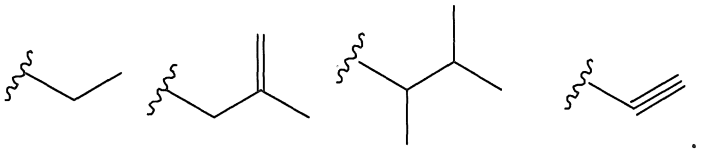
Hợp chất được gắn nhãn đồng vị theo sáng chế có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các Ví dụ và Phương pháp điều chế kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

Solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung môi của sự kết tinh có thể được thế đồng vị, ví dụ D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Các phương án cụ thể của sáng chế bao gồm hợp chất được lấy ví dụ trong các Ví dụ dưới đây và các muối dược dụng, phức hợp, solvat, chất đa hình, đồng phân lập thể, chất chuyển hóa, tiền dược chất của chúng, và các dẫn xuất khác của chúng.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các định nghĩa sau đây áp dụng cho các thuật ngữ dùng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ:

"$C_{\alpha-\beta}$alk" có nghĩa là nhóm alkyl có chứa tối thiểu là α và tối đa là β nguyên tử cacbon trong mối quan hệ mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc dạng kết hợp bất kỳ của ba nguyên tử cacbon, trong đó α và β thể hiện số nguyên. Nhóm alkyl được mô tả trong phần này cũng có thể chứa một hoặc hai liên kết đôi hoặc liên kết ba. Ký hiệu C_0alk chỉ ra liên kết trực tiếp. Ví dụ về C_{1-6}alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nhóm sau đây:



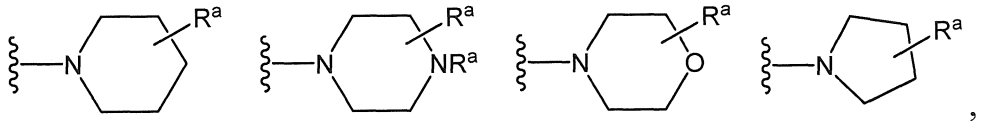
"Nhóm benzo", một mình hoặc ở dạng kết hợp, có nghĩa là gốc hóa trị hai C_4H_4=, một cách thể hiện của nó là -CH=CH-CH=CH-, mà khi được gắn vào vòng ở lân cận tạo thành vòng giống benzen--ví dụ như tetrahydronaphtylen, indol và dạng tương tự.

Các thuật ngữ "oxo" và "thioxo" lần lượt thể hiện nhóm =O (như trong carbonyl) và =S (như trong thiocarbonyl).

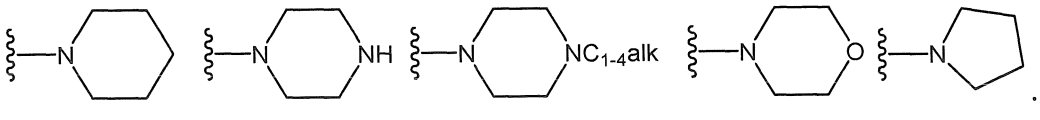
"Halo" hoặc "halogen" có nghĩa là nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, Br và I.

"$C_{\alpha-\beta}$haloalk" có nghĩa là nhóm alk, như được mô tả ở trên, trong đó số lượng bất kỳ --ít nhất là một-- của nguyên tử hydro được gắn vào chuỗi alk được thay thế bằng F, Cl, Br hoặc I.

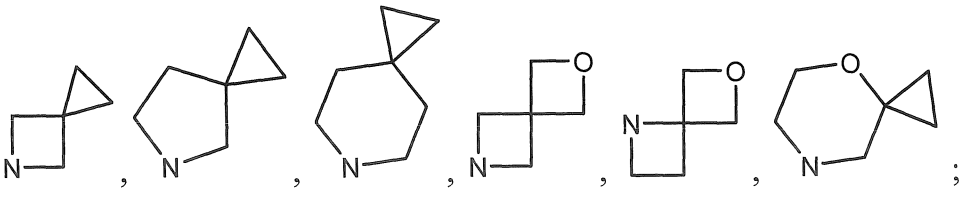
Nhóm $N(R^a)R^a$ và dạng tương tự bao gồm phần tử thế trong đó hai nhóm R^a cùng nhau tạo thành vòng, tùy ý bao gồm nguyên tử N, O hoặc S, và bao gồm nhóm chẳng hạn như:



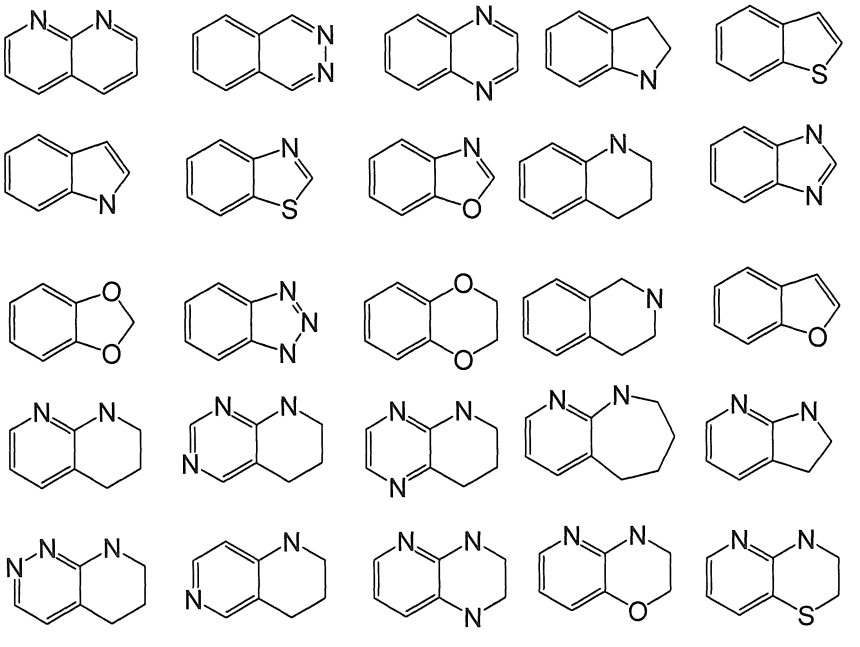
Nhóm $N(C_{\alpha-\beta}alk)$ $C_{\alpha-\beta}$alk, trong đó α và β như được định nghĩa ở trên, bao gồm phần tử thế trong đó hai nhóm $C_{\alpha-\beta}$alk cùng nhau tạo thành vòng, tùy ý bao gồm nguyên tử N, O hoặc S, và bao gồm nhóm chẳng hạn như:



"Vòng hai vòng" có nghĩa là nhóm mà đặc trưng bởi hai vòng được kết hợp lại. Vòng hai vòng có thể là carboxyclic (tất cả các nguyên tử vòng đều là cacbon), hoặc heteroxyclic (các nguyên tử vòng gồm, ví dụ như, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, chẳng hạn như N, O, hoặc S, ngoài các nguyên tử cacbon). Hai vòng này có thể đều là béo (*ví dụ như* decalin và norbornan), hoặc có thể là thơm (*ví dụ như*naphtalen), hoặc dạng kết hợp của béo và thơm (*ví dụ như* tetralin). Vòng hai vòng bao gồm (a) hợp chất spiroxyclic, trong đó hai vòng có chung chỉ một nguyên tử đơn lẻ, nguyên tử spiro, mà thường là cacbon bậc bốn. Ví dụ về hợp chất spiroxyclic bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

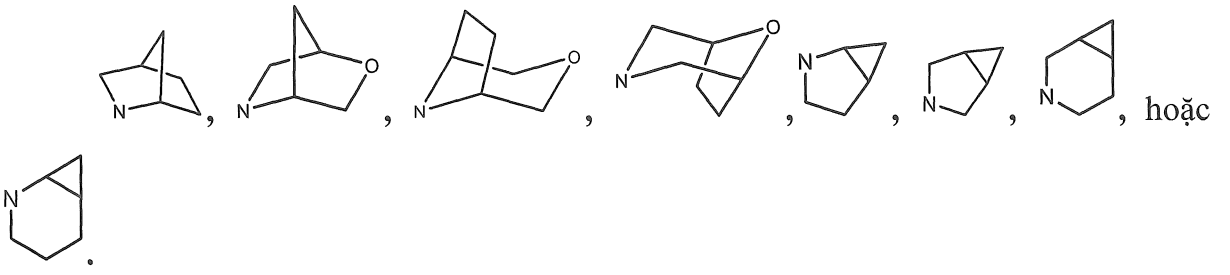


(b) hợp chất hai vòng dung hợp, trong đó hai vòng có chung hai nguyên tử liền kề. Nói cách khác, các vòng có chung một liên kết cộng hóa trị, *tức là* các nguyên tử đầu cầu được kết nối trực tiếp (*ví dụ như* α-thujene và decalin). Ví dụ về vòng hai vòng dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở:



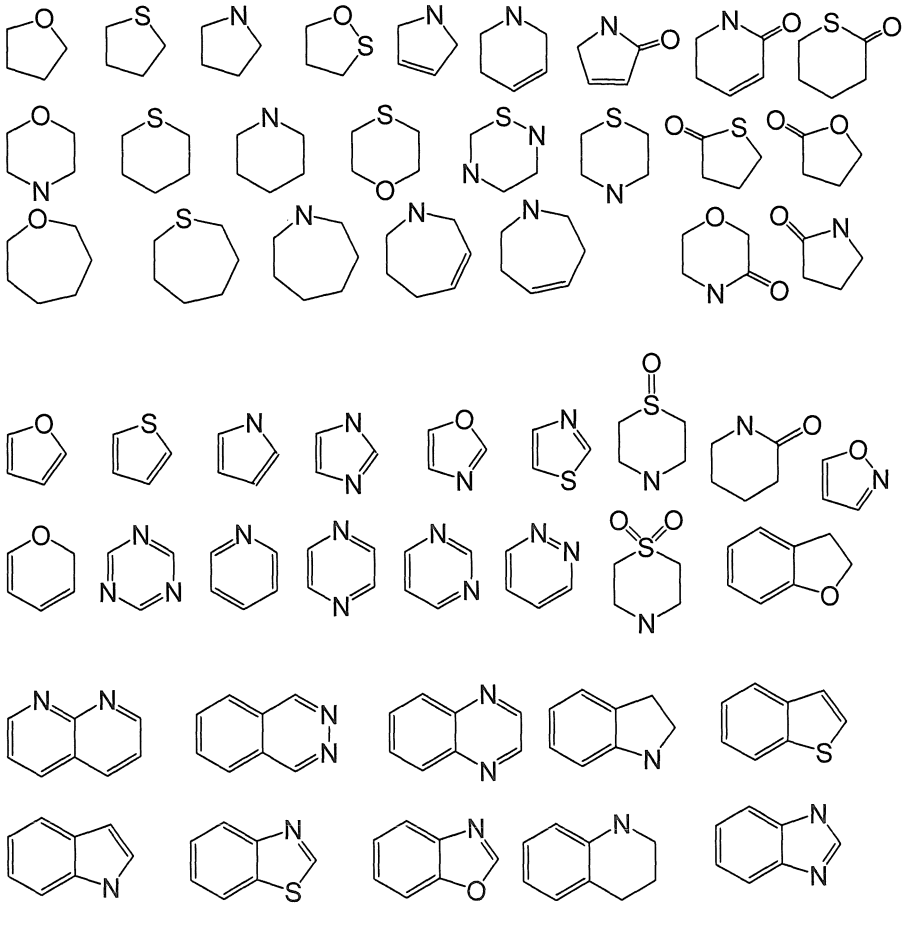
; và (c) hợp chất hai vòng bắc cầu, trong đó hai vòng có chung ba hoặc hơn ba nguyên tử, tách riêng hainguyên tử đầu cầu bằng cầu nối chứa ít nhất là một nguyên tử. Ví dụ như, norbornan, còn gọi là bixyclo[2.2.1]heptan, có thể được cho là một cặp của

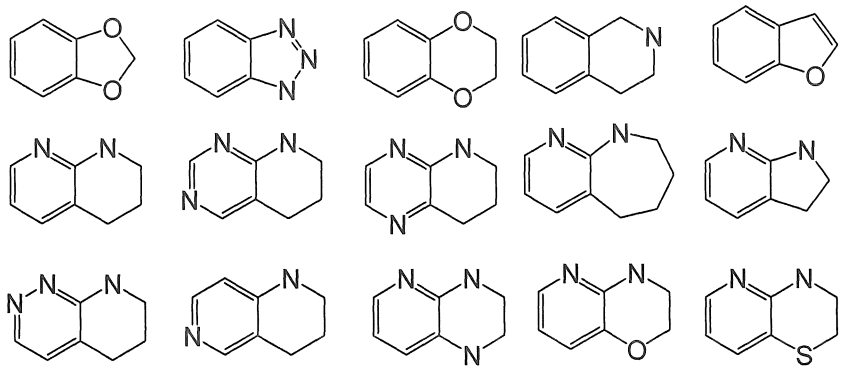
vòng xyclopentan mỗi vòng có chung ba trong số năm nguyên tử cacbon của chúng. Ví dụ về vòng hai vòng bắc cầu bao gồm, nhưng không giới hạn ở:



"Vòng cacbon" hoặc "Carboxyclic" có nghĩa là vòng có chứa bởi bản thân nó hoặc ở dạng kết hợp với các thuật ngữ khác, thể hiện, trừ khi có chỉ dẫn khác, phiên bản mạch vòng của "$C_{\alpha-\beta}$alk". Ví dụ về vòng cacbon bao gồm xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl, xyclobutylen, xyclohexylen và dạng tương tự.

"Dị vòng" hoặc "Heteroxyclic" có nghĩa là vòng có chứa ít nhất là một nguyên tử cacbon và ít nhất là một nguyên tử khác được chọn từ N, O và S. Ví dụ về các dị vòng mà có thể được tìm thấy trong các yêu cầu bảo hộ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dị vòng sau đây:





và  .

"Muối dược dụng" có nghĩa là muối được điều chế bằng các phương thức thông thường, và được biết rõ bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. "Muối dược dụng" bao gồm muối bazơ của axit vô cơ và hữu cơ, bao gồm nhưng không giới hạn ở axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit malic, axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit xitric, axit lactic, axit fumaric, axit sucxinic, axit maleic, axit salixylic, axit benzoic, axit phenylaxetic, axit mandelic và dạng tương tự. Khi hợp chất theo sáng chế bao gồm chức axit chẳng hạn như nhóm carboxy, thì cặp cation dược dụng thích hợp đối với nhóm carboxy được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và bao gồm các cation kiềm, kiềm thổ, amoni, amoni bậc bốn và dạng tương tự. Đối với các ví dụ khác về "muối dược dụng," *xem ở trên* và Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

"No, no một phần hoặc chưa no" bao gồm phần tử thế no với các hydro, phần tử thế chưa no hoàn toàn với các hydro và phần tử thế no một phần với các hydro.

"Nhóm dời chuyển" thường dùng để chỉ nhóm có thể thay thế dễ dàng bằng chất ưa nhân, chẳng hạn như chất ưa nhân amin, thiol hoặc rượu. Các nhóm dời chuyển này được biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ về các nhóm dời chuyển này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, N-hydroxysucxinimit, N-hydroxybenzotriazol, halogenua, triflat, tosylat và dạng tương tự. Các nhóm dời chuyển được ưu tiên được chỉ ra trong bản mô tả này khi thích hợp.

"Nhóm bảo vệ" thường dùng để chỉ nhóm đã được biết rõ trong lĩnh vực mà được sử dụng để ngăn ngừa nhóm phản ứng được chọn, chẳng hạn như carboxy, amino, hydroxy, mercapto và dạng tương tự, khỏi trải qua phản ứng không mong muốn, chẳng

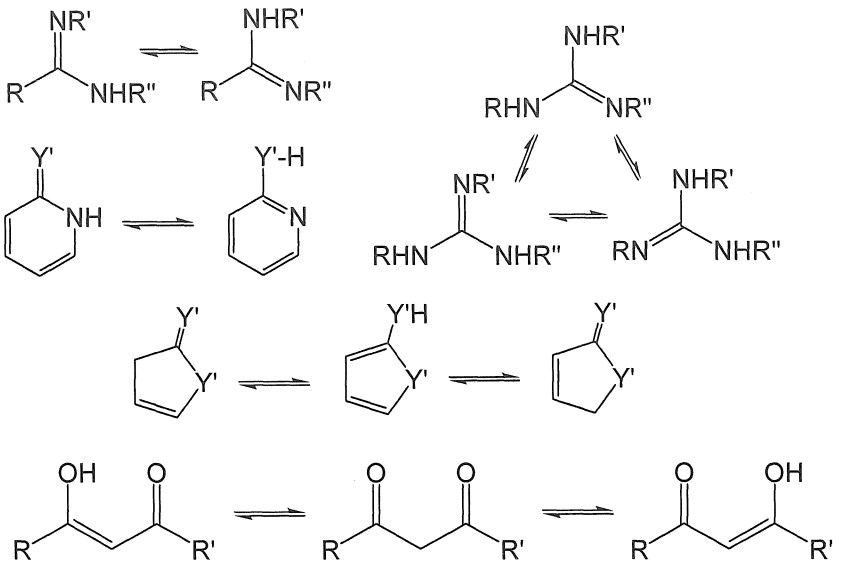
hạn như ưa nhân, ưa điện tử, sự oxy hóa, sự khử và dạng tương tự. Các nhóm bảo vệ được ưu tiên được chỉ ra trong bản mô tả này khi thích hợp. Ví dụ về nhóm bảo vệ amino bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aralkyl, aralkyl đã được thế, xycloalkenylalkyl và xycloalkenyl alkyl đã được thế, alyl, alyl đã được thế, axyl, alkoxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, silyl và dạng tương tự. Ví dụ về aralkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, ortho-metylbenzyl, trityl và benzhydryl, mà có thể được thế tùy ý bằng halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, axylamino, axyl và dạng tương tự, và muối, chẳng hạn như muối phosphoni và amoni. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, indanyl, anthracenyl, 9-(9-phenylfluorenyl), phenanthrenyl, durenyl và dạng tương tự. Ví dụ về các gốc xycloalkenylalkyl hoặc xycloalkylenylalkyl đã được thế, tốt hơn là có 6-10 nguyên tử cacbon, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclohexenyl metyl và dạng tương tự. Các nhóm axyl, alkoxycarbonyl và aralkoxycarbonyl thích hợp bao gồm benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, iso-butoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl đã được thế, butyryl, axetyl, trifloaxetyl, triclo axetyl, phthaloyl và dạng tương tự. Hỗn hợp của các nhóm bảo vệ có thể được sử dụng để bảo vệ cùng một nhóm amino, chẳng hạn như nhóm amino bậc một có thể được bảo vệ bởi cả nhóm aralkyl và nhóm aralkoxycarbonyl. Nhóm bảo vệ amino cũng có thể tạo thành vòng heteroxyclic với nitơ mà chúng gắn với, ví dụ như, 1,2-bis(metylen)benzen, phthalimidyl, sucxinimidyl, maleimidyl và dạng tương tự và trong đó các nhóm heteroxyclic này có thể còn bao gồm các vòng aryl và xycloalkyl tiếp giáp. Ngoài ra, nhóm heteroxyclic có thể được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, chẳng hạn như nitrophthalimidyl. Nhóm amino cũng có thể được bảo vệ chống lại phản ứng không mong muốn, chẳng hạn như sự oxy hóa, thông qua sự tạo thành của muối cộng, chẳng hạn như hydroclorua, axit toluensulfonic, axit trifloaxetic và dạng tương tự. Nhiều nhóm bảo vệ amino cũng thích hợp để bảo vệ các nhóm carboxy, hydroxy và mercapto. Ví dụ như, nhóm aralkyl. Nhóm alkyl cũng là nhóm thích hợp để bảo vệ các nhóm hydroxy và mercapto, chẳng hạn như tert-butyl.

Nhóm bảo vệ silyl là nguyên tử silic được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, aryl và aralkyl. Nhóm bảo vệ silyl thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, dimetylphenylsilyl, 1,2-bis(dimetylsilyl)benzen, 1,2-bis(dimetylsilyl)etan và diphenylmetylsilyl. Sự silyl hóa của nhóm amino tạo ra nhóm mono- hoặc di-silylamino. Sự silyl hóa của hợp chất rượu amino có thể dẫn đến dẫn xuất N,N,O-trisilyl. Sự loại bỏ của chức silyl từ chức

silyl ete được thực hiện dễ dàng bằng cách xử lý bằng, ví dụ như, chất phản ứng hydroxit kim loại hoặc amoni florua, dưới dạng bước phản ứng riêng rẽ hoặc in situ trong quá trình phản ứng với nhóm rượu. Tác nhân silyl hóa thích hợp là, ví dụ như, trimetylsilyl clorua, tert-butyl-dimetylsilyl clorua, phenyldimetylsilyl clorua, diphenylmetyl silyl clorua hoặc các sản phẩm kết hợp của chúng với imidazol hoặc DMF. Phương pháp để silyl hóa amin và loại bỏ nhóm bảo vệ silyl được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Phương pháp điều chế các dẫn xuất amin này từ axit amin, axit amin amit hoặc axit amin este tương ứng cũng được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ bao gồm hóa học axit amin/este axit amin hoặc rượu amino.

Nhóm bảo vệ được loại bỏ trong điều kiện mà sẽ không ảnh hưởng đến phần còn lại của phân tử. Các phương pháp này được biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm sự thủy phân axit, phản ứng hydro phân và dạng tương tự. Phương pháp được ưu tiên gồm sự loại bỏ của nhóm bảo vệ, chẳng hạn như sự loại bỏ của nhóm benzyloxycarbonyl bằng phản ứng hydro phân sử dụng paladi trên cacbon trong hệ dung môi thích hợp chẳng hạn như rượu, axit axetic, và dạng tương tự hoặc hỗn hợp của chúng. Nhóm bảo vệ t-butoxycarbonyl có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng axit vô cơ hoặc hữu cơ, chẳng hạn như HCl hoặc axit trifloaxetic, trong hệ dung môi thích hợp, chẳng hạn như dioxan hoặc metylen clorua. Muối amino thu được có thể dễ dàng được trung hòa để tạo ra amin tự do. Nhóm bảo vệ carboxy, chẳng hạn như metyl, etyl, benzyl, tert-butyl, 4-metoxyphenylmetyl và dạng tương tự, có thể được loại bỏ trong điều kiện thủy phân và hydro phân đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Cần lưu ý rằng hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm mà có thể tồn tại ở các dạng hỗ biến, chẳng hạn như các nhóm amidin và guanidin mạch vòng hoặc không mạch vòng, nhóm heteroaryl đã được thế nguyên tử khác loại (Y' = O, S, NR), và dạng tương tự, mà được minh họa trong các ví dụ sau đây:



và mặc dù một dạng được kể tên, được mô tả, được thể hiện và/hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này, tất cả các dạng hỗ biến được dự định là vốn được bao gồm trong tên, phần mô tả, sự thể hiện và/hoặc yêu cầu bảo hộ này.

Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế này cũng được bao hàm bởi sáng chế này. Tiền dược chất là hợp chất hoạt tính hoặc bất hoạt mà được cải biến hóa học qua hoạt động sinh lý in vivo, chẳng hạn như sự thủy phân, sự trao đổi chất và dạng tương tự, thành hợp chất theo sáng chế sau khi dùng tiền dược chất cho bệnh nhân. Sự phù hợp và kỹ thuật tham gia vào việc tạo ra và sử dụng tiền dược chất đã được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Thảo luận chung về tiền dược chất gồm có este xem trong tài liệu Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) và Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Ví dụ về anion carboxylat được che giấu bao gồm nhiều este, chẳng hạn như alkyl (ví dụ như, metyl, etyl), xycloalkyl (ví dụ như, xyclohexyl), aralkyl (ví dụ như, benzyl, p-metoxybenzyl), và alkylcarbonyloxyalkyl (ví dụ như, pivaloyloxymetyl). Amin đã được che giấu dưới dạng dẫn xuất được thế arylcarbonyloxymetyl mà được phân cắt bằng esteraza in vivo giải phóng ra thuốc tự do và formaldehyt (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Ngoài ra, thuốc chứa nhóm NH có tính axit, chẳng hạn như imidazol, imit, inđol và dạng tương tự, đã được che giấu bằng nhóm N-axyloxymetyl (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Nhóm hydroxy được che giấu dưới dạng este và ete. EP 039,051 (Sloan and Little, 4/11/81) bộc lộ tiền dược chất axit hydroxamic bazơ Mannich, việc điều chế và sử dụng chúng.

Phần mô tả và yêu cầu bảo hộ chứa danh sách các loại bằng cách sử dụng ngôn ngữ "được chọn từ. . . và . . ." và "là . . . hoặc . . ." (đôi khi được đề cập đến dưới dạng nhóm Markush). Khi ngôn ngữ này được sử dụng trong đơn này, trừ khi có chỉ dẫn khác nó có nghĩa là bao gồm nhóm dưới dạng toàn bộ, hoặc các thành viên đơn lẻ bất kỳ của chúng, hoặc nhóm con bất kỳ của chúng. Việc sử dụng ngôn ngữ này chỉ để cho ngắn gọn và không có nghĩa là làm giới hạn theo bất kỳ cách nào sự loại bỏ của các thành phần hoặc các nhóm con riêng lẻ khi cần thiết.

Dược phẩm, liều lượng, và đường dùng

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm mà bao gồm hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này, cùng với tá dược dược dụng, chẳng hạn như, ví dụ như, chất pha loãng hoặc chất mang. Hợp chất và dược phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm các hợp chất và dược phẩm trong đó hợp chất có thể được dùng với lượng hữu hiệu để đạt được mục đích dự kiến. Việc dùng hợp chất được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Dược phẩm thích hợp có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tùy thuộc vào đường dùng và liều lượng mong muốn. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1990). Chế phẩm có thể ảnh hưởng đến trạng thái vật lý, độ ổn định, tốc độ giải phóng in vivo và tốc độ thanh thải in vivo của chất được dùng. Tùy thuộc vào đường dùng, liều lượng thích hợp có thể được tính theo khối lượng cơ thể, diện tích bề mặt cơ thể hoặc kích thước cơ quan. Việc làm chính xác thêm của phép tính cần để xác định liều lượng điều trị thích hợp thường được thực hiện bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà không thực hiện thí nghiệm, cụ thể là dựa trên thông tin liều lượng và các thử nghiệm bộc lộ trong bản mô tả này cũng như là dữ liệu dược động học thu được thông qua thử nghiệm lâm sàng ở động vật hoặc người.

Cụm từ "dược dụng" hoặc "chấp nhận được về mặt dược lý" dùng để chỉ các thực thể và các hợp phần phân tử mà không gây ra bất lợi, dị ứng, hoặc các phản ứng rủi ro khác khi được dùng cho động vật hoặc người. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "e dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm, chất đẳng trương và chất trì hoãn hấp thụ và chất tương tự. Việc sử dụng tá dược này cho các chất có hoạt tính dược đã được biết rõ trong lĩnh vực. Ngoại trừ trường hợp mà môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không

tương thích với chế phẩm trị liệu, việc sử dụng nó trong chế phẩm trị liệu được dự tính. Các thành phần có hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào dược phẩm. Theo các phương án ví dụ, chế phẩm có thể có chứa chất rắn sirô ngô, dầu rum oleic cao, dầu dừa, dầu đậu tương, L-lơxin, canxi photphat tribazơ, L-tyrosin, L-prolin, L-lysin axetat, DATEM (chất nhũ tương hóa), L-glutamin, L-valin, kali photphat dibazơ, L-isolơxin, L-arginin, L-alanin, glyxin, L-asparagin monohydrat, L-serin, kali xitrat, L-threonin, natri xitrat, magie clorua, L-histidin, L-methionin, axit ascorbic, canxi cacbonat, axit L-glutamic, L-xystin đihydroclorua, L-tryptophan, axit L-aspartic, cholin clorua, taurin, m-inositol, sắt sulfat, ascorbyl palmitat, kẽm sulfat, L-carnitin, alpha-tocopheryl axetat, natri clorua, niaxinamit, tocopherol hỗn hợp, canxi pantothenat, đồng sulfat, thiamin clorua hydroclorua, vitamin A palmitat, mangan sulfat, riboflavin, pyriđoxin hydroclorua, axit folic, beta-caroten, kali iođua, phylloquinon, biotin, natri selenat, crom clorua, natri molybdat, vitamin D3 và xyanocobalamin.

Hợp chất có thể có mặt trong dược phẩm dưới dạng muối dược dụng. Như dùng trong bản mô tả này, "muối dược dụng" bao gồm, ví dụ như muối cộng bazơ và muối cộng axit.

Muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo thành với kim loại hoặc amin, chẳng hạn như kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ hoặc amin hữu cơ. Muối dược dụng của hợp chất cũng có thể được điều chế với cation dược dụng. Cation dược dụng thích hợp đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và bao gồm cation kiềm, kiềm thổ, amoni và amoni bậc bốn. Cacbonat hoặc hydro cacbonat cũng có thể được. Ví dụ về kim loại dùng làm cation là natri, kali, magie, amoni, canxi, hoặc sắt, và kim loại tương tự. Ví dụ về amin thích hợp bao gồm isopropylamin, trimetylamin, histidin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, dixyclohexylamin, etylendiamin, N-metylglucamin, và procain.

Muối cộng axit dược dụng bao gồm muối axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về muối axit thích hợp bao gồm hydroclorua, format, axetat, xitrat, salixylat, nitrat, photphat. Muối dược dụng thích hợp khác đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ như, axit formic, axit axetic, axit xitric, axit oxalic, axit tartaric, hoặc axit mandelic, axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric; với axit carboxylic, axit sulfonic, axit sulfo hoặc phospho hoặc axit sulfamic được thế N hữu cơ, ví dụ như axit axetic, axit trifloaxetic (TFA), axit propionic, axit

glycolic, axit sucxinic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit metylmaleic, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit lactic, axit oxalic, axit gluconic, axit glucaric, axit glucuronic, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit salixylic, axit 4-aminosalixylic, axit 2-phenoxybenzoic, axit 2-axetoxybenzoic, axit embonic, axit nicotinic hoặc axit isonicotinic; và với các axit amin, chẳng hạn như 20 alpha axit amin tham gia vào sự tổng hợp protein trong tự nhiên, ví dụ như axit glutamic hoặc axit aspartic, và cũng như là với axit phenylaxetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit etan 1,2-disulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-metylbenzensulfonic, axit naphtalen 2-sulfonic, axit naphtalen 1,5-disulfonic, 2- hoặc 3-phosphoglyxerat, glucoza 6-photphat, axit N-xyclohexylsulfamic (với sự tạo thành của xyclamat), hoặc với hợp chất hữu cơ axit khác, chẳng hạn như axit ascorbic.

Dược phẩm chứa hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sản xuất theo cách thông thường, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo bao đường, tán mịn, nhũ tương hóa, bao nang, đóng giữ, hoặc làm khô lạnh thông thường. Việc tạo chế phẩm phù hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Để dùng qua đường miệng, chế phẩm thích hợp có thể được tạo chế phẩm dễ dàng bằng cách kết hợp hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này với tá dược dược dụng chẳng hạn như chất mang đã biết rõ trong lĩnh vực. Tá dược và chất mang này làm cho có thể tạo chế phẩm hợp chất theo sáng chế dưới dạng viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, dịch lỏng, gel, si rô, chất sền sệt, huyền phù và dạng tương tự, để ăn bằng miệng bởi bệnh nhân cần điều trị. Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách bổ sung vào hợp chất theo sáng chế với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi viên bọc đường. Tá dược thích hợp bao gồm, ví dụ như, chất độn và chế phẩm xenluloza. Nếu muốn, chất làm phân rã có thể được bổ sung. Các thành phần dược dụng đã được biết rõ đối với các loại chế phẩm khác nhau và có thể là ví dụ như chất gắn (ví dụ, polyme tự nhiên hoặc tổng hợp), chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất tạo ngọt và tạo hương vị, nguyên liệu phủ, chất bảo quản, chất màu, chất làm đặc, chất bổ trợ, chất kháng khuẩn, chất chống oxy hóa và chất mang cho các loại chế phẩm khác nhau.

Khi lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được dùng theo đường miệng, chế phẩm thường ở dạng rắn (ví dụ, viên nén, viên nang, viên

tròn, bột, hoặc viên ngậm dẹp) hoặc chế phẩm dạng lỏng (ví dụ, huyền phù trong nước, dung dịch, cồn ngọt, hoặc sirô).

Khi được dùng ở dạng viên nén, chế phẩm có thể chứa thêm chất mang rắn và/hoặc rắn có chức năng, chẳng hạn như gelatin hoặc chất bổ trợ. Viên nén, viên nang, và bột có thể chứa từ khoảng 1 đến khoảng 95% hợp chất, và tốt hơn là từ khoảng 15 đến khoảng 90% hợp chất.

Khi được dùng ở dạng dịch lỏng hoặc huyền phù, chất mang lỏng và/hoặc lỏng có chức năng chẳng hạn như nước, dầu mỏ, hoặc dầu có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật có thể được bổ sung. Dạng lỏng của chế phẩm có thể còn chứa dung dịch nước muối sinh lý, dung dịch rượu đường, dextroza hoặc dung dịch sacarit khác, hoặc glycol. Khi được dùng ở dạng dịch lỏng hoặc huyền phù, chế phẩm có thể chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 90% theo khối lượng của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, và tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 50% của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một phương án được dự kiến, chất mang lỏng không trong nước hoặc về cơ bản không trong nước. Để dùng ở dạng lỏng, chế phẩm có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm rắn hòa tan nhanh để hòa tan hoặc tạo huyền phù ngay lập tức trước khi dùng.

Khi lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch, qua da, hoặc dưới da, chế phẩm ở dạng dung dịch trong nước chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa, không gây sốt. Chế phẩm của dung dịch chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa này, có độ pH, độ trương lực, độ ổn định, và dạng tương tự thỏa đáng, nằm trong khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Chế phẩm được ưu tiên để tiêm trong tĩnh mạch, qua da, hoặc dưới da thường chứa, ngoài hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, tá dược lỏng đẳng trương. Chế phẩm này có thể được điều chế để dùng dưới dạng dung dịch của bazơ tự do hoặc muối chấp nhận được về mặt dược lý trong nước được trộn thích hợp với chất hoạt động bề mặt, chẳng hạn như hydroxypropylxenluloza. Dịch phân tán cũng có thể được tạo ra trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của chúng và trong dầu. Trong điều kiện lưu trữ và sử dụng thông thường, các chế phẩm này có thể tùy ý chứa chất bảo quản để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật.

Chế phẩm tiêm được có thể bao gồm dung dịch, huyền phù hoặc dịch phân tán trong nước tiệt trùng và bột tiệt trùng để điều chế tùy ứng dung dịch, huyền phù, hoặc

dịch phân tán tiêm được tiệt trùng. Trong tất cả các phương án dạng này phải tiệt trùng và phải là dịch lỏng đến mức độ mà có mức độ dễ dàng để hút từ vật chứa vào xylanh dễ dàng. Nó phải ổn định trong điều kiện sản xuất và lưu trữ và phải chống lại tác động lây nhiễm vi sinh vật, chẳng hạn như vi khuẩn và nấm, bằng cách bao gồm tùy chọn chất bảo quản. Chất mang có thể là môi trường dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol dạng lỏng, và chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, và dầu thực vật. Theo một phương án được dự kiến, chất mang không trong nước hoặc về cơ bản không trong nước. Có thể duy trì độ lỏng phù hợp, ví dụ, bằng cách sử dụng chất phủ chẳng hạn như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt yêu cầu của hợp chất trong phương án của dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể được mang lại bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và chất tương tự. Trong nhiều phương án, tốt hơn là bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường hoặc natri clorua. Sự hấp thụ kéo dài của chế phẩm tiêm có thể được mang lại bằng cách sử dụng trong chế phẩm chất làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Dung dịch tiêm tiệt trùng được tạo ra bằng cách kết hợp hoạt chất ở lượng yêu cầu trong dung môi thích hợp với nhiều thành phần khác nhau liệt kê ở trên, khi cần thiết, sau đó là tiệt trùng bằng cách lọc. Nhìn chung, dịch phân tán được tạo ra bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính đã tiệt trùng khác nhau vào tá dược lỏng tiệt trùng mà chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần cần thiết khác từ các chất được liệt kê ở trên. Trong phương án của bột tiệt trùng để điều chế dung dịch tiêm tiệt trùng, phương pháp điều chế được ưu tiên là các kỹ thuật làm khô trong chân không và làm đông khô mà tạo ra bột của thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch đã được lọc tiệt trùng từ trước của chúng.

Chế phẩm giải phóng chậm hoặc giải phóng duy trì cũng có thể được điều chế để đạt được sự giải phóng có kiểm soát của hợp chất hoạt tính khi tiếp xúc với dịch cơ thể trong đường GI, và để tạo ra hàm lượng về cơ bản không đổi và hữu hiệu của hợp chất hoạt tính trong huyết tương máu. Ví dụ như, sự giải phóng có thể được kiểm soát bằng một hoặc nhiều sự hòa tan, sự khuếch tán, và sự trao đổi ion. Ngoài ra, phương thức giải phóng chậm có thể tăng cường sự hấp thụ thông qua các con đường có thể bão hòa hoặc giới hạn ở trong đường GI. Ví dụ như, nhằm đạt được mục đích này hợp chất có thể

được nhúng trong nền polyme của polyme có thể thoái hóa sinh học, polyme tan trong nước hoặc hỗn hợp của cả hai, và tùy ý chất hoạt động bề mặt thích hợp. Việc nhúng trong ngữ cảnh này có thể có nghĩa là sự kết hợp của vi hạt trong nền polyme. Chế phẩm giải phóng có kiểm soát cũng thu được thông qua sự bao nang của vi hạt phân tán hoặc vi giọt đã nhũ tương hóa thông qua các công nghệ phủ dịch phân tán hoặc nhũ tương đã biết.

Để dùng bằng cách xông, hợp chất theo sáng chế được phân phối một cách thuận lợi ở dạng chế phẩm xịt sol khí từ gói nén hoặc ống phun, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp. Trong phương án sol khí được tạo áp đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách bố trí van để phân phối lượng đã được đo. Viên nén và hộp chứa bằng, ví dụ, gelatin để sử dụng trong ống xông hoặc khí cụ bơm có thể được pha chế bao gồm hỗn hợp bột của hợp chất và bazơ bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tạo chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm (ví dụ, bằng cách tiêm liều nhanh hoặc truyền liên tục). Chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị (ví dụ, trong ampun hoặc trong vật chứa đa liều) với chất bảo quản được bổ sung. Các chế phẩm có thể có dạng bất kỳ chẳng hạn như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược dầu hoặc nước, và có thể chứa các tác nhân điều chế chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất làm phân tán.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch trong nước của hợp chất ở dạng hòa tan trong nước. Ngoài ra, huyền phù của hợp chất có thể được điều chế dưới dạng huyền phù tiêm dạng dầu thích hợp. Dung môi hoặc tá dược lỏng ưa lipit thích hợp bao gồm dầu béo hoặc este axit béo tổng hợp. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa chất mà làm tăng độ nhớt của huyền phù. Một cách tùy ý, huyền phù cũng có thể chứa chất làm ổn định thích hợp hoặc chất mà làm tăng độ hòa tan của hợp chất và cho phép điều chế dung dịch cô đặc cao. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với tá dược lỏng thích hợp (ví dụ, nước không gây sốt tiệt trùng) trước khi sử dụng.

Hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cũng có thể được tạo chế phẩm trong chế phẩm dùng qua trực tràng, chẳng hạn như thuốc đạn hoặc thuốc thụt duy trì (ví dụ, chứa nền thuốc đạn thông thường). Ngoài chế phẩm đã được mô tả, hợp chất cũng có thể được

tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm dạng vật chứa. Các chế phẩm tác động lâu này có thể được dùng bằng cách cấy ghép (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, hợp chất có thể được tạo chế phẩm với nguyên liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ dưới dạng nhũ tương trong dầu có thể chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít tan ví dụ, dưới dạng muối ít tan.

Cụ thể là, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng theo đường miệng, qua má, hoặc dưới lưỡi ở dạng viên nén chứa tá dược, chẳng hạn như tinh bột hoặc lactoza, hoặc ở dạng viên nang hoặc viên hình trứng, một mình hoặc trong hỗn hợp pha trộn với tá dược, hoặc ở dạng cồn ngọt hoặc huyền phù chứa chất tạo hương vị hoặc tạo màu. Các chế phẩm lỏng này có thể được điều chế với chất phụ gia dược dụng, chẳng hạn như chất tạo huyền phù. Hợp chất cũng có thể được tiêm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, hoặc trong động mạch vành. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất tốt nhất là được sử dụng ở dạng dung dịch trong nước tiệt trùng mà có thể chứa chất khác, ví dụ như, muối, hoặc rượu đường, chẳng hạn như manitol, hoặc glucoza, để tạo ra dung dịch đẳng trương với máu.

Để sử dụng trong thú y, hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này được dùng dưới dạng chế phẩm chấp nhận được thích hợp theo thực hành thú y bình thường. Bác sĩ thú y có thể dễ dàng xác định phác đồ liều lượng và đường dùng mà thích hợp nhất cho động vật cụ thể.

Theo một số phương án, tất cả các thành phần cần thiết cho việc điều trị rối loạn liên quan đến KIF18A bằng cách sử dụng hợp chất như bộc lộ trong bản mô tả này một mình hoặc kết hợp với tác nhân khác hoặc sự can thiệp truyền thống dùng để điều trị bệnh này có thể được đóng gói thành bộ kit. Cụ thể là, sáng chế đề xuất bộ kit để sử dụng trong sự can thiệp trị liệu của bệnh có chứa tập hợp thuốc được đóng gói mà bao gồm hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cũng như là chất đệm và các thành phần khác để điều chế các dạng có thể phân phối được của thuốc, và/hoặc dụng cụ để phân phối thuốc, và/hoặc chất bất kỳ mà được sử dụng trong trị liệu kết hợp với hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này, và/hoặc hướng dẫn sử dụng để điều trị bệnh được đóng gói với thuốc. Hướng dẫn sử dụng có thể được cố định trong môi trường hữu hình bất kỳ, chẳng hạn như giấy in, hoặc môi trường quang học hoặc từ tính đọc được trên máy vi tính, hoặc hướng dẫn tham chiếu đến nguồn dữ liệu máy vi tính từ xa chẳng hạn như trang web có thể truy cập được qua internet.

“Lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa sự phát triển, hoặc làm nhẹ bớt triệu chứng hiện có, của đối tượng được điều trị. Việc xác định của lượng hữu hiệu nằm trong khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, đặc biệt là nhờ phần bộc lộ chi tiết nêu trong bản mô tả này. Thông thường, "liều lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ mà lượng của hợp chất mà dẫn đến việc đạt được tác dụng mong muốn. Ví dụ như, theo một phương án ưu tiên, lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này làm giảm hoạt tính KIF18A đi ít nhất là 5%, so với đối chứng, ít nhất là 10%, ít nhất là 15%, ít nhất là 20%, ít nhất là 25%, ít nhất là 30%, ít nhất là 35%, ít nhất là 40%, ít nhất là 45%, ít nhất là 50%, ít nhất là 55%, ít nhất là 60%, ít nhất là 65%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, hoặc ít nhất là 90%.

Hàm lượng của hợp chất được dùng có thể phụ thuộc vào đối tượng cần điều trị, phụ thuộc vào tuổi, sức khỏe, giới tính, và khối lượng của đối tượng, loại điều trị diễn ra đồng thời (nếu có), mức độ nghiêm trọng của sự đau đớn, bản chất của tác dụng mong muốn, phương thức và tần suất điều trị, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tần suất của việc dùng liều lượng cũng có thể phụ thuộc vào tác dụng dược động học lên áp suất oxy động mạch. Mặc dù cá thể thay đổi, việc xác định khoảng giá trị tối ưu của lượng hữu hiệu của hợp chất nằm trong khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các liều lượng này có thể được dùng trong liều lượng đơn lẻ hoặc nó có thể được chia thành nhiều liều lượng.

Thuật ngữ “ung thư” và “thuộc ung thư” khi dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú thường đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không điều hòa. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư biểu mô, u lympho, sarcôm, u nguyên bào và bệnh bạch cầu. Các ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư này bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư bàng quang, ung thư gan, bệnh ung thư vú, ung thư biểu mô kết tràng, và bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư buồng trứng, và bệnh ung thư nội mạc tử cung. Mặc dù thuật ngữ "bệnh ung thư” như dùng trong bản mô tả này không bị giới hạn ở một dạng cụ thể bất kỳ của bệnh, tin tưởng rằng phương pháp theo sáng chế sẽ đặc biệt hữu hiệu đối với bệnh ung thư mà được phát hiện là có kèm theo hàm lượng bị mất điều hòa của KIF18A hoặc phụ thuộc vào KIF18A cho sự phân tách nhiễm sắc thể và sự sống sót thích hợp ở động vật có vú.

Các thuật ngữ “điều trị”, "việc điều trị" và "sự điều trị" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ liệu pháp, bao gồm nhưng không giới hạn ở, liệu pháp chữa trị, liệu pháp phòng ngừa, và liệu pháp ngăn ngừa. Việc điều trị phòng ngừa thường góp phần ngăn chặn sự khởi phát của các rối loạn cùng nhau hoặc trì hoãn sự khởi phát của giai đoạn rõ ràng tiền lâm sàng của rối loạn ở các cá thể.

Thuật ngữ “bệnh nhân”, “đối tượng”, hoặc "động vật có vú" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ bệnh nhân”, “đối tượng”, hoặc "động vật có vú” bất kỳ bao gồm người, bò, ngựa, chó và mèo. Theo một phương án của sáng chế, động vật có vú là người.

Thuật ngữ "có chứa" có nghĩa mở, bao gồm (các) thành phần được chỉ ra nhưng không loại trừ các thành phần khác.

Các thuật ngữ "Công thức I" bao gồm các công thức con bất kỳ, chẳng hạn như (Ia), (Ib), (Ic), (Id), v.v..

Phương pháp sử dụng chất ức chế KIF18A

Sáng chế đề xuất hợp chất có hoạt tính điều biến KIF18A dựa trên MT nói chung, và hoạt tính ức chế nói riêng. Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều biến protein KIF18A ở đối tượng, phương pháp này có chứa việc dùng cho đối tượng lượng liều lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I. Như vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị rối loạn tăng sinh tế bào, bao gồm sự tăng trưởng tế bào mất kiểm soát, sự điều hòa chu trình tế bào bất thường, sự bất thường trung thể (cấu trúc và hoặc số lượng, sự phân mảnh). Các bệnh hoặc rối loạn khác liên quan đến sự tích lũy của các trung thể bổ sung (>2) bao gồm sự nhiễm virut u nhú người (HPV), bao gồm sự tạo u liên quan đến HPV. Hợp chất này cũng hữu dụng đối với bệnh liên quan đến lông mao cũng như là loại bỏ quần thể tế bào mầm đơn bội mà có thể được sử dụng làm phương pháp ngừa thai nam giới.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hữu dụng để, nhưng không giới hạn ở, ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư và các bệnh hoặc rối loạn qua trung gian KIF18A khác. Ví dụ như, hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị các khối u rắn và có nguồn gốc huyết học khác nhau, chẳng hạn như ung thư biểu mô, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư của bàng quang, vú, kết tràng, thận, gan, phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào vảy và tế bào nhỏ), thực quản, túi mật, buồng trứng, tụy, dạ dày, cổ tử cung,

tuyến giáp, tuyến tiền liệt, và da (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy); khối u tạo máu của dòng lympho (bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào lông và u lympho Burkett); khối u tạo máu của dòng tủy (bao gồm bệnh bạch cầu tủy cấp tính và mãn tính, hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu tiền tủy bào); khối u có nguồn gốc trung mô (bao gồm sarcôm xơ và sarcôm cơ vân, và các sarcôm khác, ví dụ như mô mềm và xương); khối u của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên (bao gồm u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm và u tế bào schwann); và các khối u khác (bao gồm u melanin, u tinh bào, u quái ác tính, sarcôm xương, chứng khô da sắc tố, u quá sản sừng, bệnh ung thư thể nang tuyến giáp và sarcôm Kaposi).

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng trong việc điều trị các chỉ định liên quan đến bệnh ung thư chẳng hạn như khối u rắn, sarcôm (đặc biệt là sarcôm Ewing và sarcôm xương), u nguyên bào võng mạc, sarcôm cơ vân, u nguyên bào thần kinh, bệnh tạo máu ác tính, bao gồm bệnh bạch cầu và u lympho, tràn dịch màng phổi hoặc màng ngoài tim do khối u gây ra, và cổ trướng ác tính.

Dựa trên khả năng điều biến kinesin ảnh hưởng đến sự tạo mạch, hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng trong việc điều trị và trị liệu bệnh tăng sinh. Cụ thể là, các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm, đặc biệt là sự biểu lộ tại thiết bị vận động, chẳng hạn như các bệnh viêm thấp khớp khác nhau, đặc biệt là viêm đa khớp mãn tính bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên hoặc bệnh khớp vẩy nến; hội chứng cận ung thư hoặc bệnh viêm do khối u gây ra, tràn dịch đục, bệnh colagen, chẳng hạn như luput ban đỏ hệ thống, viêm đa cơ, viêm bì cơ, xơ cứng bì hệ thống hoặc bệnh colagen hỗn hợp; viêm khớp sau viêm (trong đó không có sinh vật gây bệnh sống có thể được phát hiện ở hoặc ở trong phần bị ảnh hưởng của cơ thể), viêm khớp cột sống huyết thanh âm tính, chẳng hạn như viêm cột sống dính khớp; viêm mạch, bệnh u hạt, hoặc thoái hóa khớp; hoặc các dạng kết hợp bất kỳ khác của chúng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm tác nhân hoạt tính chống lại các tình trạng bệnh này như viêm khớp, xơ vữa động mạch, bệnh vẩy nến, u máu, sự tạo mạch cơ tim, bàng hệ mạch vành và não, sự tạo mạch chi thiếu máu cục bộ, sự làm lành vết thương, bệnh liên quan đến Helicobacter gây loét dạ dày, gãy xương, sốt mèo cào, chứng đỏ da, bệnh glôcôm tạo mạch mới và bệnh lý võng mạc chẳng hạn như bệnh

lý liên quan đến bệnh lý võng mạc tiểu đường hoặc thoái hóa điểm vàng. Ngoài ra, một số trong số các hợp chất này có thể được sử dụng làm tác nhân hoạt tính chống lại khối u rắn cổ trướng ác tính, bệnh ung thư tạo máu và rối loạn tăng sinh quá mức chẳng hạn như tăng sản tuyến giáp (đặc biệt là bệnh Grave), và u nang (chẳng hạn như sự tăng sinh mạch của chất nền buồng trứng,đặc trưng của hội chứng buồng trứng đa nang (hội chứng Stein- Leventhal) vì bệnh này đòi hỏi sự tăng sinh của tế bào mạch máu để sinh trưởng và/hoặc di căn.

Bên cạnh việc hữu dụng để điều trị cho người, các hợp chất này hữu dụng để điều trị thú y cho các động vật làm bạn, động vật ngoại lai và động vật trang trại, bao gồm động vật có vú, động vật gặm nhấm, và động vật tương tự. Ví dụ như, các động vật bao gồm ngựa, chó, và mèo có thể được điều trị bằng hợp chất đề xuất bởi sáng chế.

Dạng kết hợp

Mặc dù hợp chất theo sáng chế có thể được định liều hoặc được dùng dưới dạng tác nhân dược hoạt tính duy nhất, chúng cũng có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc kết hợp với các tác nhân khác. Khi được dùng dưới dạng kết hợp, tác nhân trị liệu có thể được tạo chế phẩm dưới dạng các hợp phần riêng rẽ mà được dùng đồng thời hoặc tuần tự vào các thời gian khác nhau, hoặc tác nhân trị liệu có thể được cung cấp dưới dạng hợp phần đơn lẻ.

Cụm từ "đồng trị liệu" (hoặc "liệu pháp kết hợp"), trong định nghĩa về việc sử dụng của hợp chất theo sáng chế và tác nhân dược khác, được dự định là bao hàm việc dùng mỗi tác nhân theo phương thức tuần tự trong phác đồ mà mang lại tác dụng có lợi của dạng kết hợp thuốc, và được dự định là cũng bao hàm việc dùng cùng nhau của các tác nhân này theo phương thức về cơ bản là đồng thời, chẳng hạn như trong viên nang đơn lẻ có tỉ lệ cố định của các tác nhân hoạt tính này hoặc trong nhiều viên nang riêng rẽ đối với mỗi tác nhân.

Cụ thể là, việc dùng hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các liệu pháp bổ sung đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, chẳng hạn như bằng liệu pháp xạ trị, tác nhân nhắm đích phân tử nhỏ (ví dụ như chất ức chế PARP, chất ức chế kinaza), kháng thể trị liệu (ví dụ như dạng trần và thể liên hợp thuốc) kháng thể trị liệu miễn dịch (chất ức chế điểm kiểm tra, chất ăn khớp tế bào T đặc hiệu kép) với tác nhân tạo khối u hoặc gây độc tế bào.

Nếu được tạo chế phẩm dưới dạng liều cố định, sản phẩm kết hợp này sử dụng hợp chất theo sáng chế này trong khoảng liều lượng chấp nhận được. Hợp chất có Công thức I cũng có thể được dùng tuần tự với tác nhân kháng ung thư hoặc gây độc tế bào đã biết khi chế phẩm kết hợp không phù hợp. Sáng chế không bị giới hạn ở thứ tự dùng; hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước, đồng thời hoặc sau khi dùng tác nhân kháng ung thư hoặc gây độc tế bào đã biết.

Có số lượng lớn của tác nhân kháng ung thư có sẵn trên thị trường để sử dụng, trong giai đoạn đánh giá lâm sàng và trong giai đoạn phát triển tiền lâm sàng, mà được chọn để điều trị sự tạo u bằng hóa trị liệu thuốc kết hợp. Các tác nhân này nằm trong một vài loại chính chẳng hạn như tác nhân kiểu kháng sinh, tác nhân alkyl hóa và giống alkyl hóa, tác nhân chống phân bào, tác nhân phân tử nhỏ được nhắm đích, tác nhân kháng chuyển hóa, tác nhân hormon, tác nhân miễn dịch, tác nhân chống tạo mạch, tác nhân kiểu interferon và loại tác nhân pha tạp.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp trị liệu kết hợp trong đó chất đã biết để điều biến các con đường khác, hoặc các thành phần khác của cùng con đường, hoặc thậm chí các tập hợp gối lên nhau của enzym đích được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một khía cạnh, liệu pháp này bao gồm nhưng không giới hạn ở dạng kết hợp của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với tác nhân hóa trị liệu, kháng thể trị liệu, tác nhân phân tử nhỏ được nhắm đích, và xạ trị, để tạo ra tác dụng trị liệu hiệp đồng hoặc cộng gộp.

Đã biết nhiều phương pháp hóa trị trong lĩnh vực hiện nay và có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, hóa trị được chọn từ nhóm gồm có tác nhân chống phân bào, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất điều biến đáp ứng sinh học, kháng- hormon, chất ức chế hình thành mạch, và kháng-androgen. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế là tác nhân hóa trị liệu, tác nhân gây độc tế bào, và phân tử nhỏ không phải peptit chẳng hạn như Gleevec® (Imatinib mesylat), Kyprolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamit), Iressa® (gefitinib), và Adriamycin cũng như là vật chủ của tác nhân hóa trị liệu. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tác nhân hóa trị liệu bao gồm các chất alkyl hóa chẳng hạn như thiotepa và xyclosphosphamit (CYTOXANTM); alkyl sulfonat chẳng hạn như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin chẳng hạn như benzođopa,

carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphotphoramit, trietylenthiophosphaoramit và trimetylolomelamin; mù tạc nitơ chẳng hạn như chlorambucil, chlornaphazin, cholophosphamit, estramustin, ifosfamit, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamit, mù tạc uraxin; nitrosure chẳng hạn như carmustin, chlorozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; chất kháng sinh chẳng hạn như aclacinomysin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, bleomyxin, cactinomyxin, calicheamixin, carabixin, carminomyxin, carzinophilin, CasodexTM, chromomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norlơxin, doxorubixin, epirubixin, esorubixin, idarubixin, marcellomyxin, mitomyxin, axit mycophenolic, nogalamyxin, olivomyxin, peplomyxin, potfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tuberxiđin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; chất chống chuyển hóa chẳng hạn như methotrexat và 5-flouraxin (5-FU); chất tương đồng axit folic chẳng hạn như denopterin, methotrexat, pteropterin, trimetrexat; chất tương tự purin chẳng hạn như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; chất tương tự pyrimiđin chẳng hạn như anxitabin, azaxitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enoxitabin, floxuridin, androgen chẳng hạn như calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; kháng-thượng thận chẳng hạn như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất làm đầy axit folic chẳng hạn như axit frolinic; axeglaton; alđophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; amsacrin; bestrabucil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziquon; elfomithin; elliptinium axetat; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; loniđamin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; PSK; razoxan; sizofiran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziquon; 2,2',2"-triclotrietylamin; urethan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxan, ví dụ paclitaxel và doxetaxel, Nab-paclitaxel; axit retinoic; esperamixin; capexitabin; và muối, axit hoặc dẫn xuất dược dụng của chất bất kỳ nêu trên.

Cũng được bao gồm làm chất điều kiện hóa tế bào hóa trị liệu thích hợp là chất kháng-hormon mà đóng vai trò điều hòa hoặc ức chế tác động của hormon lên khối u

chẳng hạn như kháng-estrogen bao gồm ví dụ như tamoxifen, (NolvadexTM), raloxifen, aromataza ức chế 4(5)- imidazol, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY 117018, onapriston, và toremifen (Fareston); và kháng-androgen chẳng hạn như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; chlorambucil; gemxitabin; 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexat; chất tương tự platin chẳng hạn như cisplatin, oxaliplatin, carboplatin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitomyxin C; mitoxantron; vinblastin vincristin; vinorelbin; navelbin; novantron; teniposit; daunomyxin; aminopterin; xeloda; ibandronat; topotecan; camptothexin-11 (CPT-11); chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DMFO),

Khi mong muốn, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc kháng-ung thư thường được kê đơn chẳng hạn như Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Abraxane, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acriđin carboxamit, Adecatumumab, 17-N-Allylamino-17-demetoxygelđanamyxin, Alpharadin, Alvocidib, 3-Aminopyriđin-2-carboxalđehyt thiosemicarbazon, Amonafide, Anthracenedione, độc tố miễn dịch kháng-CD22, Antineoplastic, Antitumorigenic herbs, Apaziquone, Atiprimod, azathioprin, Belotecan, Bendamustine, BIBW 2992, Biricodar, Brostallicin, Bryostatin, Buthionine sulfoximine, CBV (hóa trị), Calyculin, chất chống tạo khối u không đặc hiệu chu trình tế bào, axit đicloaxetic, Discodermolide, Elsamitrucin, Enocitabine, Epothilone, Eribulin, Everolimus, Exatecan, Exisulind, Ferruginol, Forodesine, Fosfestrol, phác đồ hóa trị ICE, IT-101, Imexon, Imiquimod, indolocarbazol, Irofulven, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomide, Lucanthone, Lurtotecan, Mafosfamit, Mitozolomide, Nafoxidine, Nedaplatin, Olaparib, Talazoparib, Niraparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw, Pixantrone, chất ức chế proteasom, Rebeccamycin, Resiquimod, Rubitecan, SN-38, Salinosporamit A, Sapacitabine, Stanford V, Swainsonine, Talaporfin, Tariquidar, Tegafur-uraxin, Temodar, Tesetaxel, Triplatin tetranitrate, Tris(2-cloetyl)amin, Troxacitabine, Uramustine, Vadimezan, Vinflunine, ZD6126 hoặc Zosuquidar, chất ức chế CDK4/6 (Palbociclib, Ibrance; Ribociclib, Kisqali; Abemaciclib, Verzenio).

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, kết hợp với xạ trị để ức chế sự sinh trưởng tế bào bất thường hoặc điều trị rối loạn tăng sinh ở động vật có vú. Các kỹ thuật để dùng xạ trị đã được biết trong lĩnh vực, và các kỹ thuật này có thể được sử dụng trong trị liệu kết hợp được

mô tả trong bản mô tả này. Việc dùng hợp chất theo sáng chế trong trị liệu kết hợp này có thể được xác định như được mô tả trong bản mô tả này.

Xạ trị có thể được dùng thông qua một trong số một vài phương pháp, hoặc sự kết hợp của các phương pháp, bao gồm mà không giới hạn ở liệu pháp chùm tia ngoài, xạ trị trong, chiếu xạ cấy ghép, xạ phẫu tiếp xúc, xạ trị toàn thân, xạ trị và xạ trị áp sát kẽ lâu dài hoặc tạm thời. Thuật ngữ "xạ trị áp sát," như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ xạ trị được phân phối bằng nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ hạn chế không gian cài vào cơ thể ở hoặc ở gần khối u hoặc vị trí bệnh mô tăng sinh khác. Thuật ngữ được dự định là không giới hạn ở việc bao gồm sự phơi nhiễm đối với các đồng vị có hoạt tính phóng xạ (ví dụ At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm- 153, Bi-212, P-32, và các đồng vị có hoạt tính phóng xạ của Lu). Các nguồn phóng xạ thích hợp để dùng làm chất điều kiện hóa tế bào theo sáng chế bao gồm cả chất rắn và chất lỏng. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế là, nguồn phóng xạ có thể là nuclit phóng xạ, chẳng hạn như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn chất rắn, I-125 làm nguồn chất rắn, hoặc các nuclit phóng xạ khác mà phát ra photon, hạt beta, bức xạ gamma, hoặc các tia trị liệu khác. Nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ cũng có thể là dịch lỏng được tạo ra từ dung dịch bất kỳ của (các) nuclit phóng xạ, ví dụ, dung dịch I-125 hoặc I-131, hoặc dịch lỏng có hoạt tính phóng xạ có thể được sản xuất bằng cách sử dụng bột nhão của dịch lỏng thích hợp chứa các hạt nhỏ của nuclit phóng xạ rắn, chẳng hạn như Au-198, Y-90. Hơn nữa, (các) nuclit phóng xạ có thể được biểu hiện ở vi cầu có hoạt tính phóng xạ hoặc gel.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với lượng của một hoặc nhiều chất được chọn từ chất chống hình thành mạch, chất ức chế truyền tín hiệu, chất chống tăng sinh, chất ức chế phân giải glucoza, hoặc chất ức chế tự thực bào.

Chất chống hình thành mạch, chẳng hạn như chất ức chế MMP-2 (chất nền-proteinaza kim loại 2), chất ức chế MMP-9 (chất nền-proteinaza kim loại 9), và chất ức chế COX-11 (xyclooxygenaza 11), có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Chất chống hình thành mạch bao gồm, ví dụ như, rapamyxin, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, và bevacizumab. Ví dụ về chất ức chế COX-II hữu dụng bao gồm alecoxib, valdecoxib, và rofecoxib. Ví dụ về chất ức chế chất nền proteinaza kim loại hữu dụng

được mô tả trong WO 96/33172 WO 96/27583 Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu EP0818442, Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu EP1004578 , WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu 606046, Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu 931 788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu EP1786785, Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu Số EP1181017, Công Bố Mỹ Số US20090012085 , Công Bố Mỹ US5863 949, Công Bố Mỹ US5861 510, và Công Bố Bằng Sáng Chế Châu Âu EP0780386, tất cả chúng được kết hợp trong bản mô tả này với toàn bộ nội dung của chúng để tham khảo. Chất ức chế MMP-2 và MMP-9 được ưu tiên là các chất mà có ít hoặc không có hoạt tính ức chế MMP-1. Được ưu tiên hơn là các chất mà ức chế chọn lọc MMP-2 và/hoặc AMP-9 tương quan với các chất nền- proteinaza kim loại khác (tức là, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP- 8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, và MMP-13). Một số ví dụ cụ thể về chất ức chế MMP hữu dụng theo sáng chế là AG-3340, RO 32-3555, và RS 13-0830.

Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng trong đồng trị liệu với các chất kháng-khối u khác, chẳng hạn như axemannan, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, amifostin, axit aminolevulinic, amrubixin, amsacrin, anagrelit, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, arsenic trioxit, BAM 002 (Novelos), bexaroten, bicalutamit, broxuridin, capexitabin, celmoleukin, cetrorelix, cladribin, clotrimazol, xytarabin ocfosfat, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukin diftitox, deslorelin, dexrazoxan, dilazep, doxetaxel, docosanol, doxercalxiferol, doxifluridin, doxorubixin, bromocriptin, carmustin, xytarabin, flouraxin, HIT diclofenac, interferon alfa, daunorubixin, doxorubixin, tretinoin, edelfosin, edrecolomab, eflornithin, emitefur, epirubixin, epoetin beta, etoposit photphat, exemestan, exisulind, fađrozol, filgrastim, finasterit, fluđarabin photphat, formestan, fotemustin, gali nitrat, gemxitabin, gemtuzumab zogamixin, dạng kết hợp gimeracil/oteracil/tegafur, glycopin, goserelin, heptaplatin, chorionic gonadotropin người, alpha fetoprotein thai người, axit ibandronic, idarubixin, (imiquimod, interferon alfa, interferon alfa, tự nhiên, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-N1, interferon alfa-n3, interferon alfacon-1, interferon alpha, tự nhiên, interferon beta, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gamma, interferon gamma-1a tự nhiên, interferon gamma-1b, interleukin-1 beta, iobenguan, irinotecan, irsogladin, lanreotit, LC 9018 (Yakult), leflunomit,

lenograstim, lentinan sulfat, letrozol, alpha interferon bạch cầu, leuprorelin, levamisol + flouraxin, liarozol, lobaplatin, lonidamin, lovastatin, masoprocol, melarsoprol, metoclopramit, mifepriston, miltefosin, mirimostim, ARN mạch kép bắt cặp nhầm, mitoguazon, mitolactol, mitoxantron, molgramostim, nafarelin, naloxon + pentazoxin, nartograstim, neđaplatin, nilutamit, noscapin, protein kích thích tạo hồng cầu mới, NSC 631570 octreotit, oprelvekin, osateron, oxaliplatin, paclitaxel, axit pamidronic, pegaspargaza, peginterferon alfa-2b, pentosan polysulfat natri, pentostatin, pixibanil, pirarubixin, kháng thể đa dòng kháng thể bào tuyến ức thỏ, polyetylen glycol interferon alfa-2a, porfimer natri, raloxifen, raltitrexed, rasburiembodiment, reni Re 186 etidronat, RII retinamit, rituximab, romurtit, samari (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxan, sonermin, stronti-89 clorua, suramin, tasonermin, tazaroten, tegafur, temoporfin, temozolomit, teniposit, tetraclodecaoxit, thalidomit, thymalfasin, thyrotropin alfa, topotecan, toremifen, tositumomab-iot 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, trimetrexat, triptorelin, yếu tố hoại tử khối u alpha, tự nhiên, ubenimex, vắc xin ung thư bàng quang, vắc xin Maruyama, vắc xin dung giải u melanin, valrubixin, verteporfin, vinorelbin, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, hoặc axit zoledronic; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustin, oligonucleotit đối nghĩa, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), xetuximab, dexitabin, dexaminoglutethimit, diaziquon, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluraxin, etaniđazol, fenretinit, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galoxitabin, chất gây miễn dịch gastrin 17, liệu pháp gen HLA-B7 (Vical), yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào có hạt, histamin đihydroclorua, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleukin-2, iproxifen, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb ung thư (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 và Fc MAb (Medarex), idiotypic 105AD7 MAb (CRC Technology), idiotypic CEA MAb (Trilex), LYM-1-iot 131 MAb (Techniclone), dịch nhầy biểu mô đa hình-ytri 90 MAb (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolini, MX 6 (Galderma), nelarabin, nolatrexed, protein P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromycin, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatin, natri phenylaxetat, axit sparfosic, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetrathiomolybdat, thaliblastin, thrombopoietin, thiếc etyl etiopurpurin, tirapazamin, vắc xin ung thư (Biomira), vắc xin u melanin (New York University), vắc xin u melanin (Sloan Kettering Institute), vắc xin dung giải tế bào u

melanin (New York Medical College), vắc xin dịch tan tế bào u melanin do virut (Royal Newcastle Hospital), hoặc valspodar.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn được sử dụng với chất ức chế VEGFR. Các hợp chất khác được mô tả trong các bằng sáng chế và đơn sáng chế sau đây có thể được sử dụng trong trị liệu kết hợp: US 6,258,812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6,235,764, WO 01/32651, US 6,630,500, US 6,515,004, US 6,713,485, US 5,521,184, US 5,770,599, US 5,747,498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089, và WO 00/02871.

Theo một số phương án, dạng kết hợp bao gồm chế phẩm theo sáng chế kết hợp với ít nhất là một chất chống hình thành mạch. Các chất này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp phần hóa học được điều chế theo cách tổng hợp in vitro, kháng thể, vùng liên kết kháng nguyên, nuclit phóng xạ, và dạng kết hợp và thể liên hợp của chúng. Chất này có thể là chất chủ vận, chất đối kháng, chất điều biến dị lập thể, độc tố hoặc, thông thường hơn là, có thể hoạt động để ức chế hoặc kích thích đích của nó (ví dụ, sự hoạt hóa hoặc sự ức chế thụ thể hoặc enzym), và bằng cách đó thúc đẩy sự chết tế bào hoặc ngăn chặn sự sinh trưởng tế bào.

Các chất chống hình thành mạch ví dụ bao gồm ERBITUX™ (IMC-C225), chất ức chế KDR (thụ thể miền kinaza) (ví dụ, kháng thể và vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với thụ thể miền kinaza), chất kháng kháng VEGF (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu VEGF, hoặc thụ thể VEGF hòa tan hoặc vùng liên kết phối tử của chúng) chẳng hạn như AVASTIN™ hoặc VEGF-TRAP™, và chất thụ thể kháng VEGF (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó), chất ức chế EGFR (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó) chẳng hạn như Vectibix (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), chất kháng Ang1 và kháng Ang2 (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu vào đó hoặc vào thụ thể của chúng, ví dụ, Tie2/Tek), và chất ức chế kháng Tie2 kinaza (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó). Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất (ví dụ, kháng thể, vùng liên kết kháng nguyên, hoặc thụ thể hòa tan) mà liên kết đặc hiệu và ức chế hoạt tính của các yếu tố sinh trưởng, chẳng hạn như chất đối kháng của yếu tố sinh trưởng tế bào gan

(HGF, còn được biết đến dưới dạng Yếu Tố Scatter), và kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu thụ thể của nó "c-met".

Các chất chống hình thành mạch khác bao gồm Campath, IL-8, B-FGF, chất đối kháng Tek (Ceretti et al., Công Bố Mỹ Số 2003/0162712; Bằng Sáng Chế Mỹ Số 6,413,932), chất kháng TWEAK (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu, hoặc chất đối kháng thụ thể TWEAK hòa tan; xem, Wiley, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 6,727,225), miền ADAM distintegrin để làm đối kháng sự liên kết của integrin với phối tử của nó (Fanslow et al., Công Bố Mỹ Số 2002/0042368), thụ thể kháng eph và/hoặc kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên kháng ephrin liên kết đặc hiệu (Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 và các thành viên họ bằng sáng chế của chúng), và chất đối kháng kháng PDGF-BB (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu) cũng như là kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phối tử PDGF-BB, và chất ức chế PDGFR kinaza (ví dụ, kháng thể hoặc vùng liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu vào đó).

Các chất chống hình thành mạch/kháng khối u khác bao gồm: SD-7784 (Pfizer, Mỹ); cilengitit.(Merck KGaA, Đức, EPO 770622); pegaptanib octanatri, (Gilead Sciences, Mỹ); Alphastatin, (BioActa, Vương Quốc Anh); M-PGA, (Celgene, Mỹ, US 5712291); ilomastat, (Arriva, Mỹ, US 5892112); emaxanib, (Pfizer, Mỹ, US 5792783); vatalanib, (Novartis, Thụy Sĩ); 2-metoxyestradiol, (EntreMed, Mỹ); TLC ELL-12, (Elan, Ai Len); anecortav axetat, (Alcon, Mỹ); alpha-D148 Mab, (Amgen, Mỹ); CEP-7055, (Cephalon, Mỹ); Mab kháng-Vn, (Crucell, Hà Lan) DAC: chống tạo mạch, (ConjuChem, Canada); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, Mỹ); KM-2550, (Kyowa Hakko, Nhật Bản); SU-0879, (Pfizer, Mỹ); CGP-79787, (Novartis, Thụy Sĩ, EP 970070); công nghệ ARGENT, (Ariad, Mỹ); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, Mỹ); mảnh fibrinogen-E, (BioActa, Vương Quốc Anh); chất ức chế tạo mạch, (Trigen, UK); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, Mỹ); SC-236, (Pfizer, Mỹ); ABT-567, (Abbott, Mỹ); Metastatin, (EntreMed, Mỹ); chất ức chế tạo mạch, (Tripep, Thụy Điển); maspin, (Sosei, Nhật Bản); 2-metoxyestradiol, (Oncology Sciences Corporation, Mỹ); ER-68203-00, (IVAX, Mỹ); Benefin, (Lane Labs, Mỹ); Tz-93, (Tsumura, Nhật Bản); TAN-1120, (Takeda, Nhật Bản); FR-111142, (Fujisawa, Nhật Bản, JP 02233610); yếu tố tiểu cầu 4, (RepliGen, USA, EP 407122); chất đối kháng yếu tố sinh trưởng nội mô mạch,

(Borean, Đan Mạch); bevacizumab (pINN), (Genentech, Mỹ); chất ức chế tạo mạch, (SUGEN, Mỹ); XL 784, (Exelixis, Mỹ); XL 647, (Exelixis, Mỹ); MAb, alpha5beta3 integrin, thế hệ thứ hai, (Applied Molecular Evolution, Mỹ và MedImmune, Mỹ); liệu pháp gen, bệnh lý võng mạc, (Oxford BioMedica, Vương Quốc Anh); enzastaurin hydroclorua (USAN), (Lilly, Mỹ); CEP 7055, (Cephalon, Mỹ và Sanofi-Synthelabo, Pháp); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); chất ức chế tạo mạch, (Alchemia, Australia); chất đối kháng VEGF, (Regeneron, Mỹ); rBPI 21 và chất chống tạo mạch có nguồn gốc từ BPI, (XOMA, Mỹ); PI 88, (Progen, Australia); cilengitit (pINN), (Merck KGaA, Đức; Munich Technical University, Đức, Scripps Clinic and Research Foundation, Mỹ); cetuximab (INN), (Aventis, Pháp); AVE 8062, (Ajinomoto, Nhật Bản); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292, (Telios, Mỹ); Endostatin, (Boston Childrens Hospital, Mỹ); ATN 161, (Attenuon, Mỹ); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, Mỹ); 2-metoxyestradiol, (Boston Childrens Hospital, Mỹ); ZD 6474, (AstraZeneca, Vương Quốc Anh); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Vương Quốc Anh); PPI 2458, (Praecis, Mỹ); AZD 9935, (AstraZeneca, Vương Quốc Anh); AZD 2171, (AstraZeneca, Vương Quốc Anh); vatalanib (pINN), (Novartis, Thụy Sĩ và Schering AG, Đức); chất ức chế con đường yếu tố mô, (EntreMed, Mỹ); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, Mỹ); xanthorrhizol, (Yonsei University, Hàn Quốc); vắc xin, dựa trên gen, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, Mỹ); SPV5.2, (Supratek, Canada); SDX 103, (University of California tại San Diego, Mỹ); PX 478, (ProlX, Mỹ); METASTATIN, (EntreMed, Mỹ); troponin I, (Harvard University, Mỹ); SU 6668, (SUGEN, Mỹ); OXI 4503, (OXiGENE, Mỹ); o-guanidin, (Dimensional Pharmaceuticals, Mỹ); motuporamin C, (British Columbia University, Canada); CDP 791, (Celltech Group, Vương Quốc Anh); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Nhật Bản); CYC 381, (Harvard University, Mỹ); AE 941, (Aeterna, Canada); vắc xin, sự tạo mạch, (EntreMed, Mỹ); chất ức chế chất hoạt hóa urokinaza plasminogen, (Dendreon, Mỹ); oglufanit (pINN), (Melmotte, Mỹ); chất ức chế HIF-1alfa, (Xenova, Vương Quốc Anh); CEP 5214, (Cephalon, Mỹ); BAY RES 2622, (Bayer, Đức); Angiocidin, (InKine, Mỹ); A6, (Angstrom, Mỹ); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Hàn Quốc); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Vương Quốc Anh); EHT 0101, (ExonHit, Pháp); CP 868596, (Pfizer, Mỹ); CP 564959, (OSI, Mỹ); CP 547632, (Pfizer, Mỹ); 786034,

(GlaxoSmithKline, Vương Quốc Anh); KRN 633, (Kirin Brewery, Nhật Bản); hệ thống phân phối thuốc, trong mắt, 2-metoxyestradiol, (EntreMed, Mỹ); anginex, (Maastricht University, Hà Lan, và Minnesota University, Mỹ); ABT 510, (Abbott, Mỹ); AAL 993, (Novartis, Thụy Sĩ); VEGI, (ProteomTech, Mỹ); chất ức chế yếu tố hoại tử khối u-alpha, (National Institute on Aging, Mỹ); SU 11248, (Pfizer, Mỹ và SUGEN Mỹ); ABT 518, (Abbott, Mỹ); YH16, (Yantai Rongchang, Trung Quốc); S-3APG , (Boston Childrens Hospital, Mỹ và EntreMed, Mỹ); MAb, KDR, (ImClone Systems, Mỹ); MAb, alpha5 beta1, (Protein Design, Mỹ); chất ức chế KDR kinaza, (Celltech Group, Vương Quốc Anh, và Johnson & Johnson, Mỹ); GFB 116, (South Florida University, Mỹ và Yale University, Mỹ); CS 706, (Sankyo, Nhật Bản); tiền dược chất combretastatin A4, (Arizona State University, Mỹ); chondroitinaza AC, (IBEX, Canada); BAY RES 2690, (Bayer, Đức); AGM 1470, (Harvard University, Mỹ, Takeda, Nhật Bản, và TAP, Mỹ); AG 13925, (Agouron, Mỹ); Tetrathiomolybdate, (University of Michigan, Mỹ); GCS 100, (Wayne State University, Mỹ) CV 247, (Ivy Medical, Vương Quốc Anh); CKD 732, (Chong Kun Dang, Hàn Quốc); MAb, yếu tố sinh trưởng nội mô mạch, (Xenova, Vương Quốc Anh); irsogladin (INN), (Nippon Shinyaku, Nhật Bản); RG 13577, (Aventis, Pháp); WX 360, (Wilex, Đức); squalamin (pINN), (Genaera, Mỹ); RPI 4610, (Sirna, Mỹ); liệu pháp ung thư, (Marinova, Australia); chất ức chế heparanaza, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Hàn Quốc); Honokiol, (Emory University, Mỹ); ZK CDK, (Schering AG, Đức); ZK Angio, (Schering AG, Đức); ZK 229561, (Novartis, Thụy Sĩ, và Schering AG, Đức); XMP 300, (XOMA, Mỹ); VGA 1102, (Taisho, Nhật Bản); chất điều biến thụ thể VEGF, (Pharmacopeia, Mỹ); chất đối kháng VE-cadherin-2, (ImClone Systems, Mỹ); Vasostatin, (National Institutes of Health, Mỹ); vắc xin, Flk-1, (ImClone Systems, Mỹ); TZ 93, (Tsumura, Nhật Bản); TumStatin, (Beth Israel Hospital, Mỹ); FLT hòa tan bị cắt cụt 1 (thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch 1), (Merck & Co, Mỹ); phối tử Tie-2, (Regeneron, Mỹ); và, chất ức chế thrombospondin 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, Mỹ).

Chất ức chế tự thực bào bao gồm, nhưng không giới hạn ở cloquin, 3-metyladenin, hydroxycloquin (Plaquenil™), bafilomyxin A1, 5-amino-4- imidazol carboxamit ribosit (AICAR), axit okadaic, độc tố tảo kìm hãm tự thực bào mà ức chế protein phosphataza tuýp 2A hoặc tuýp 1, chất tương đồng của cAMP, và thuốc mà làm tăng hàm lượng cAMP chẳng hạn như adenosin, LY204002, N6-mercaptopurin ribosit,

và vinblastin. Ngoài ra, đối nghĩa hoặc siARN mà ức chế sự biểu hiện của protein bao gồm nhưng không giới hạn ở ATG5 (mà có tham gia vào sự tự thực bào), cũng có thể được sử dụng.

Các hợp chất/chất có hoạt tính dược khác mà có thể được sử dụng trong việc điều trị ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: epoetin alfa; darbepoetin alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermin; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; và AMG 706, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm được đề xuất trong sáng chế được dùng kết hợp với tác nhân hóa trị liệu. Tác nhân hóa trị liệu thích hợp có thể bao gồm, sản phẩm tự nhiên chẳng hạn như vinca alkaloit (ví dụ, vinblastin, vincristin, và vinorelbin), paclitaxel, epidipodophyllotoxin (ví dụ, etoposit và teniposit), kháng sinh (ví dụ, dactinomyxin (actinomyxin D), daunorubixin, doxorubixin, và idarubixin), anthraxyclin, mitoxantron, bleomyxin, plicamyxin (mithramyxin), mitomyxin, enzym (ví dụ, L-asparaginaza mà chuyển hóa toàn thân L-asparagin và loại bỏ các tế bào mà không có khả năng tổng hợp asparagin của bản thân chúng), chất kháng tiểu cầu, chất alkyl hóa chống tăng sinh/chống phân bào chẳng hạn như mù tạc nitơ (ví dụ, mechlorethamin, xyclophosphamit và chất tương tự, melphalan, và chlorambucil), etylenimin và metylmelamin (ví dụ, hexaametylmelaamin và thiotepa), chất ức chế CDK (ví dụ, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, và SCH727965), alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustin (BCNU) và chất tương tự, và streptozocin), trazen-đacarbazinin (DTIC), chất chống chuyển hóa chống tăng sinh/chống phân bào chẳng hạn như chất tương tự axit folic (ví dụ, methotrexat), chất tương tự pyrimidin (ví dụ, flouraxin, floxuriđin, và xytarabin), chất tương tự purin và chất ức chế liên quan (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin và 2-clodeoxyađenosin), chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozol, exemestan, và letrozol), và phức hợp phối trí platin (ví dụ, cisplatin và carboplatin), procarbazin, hydroxyure, mitotan, aminoglutethimit, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) (ví dụ, trichostatin, natri butyrat, apicidan, axit suberoyl anilit hydroamic, vorinostat, LBH 589, romidepsin, ACY-1215, và panobinostat), chất ức chế mTor (ví dụ, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, và sirolimus), chất ức chế KSP(Eg5) (ví dụ, Array 520), tác nhân liên kết ADN (ví dụ, Zalypsis), chất ức chế PI3K

delta (ví dụ, GS-1101 và TGR-1202), chất ức chế PI3K delta và gamma (ví dụ, CAL-130), chất ức chế multi-kinaza (ví dụ, TG02 và sorafenib), hormon (ví dụ, estrogen) và chất chủ vận hormon chẳng hạn như chất chủ vận hormon gây giải phóng hormon leutinizing (LHRH) (ví dụ, goserelin, leuprolit và triptorelin), kháng thể trung hòa BAFF (ví dụ, LY2127399), chất ức chế IKK, chất ức chế p38MAPK, kháng-IL-6 (ví dụ, CNTO328), chất ức chế telomeraza (ví dụ, GRN 163L), chất ức chế aurora kinaza (ví dụ, MLN8237, AMG 900, AZD-1152), kháng thể đơn dòng bề mặt tế bào (ví dụ, kháng-CD38 (HUMAX-CD38), kháng-CS1 (ví dụ, elotuzumab), chất ức chế HSP90 (ví dụ, 17 AAG và KOS 953), chất ức chế P13K / Akt (ví dụ, perifosin), chất ức chế Akt (ví dụ, GSK-2141795), chất ức chế PKC (ví dụ, enzastaurin), FTI (ví dụ, Zarnestra™), kháng-CD138 (ví dụ, BT062), chất ức chế kinaza đặc hiệu Torc1/2 (ví dụ, INK128), chất ức chế kinaza (ví dụ, GS-1101), tác nhân nhắm đích ER/UPR (ví dụ, MKC-3946), chất ức chế cFMS (ví dụ, ARRY-382), chất ức chế JAK1/2 (ví dụ, CYT387), chất ức chế PARP (ví dụ, olaparib, Talazoparib, Niraparib veliparib (ABT-888)), chất đối kháng BCL-2. Tác nhân hóa trị liệu khác có thể bao gồm mechlorethamin, camptothexin, ifosfamit, tamoxifen, raloxifen, gemxitabin, navelbin, sorafenib, hoặc biến thể chất tương tự hoặc dẫn xuất bất kỳ của các chất nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với xạ trị, trị liệu hormon, phẫu thuật và trị liệu miễn dịch, mà các liệu pháp này đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong sáng chế được dùng kết hợp với steroit. Steroit thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 21-axetoxypregnenolon, alclometason, algeston, amxinonit, beclomethason, betamethason, budesonit, cloprednison, clobetasol, clocortolon, cloprednol, corticosteron, cortison, cortivazol, deflazacort, desonit, desoximetason, dexamethason, diflorason, diflucortolon, difupređnat, enoxolon, fluazacort, flucloronit, flumethason, flunisolit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, fluocortin butyl, fluocortolon, flometholon, fluperolone axetat, flupredniden axetat, fluprednisolon, flurandrenolit, fluticason propionat, formocortal, halxinonit, halobetasol propionat, halometason, hydrocortison, lotepređnol etabonat, mazipredon, medryson, meprednison, metylprednisolon, mometason furoat, paramethason, prednicarbat, prednisolon, prednisolon 25-dietylaminoaxetat, prednisolon natri photphat, prednison, prednival, prednyliden,

rimexolon, tixocortol, triamxinolon, triamxinolon axetonit, triamxinolon benetonit, triamxinolon hexaxetonit, và muối và/hoặc dẫn xuất của chúng. Theo phương án cụ thể, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân có hoạt tính dược khác mà điều trị sự buồn nôn. Ví dụ về chất mà có thể được sử dụng để điều trị sự buồn nôn bao gồm: dronabinol; granisetron; metoclopramit; ondansetron; và prochlorperazin; hoặc muối dược dụng của chúng.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với lượng của một hoặc nhiều chất được chọn từ chất ức chế EGFR, chất ức chế MEK, chất ức chế PI3K, chất ức chế AKT, chất ức chế TOR, và liệu pháp miễn dịch, bao gồm các chất kháng PD-1, kháng PDL-1, kháng CTLA4, kháng LAG1, và kháng OX40, chất chủ vận GITR, tế bào CAR-T, và BiTE.

Chất ức chế EGFR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất đối kháng phân tử nhỏ, chất ức chế kháng thể, hoặc nucleotit đối nghĩa hoặc siARN đặc hiệu. Chất ức chế kháng thể hữu dụng của EGFR bao gồm xetuximab (Erbitux), panitumumab (Vectibix), zalutumumab, nimotuzumab, và matuzumab. Chất đối kháng phân tử nhỏ của EGFR bao gồm gefitinib, erlotinib (Tarceva), và gần đây nhất là, lapatinib (TykerB). Xem ví dụ, Yan L, et. al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8, và Paez J G, et. al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất ức chế EGFR phân tử nhỏ bao gồm chất ức chế EGFR bất kỳ được mô tả trong các công bố bằng sáng chế sau đây, và tất cả các muối và solvat dược dụng của chất ức chế EGFR này: Đơn Sáng Chế Châu Âu EP 520722, công bố ngày 30 tháng 12 năm 1992; Đơn Sáng Chế Châu Âu EP 566226, công bố ngày 20 tháng 10 năm 1993; Công Bố Quốc Tế PCT WO 96/33980, công bố ngày 31 tháng 10 năm 1996; Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,747,498, cấp ngày 5 tháng 5 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 96/30347, công bố ngày 3 tháng 10 năm 1996; Đơn Sáng Chế Châu Âu EP 787772, công bố ngày 6 tháng 8 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/30034, công bố ngày 21 tháng 8 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/30044, công bố ngày 21 tháng 8 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/38994, công bố ngày 23 tháng 10 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/49688, công bố ngày 31 tháng 12 năm 1997; Đơn Sáng Chế Châu Âu EP 837063, công bố ngày 22 tháng

4 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/02434, công bố ngày 22 tháng 1 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/38983, công bố ngày 23 tháng 10 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 95/19774, công bố ngày 27 tháng 7 năm 1995; Công Bố Quốc Tế PCT WO 95/19970, công bố ngày 27 tháng 7 năm 1995; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/13771, công bố ngày 17 tháng 4 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/02437, công bố ngày 22 tháng 1 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/02438, công bố ngày 22 tháng 1 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/32881, công bố ngày 12 tháng 9 năm 1997; Đơn Đức DE 19629652, công bố ngày 29 tháng 1 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/33798, công bố ngày 6 tháng 8 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/32880, công bố ngày 12 tháng 9 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/32880 công bố ngày 12 tháng 9 năm 1997; Đơn Sáng Chế Châu Âu EP 682027, công bố ngày 15 tháng 11 năm 1995; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/02266, công bố ngày 23 tháng 1 năm 197; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/27199, công bố ngày 31 tháng 7 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/07726, công bố ngày 26 tháng 2 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/34895, công bố ngày 25 tháng 9 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 96/31510′, công bố ngày 10 tháng 10 năm 1996; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/14449, công bố ngày 9 tháng 4 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/14450, công bố ngày 9 tháng 4 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/14451, công bố ngày 9 tháng 4 năm 1998; Công Bố Quốc Tế PCT WO 95/09847, công bố ngày 13 tháng 4 năm 1995; Công Bố Quốc Tế PCT WO 97/19065, công bố ngày 29 tháng 5 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 98/17662, công bố ngày 30 tháng 4 năm 1998; Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,789,427, cấp ngày 4 tháng 8 năm 1998; Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,650,415, cấp ngày 22 tháng 7 năm 1997; Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,656,643, cấp ngày 12 tháng 8 năm 1997; Công Bố Quốc Tế PCT WO 99/35146, công bố ngày 15 tháng 7 năm 1999; Công Bố Quốc Tế PCT WO 99/35132, công bố ngày 15 tháng 7 năm 1999; Công Bố Quốc Tế PCT WO 99/07701, công bố ngày 18 tháng 2 năm 1999; và Công Bố Quốc Tế PCT WO 92/20642 công bố ngày 26 tháng 11 năm 1992. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế khác về chất ức chế EGFR phân tử nhỏ bao gồm chất ức chế EGFR bất kỳ được mô tả trong Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

Chất ức chế EGFR dựa trên kháng thể bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng EGFR bất kỳ mà có thể phong bế một phần hoặc toàn bộ sự hoạt hóa EGFR bằng

phối tử tự nhiên của nó. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất ức chế EGFR dựa trên kháng thể bao gồm các chất được mô tả trong Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; và Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Do đó, chất ức chế EGFR có thể là kháng thể đơn dòng Mab E7.6.3 (Yang, 1999 nêu trên), hoặc Mab C225 (ATCC Mã Số Truy Cập HB-8508), hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể có tính đặc hiệu liên kết của chúng.

Chất ức chế MEK bao gồm, nhưng không giới hạn ở, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162, và PD-325901.

Chất ức chế PI3K bao gồm, nhưng không giới hạn ở, wortmannin, chất tương tự 17-hydroxywortmannin được mô tả trong WO 06/044453, 4-[2-(1H-Indazol-4-yl)-6-[[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]metyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]morpholin (còn được biết đến dưới dạng GDC 0941 và được mô tả trong các Công Bố PCT Số WO 09/036,082 và WO 09/055,730), 2-Metyl-2-[4-[3-metyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]phenyl]propionitril (còn được biết đến dưới dạng BEZ 235 hoặc NVP-BEZ 235, và được mô tả trong Công Bố PCT Số WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-7-metyl-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-on (được mô tả trong Công Bố PCT Số WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-Morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-on có sẵn từ Axon Medchem), PI 103 hydroclorua (3-[4-(4-morpholinylpyrido-[3′,2′:4,5]furo[3,2-d]pyrimidin-2-yl]phenol hydroclorua có sẵn từ Axon Medchem), PIK 75 (N′-[(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)metylen]-N,2-dimetyl-5-nitrobenzensulfono-hydrazit hydroclorua có sẵn từ Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)-nicotinamit có sẵn từ Axon Medchem), GDC-0941 bismesylat (2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin bismesylat có sẵn từ Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-flo-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-yl]-meth-(Z)-yliden]-thiazolidin-2,4-dion có sẵn từ Axon Medchem), và TGX-221 (7-Metyl-2-(4-morpholinyl)-9-[1-(phenylamino)etyl]-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on có sẵn từ Axon Medchem), XL-765, và XL-147. Chất ức chế PI3K khác bao gồm

demetoxyviridin, perifosin, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907, và AEZS-136.

Chất ức chế AKT bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Akt-1-1 (ức chế Akt1) (Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ức chế Ak1 và 2) (Barnett et al. (2005) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (ví dụ như, Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808-12); hợp chất 1-H-imidazo[4,5-c]pyridinyl (ví dụ như, WO05011700); indol-3-carbinol và dẫn xuất của nó (ví dụ như, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 6,656,963; Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134(12 Suppl), 3493S-3498S); perifosin (ví dụ như, gây cản trở với sự định vị màng Akt; Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10(15), 5242-52, 2004); chất tương tự lipit phosphatidylinositol ete (ví dụ như, Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97); và triciribin (ký hiệu nhận dạng TCN hoặc API-2 hoặc NCI: NSC 154020; Yang et al. (2004) Cancer Res. 64, 4394-9).

Chất ức chế TOR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamyxin, temsirolimus, chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30 và Torin 1. Chất ức chế TOR khác trong vùng tăng cường FKBP12; rapamyxin và dẫn xuất của chúng, bao gồm: CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (Everolimus; WO 9409010) và AP23573; rapalog, ví dụ như được bộc lộ trong WO 98/02441 và WO 01/14387, ví dụ AP23573, AP23464, hoặc AP23841; 40-(2-hydroxyetyl)rapamyxin, 40-[3-hydroxy(hydroxymetyl)metylpropanoat]-rapamyxin (còn gọi là CC1779), 40-epi-(tetrazolyt)-rapamyxin (còn gọi là ABT578), 32-deoxorapamyxin, 16-pentynyloxy-32(S)-dihydrorapanyxin, và dẫn xuất khác được bộc lộ trong WO 05005434; dẫn xuất được bộc lộ trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,258,389, WO 94/090101, WO 92/05179, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,118,677, Bằng sáng chế Mỹ Số 5,118,678, Bằng sáng chế Mỹ Số 5,100,883, Bằng sáng chế Mỹ Số 5,151,413, Bằng sáng chế Mỹ Số 5,120,842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 và Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,256,790; dẫn xuất rapamyxin chứa photpho (ví dụ, WO 05016252); dẫn xuất 4H-1-benzopyran-4-on (ví dụ, Đơn Tạm Thời Mỹ Số 60/528,340).

Liệu pháp miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất kháng PD-1, chất kháng PDL-1, chất kháng CTLA-4, chất kháng LAG1, và chất kháng OX40. Kháng thể kháng-PD-1 ví dụ và phương pháp sử dụng chúng được mô tả bởi Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007), và Korman et al., Đơn Quốc Tế Số PCT/JP2006/309606 (số công bố WO 2006/121168 A1), mỗi tài liệu trong này được kết hợp rõ ràng ở đây để tham khảo, bao gồm: Yervoy™ (ipilimumab) hoặc Tremelimumab (với CTLA-4), galiximab (với B7.1), BMS-936558 (với PD-1), MK-3475 (với PD-1), AMP224 (với B7DC), BMS-936559 (với B7-H1), MPDL3280A (với B7-H1), MEđi-570 (với ICOS), AMG557 (với B7H2), MGA271 (với B7H3), IMP321 (với LAG-3), BMS-663513 (với CD137), PF-05082566 (với CD137), CDX-1127 (với CD27), kháng-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (với OX40L), Atacicept (với TACI), CP-870893 (với CD40), Lucatumumab (với CD40), Dacetuzumab (với CD40), Muromonab-CD3 (với CD3), Ipilumumab (với CTLA-4). Liệu pháp miễn dịch cũng bao gồm tế bào T đã được thiết kế di truyền (ví dụ, tế bào CAR-T) và kháng thể đặc hiệu kép (ví dụ, BiTE).

Chất chủ vận GITR bao gồm, nhưng không giới hạn ở, protein dung hợp GITR và kháng thể kháng GITR (ví dụ, kháng thể kháng GITR hóa trị hai), chẳng hạn như, protein dung hợp GITR được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 6,111,090box.c, Bằng Sáng Chế Châu Âu Số: 090505B1, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 8,586,023, các Công Bố PCT Số: WO 2010/003118 và 2011/090754, hoặc kháng thể kháng GITR được mô tả, ví dụ, trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,025,962, Bằng Sáng Chế Châu Âu Số: 1947183B1, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,812,135, Bằng sáng chế Mỹ Số 8,388,967, Bằng sáng chế Mỹ Số 8,591,886, Bằng Sáng Chế Châu Âu Số: EP 1866339, Công Bố PCT Số: WO 2011/028683, Công Bố PCT Số: WO 2013/039954, Công Bố PCT Số: WO2005/007190, Công Bố PCT Số: WO 2007/133822, Công Bố PCT Số: WO2005/055808, Công Bố PCT Số: WO 99/40196, Công Bố PCT Số: WO 2001/03720, Công Bố PCT Số: WO99/20758, Công Bố PCT Số: WO2006/083289, Công Bố PCT Số: WO 2005/115451, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,618,632, và Công Bố PCT Số: WO 2011/051726;

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các chất bộc lộ trong bản mô tả này hoặc các chất thích hợp khác, tùy thuộc vào tình trạng bệnh cần điều trị. Do đó, theo một số phương án một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế

được đồng sử dụng với các tác nhân khác như được mô tả ở trên. Khi sử dụng trong trị liệu kết hợp, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được dùng với chất thứ hai một cách đồng thời hoặc một cách riêng rẽ. Việc dùng kết hợp này có thể bao gồm việc dùng đồng thời của hai chất trong cùng dạng liều lượng, việc dùng đồng thời trong các dạng liều lượng riêng rẽ, và việc dùng riêng rẽ. Tức là, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và chất bất kỳ được mô tả ở trên có thể được tạo chế phẩm cùng nhau trong cùng dạng liều lượng và được dùng một cách đồng thời. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế và chất bất kỳ được mô tả ở trên có thể được dùng một cách đồng thời, trong đó cả hai chất có mặt trong các chế phẩm riêng rẽ. Theo cách thay thế khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ngay sau đó là và chất bất kỳ được mô tả ở trên, hoặc ngược lại. Theo một số phương án của quy trình dùng riêng rẽ, hợp chất theo sáng chế và chất bất kỳ được mô tả ở trên được dùng cách nhau ít phút, hoặc cách nhau ít giờ, hoặc cách nhau ít ngày.

Một khía cạnh của sáng chế dự kiến việc điều trị của bệnh/tình trạng bệnh với sự kết hợp của hợp chất có hoạt tính dược mà có thể được dùng một cách riêng rẽ, sáng chế còn đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm riêng rẽ ở dạng bộ kit. Bộ kit bao gồm hai dược phẩm riêng rẽ: hợp chất theo sáng chế, và dược chất thứ hai. Bộ kit bao gồm vật chứa để chứa các dược phẩm riêng rẽ chẳng hạn như chai chia ngăn hoặc gói lá kim loại chia ngăn. Ví dụ khác về vật chứa bao gồm ống tiêm, hộp, và túi. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm hướng dẫn sử dụng đối với các thành phần riêng rẽ. Dạng bộ kit đặc biệt có lợi khi các thành phần riêng rẽ tốt hơn là được dùng ở các dạng liều lượng khác nhau (ví dụ, theo đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), được dùng ở các khoảng cách liều lượng khác nhau, hoặc khi sự chuẩn độ của các thành phần cụ thể của dạng kết hợp là điều mong muốn theo chuyên gia chăm sóc sức khỏe quy định.

Thí nghiệm

Các chữ viết tắt: Các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả này:

ACN hoặc MeCN	Axetonitril
AcOH	axit axetic
aq hoặc aq.	Trong nước
BOC hoặc Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
cataCXium® A	rac-((3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-yl)((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-yl)(butyl)phosphan

DABSO	sản phẩm cộng 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan bis(lưu huỳnh dioxit)
DCE	1,2-dicloetan
DCM	Diclometan
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
Dppf, DPPF hoặc dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propan
eq hoặc eq. hoặc equiv.	Đương lượng
ESI hoặc ES	ion hóa phun điện tử
Et	Etyl
Et_2O	dietyl ete
EtOH	rượu etyl
EtOAc	etyl axetat
g	Gam
h	Giờ
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexaflophotphat
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
IPA	Isopropanol
iPr	Isopropyl
iPr_2NEt hoặc DIPEA	*N*-etyl diisopropylamin (bazơ Hünig)
KOAc	kali axetat
LDA	lithi diisopropylamit
LC MS, LCMS, LC-MS hoặc LC/MS	sắc ký lỏng khối phổ
LG	nhóm dời chuyển (ví dụ như, halogen, mesylat, triflat)
m/z	khối lượng chia điện tích
Me	Metyl
MeOH	Metanol
Met	các loại kim loại để ghép nối chéo (ví dụ như, MgX, ZnX, SnR_3, SiR_3, $B(OR)_2$)
mg	miligam
min	phút
ml	mili lít
MS	khối phổ
MsCl	metansulfonyl clorua
MTBE	*Tert-butyl*-butyl metyl ete
NMP	1-metyl-2-pyrolidin
n-BuLi	*N*-butyllithi
NMR	cộng hưởng từ nhân
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan

$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
Ph	phenyl
Phen	1,10-phenanthrolin
nhóm PR hoặc PG hoặc Prot.	nhóm bảo vệ
rbf	bình thót cổ đáy tròn
RP-HPLC	sắc ký lỏng cao áp pha đảo
RT hoặc rt	nhiệt độ trong phòng
sat. hoặc satd.	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SPhos Pd G3 hoặc SPhos G3	(2-Dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl) [2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
TBAF	tetra-*n*-butylamoni florua
t-BuOH	*tert*-butanol
TEA hoặc Et_3N	trimetylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
T_3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit
UV	tia cực tím
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen
XtalFluor-M	diflo(morpholino)sulfonium tetrafloborat

Trừ khi có các lưu ý khác, tất cả các nguyên liệu nhận được từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Tất cả các phần là theo khối lượng và nhiệt độ là theo độ C trừ khi được chỉ ra là khác. Tất cả các phản ứng có sự hỗ trợ của vi sóng được thực hiện với Smith Synthesizer™ từ Biotage™. Tất cả các hợp chất thể hiện phổ NMR thống nhất với cấu trúc được gán của chúng. Điểm nóng chảy được xác định trên thiết bị Buchi và không được hiệu chỉnh. Số liệu khối phổ được xác định bằng kỹ thuật ion hoá phun điện tử. Tất cả các ví dụ được tinh chế đến độ tinh khiết >90% như được xác định bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao. Trừ khi được chỉ ra là khác, các phản ứng được tiến hành tại nhiệt độ trong phòng.

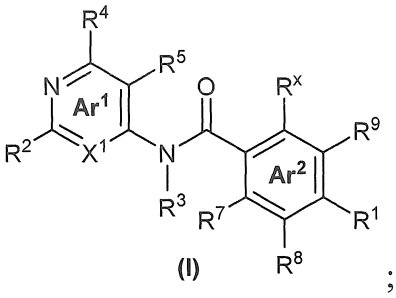
Trong việc tổng hợp hợp chất theo sáng chế, có thể mong muốn sử dụng các nhóm dời chuyển nhất định. Thuật ngữ "nhóm dời chuyển" ("LG") thường dùng để chỉ nhóm mà có thể thay thế được bằng chất ưa nhân. Các nhóm dời chuyển này đã được biết đến trong lĩnh vực. Ví dụ về nhóm dời chuyển bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogenua (ví dụ như, I, Br, F, Cl), sulfonat (ví dụ như, mesylat, tosylat), sulfua (ví dụ như, SCH_3), N-hydroxysucxinimit, N-hydroxybenzotriazol, và dạng tương tự. Ví dụ về

chất ưa nhân bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amin, thiol, rượu, chất phản ứng Grignard, các loại anion (ví dụ như, alkoxit, amit, carbanion) và dạng tương tự.

Các ví dụ trình bày dưới đây minh họa cho các phương án cụ thể của sáng chế. Các ví dụ này là đại diện và không được dự định là làm giới hạn phạm vi của các yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách nào.

Lưu ý rằng khi phần trăm (%) được sử dụng đối với chất lỏng, nó là phần trăm theo thể tích đối với dung dịch. Khi dùng với chất rắn, nó là phần trăm đối với hợp phần rắn. Nguyên liệu thu được từ các nhà cung cấp thương mại thường được sử dụng mà không tinh chế thêm. Các phản ứng gồm các chất phản ứng nhạy cảm với không khí hoặc hơi ẩm thường được thực hiện dưới khí quyển nitơ hoặc argon. Độ tinh khiết được đo bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với sự phát hiện UV ở 254 nm và 215 nm (Hệ thống A: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 4,6 x 150 mm, 5 μm, CH_3CN từ 5 đến 100% trong H_2O với TFA 0,1% trong thời gian 15 phút ở 1,5 ml/phút; Hệ thống B: Zorbax SB-C8, 4,6 x 75 mm, CH_3CN từ 10 đến 90% trong H_2O với axit formic 0,1% trong thời gian 12 phút ở 1,0 ml/phút) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Sắc ký silicagel thường được thực hiện với hộp chứa silicagel đóng gói sẵn (Biotage, Uppsala, Thụy Điển hoặc Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Phổ ^1H NMR được ghi nhận trên khối phổ kế Bruker AV-400 (400 Mhz) (Bruker Corporation, Madison, WI) hoặc khối phổ kế Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 400 Mhz ở nhiệt độ môi trường. Tất cả các proton được quan sát thấy được báo cáo dưới dạng phần triệu (ppm) trường thấp từ tetrametylsilan (TMS) hoặc tham chiếu nội tại khác trong dung môi thích hợp được chỉ ra. Dữ liệu được báo cáo như sau: độ dịch chuyển hóa học, độ bội (s = mức đơn, d = mức đôi, t = mức ba, q = mức bốn, br = rộng, m = mức bội), hằng số ghép nối, và số lượng proton. Dữ liệu phổi khối độ phân giải thấp (MS) được xác định trên Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) LC/MS với sự phát hiện UV ở 254 nm và 215 nm và chế độ phun điện tử cộng hưởng thấp (ESI).

Để cho rõ ràng trong phần tổng hợp chung này, hợp chất có Công thức (I) như định nghĩa trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế có thể được vẽ dưới dạng sơ đồ để chứa Vòng Ar^1 và Vòng Ar^2 như sau:



(I)

; trong đó nhóm -NR^3-(C=O)- là cầu nối, Vòng Ar^1 nằm ở bên trái của cầu nối, và Vòng Ar^2 nằm ở bên phải cầu nối.

Thông thường, hợp chất có Công thức (I), có thể được tổng hợp thông qua ba bước thông thường như sau:

Bước 1: Điều chế hợp chất Vòng Ar^1.

Bước 2: Điều chế hợp chất Vòng Ar^2.

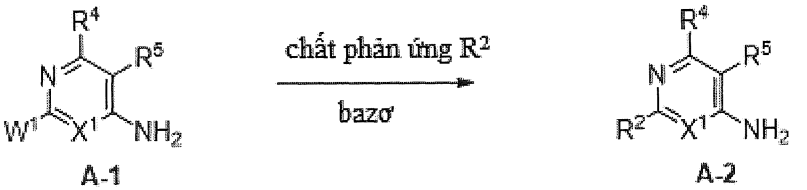
Bước 3: Ghép nối hợp chất Vòng Ar^1 vào hợp chất Vòng Ar^2

Các Sơ đồ chung A-E dưới đây nhằm cung cấp hướng dẫn cho nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực, người mà hiểu rõ rằng dung môi, nồng độ, chất phản ứng, nhóm bảo vệ, thứ tự của các bước tổng hợp, thời gian, nhiệt độ, và dạng tương tự có thể được cải biến khi cần, nằm trong kỹ năng và đánh giá của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Sơ đồ A

Theo Sơ đồ A, theo một phương án hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp như sau:

Bước 1a: Điều chế hợp chất Vòng Ar^1:



A-1 A-2

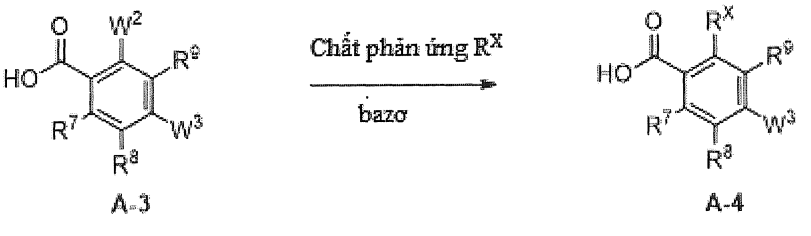
Bước 1a: Điều chế hợp chất Vòng Ar^1: Hợp chất **A-1**, trong đó W^1 là halogen, ví dụ như flo hoặc clo, có thể được cho phản ứng với nhóm R^2 chứa tác nhân trong sự có mặt của bazơ thích hợp, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như NMP, dioxan, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua, và dạng tương tự, để tạo thành hợp chất **A-2**. Hợp chất **A-1** có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ về hợp chất

A-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-clopyrimidin-4-amin, 2-clo-6-metylpyrimidin-4-amin, 2-flo-6-metylpyridin-4-amin, 2-clopyridin-4-amin, 2-clo-6-metylpyridin-4-amin, 2-clo-6-etylpyrimidin-4-amin, hoặc 2-clo-6-xyclopropylpyrimidin-4-amin. Ví dụ về chất phản ứng R^2 bao gồm, nhưng không giới hạn ở (1) (*R*)-2-metylmorpholin, (2) 4,4-diflopiperidin hydroclorua, (3) 3,3-difloazetidin hydroclorua, hoặc (4) 3,3,3-triflopropan-1-ol. Ví dụ về bazơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở diisopropyletyl amin, kali cacbonat, hoặc natri hydrua.

Bước 1b: Điều chế hợp chất Vòng Ar^1:

Theo cách khác, hợp chất **A-1** như định nghĩa trong bước 1a, có thể được biến đổi thành hợp chất **A-2**, như định nghĩa trong bước 1a, thông qua phản ứng ghép nối chéo Suzuki với chất phản ứng bo hữu cơ R^2 thích hợp (R^2-BY_2, trong đó Y là nhóm chức hữu cơ) chẳng hạn như 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan hoặc 2-(4-floxyclopent-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, và chất xúc tác paladi thích hợp và bazơ, chẳng hạn như sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM và kali photphat tribazơ. Tiếp sau bước này là sự khử với chất xúc tác paladi thích hợp và nguồn hydro, chẳng hạn như Pd/C trong sự có mặt của khí hydro, để tạo thành hợp chất **A-2**. Phản ứng Suzuki thay thế này có thể được sử dụng khi nhóm R^2 được liên kết với vòng Ar^1 thông qua liên kết cacbon-cacbon.

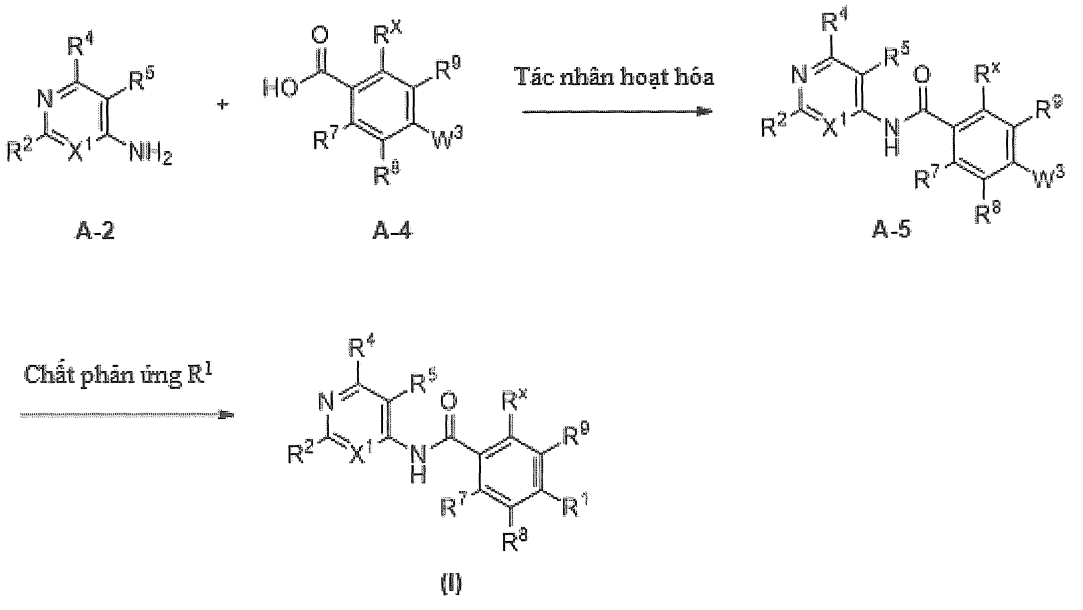
Bước 2a: Điều chế hợp chất Vòng Ar^2:



Trong Bước 2a, Hợp chất **A-3**, trong đó mỗi trong số W^2 và W^3 độc lập là halogen, ví dụ như flo, clo, brom, hoặc iot, có thể được cho phản ứng với chất phản ứng R^x, chẳng hạn như (1) 6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua, (2) 4,4-dimetylpiperidin hydroclorua, (3) 3,4,4-trimetylpiperidin hydroclorua, (4) 4-metyl-6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua,

hoặc (5) 7-azaspiro[3.5]nonan hydroclorua, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như NMP, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua, DMSO, và dạng tương tự, để tạo thành Hợp chất **A-4**.

Bước 3a: Ghép nối hợp chất Vòng Ar^1 với hợp chất Vòng Ar^2 sau đó là sự đưa vào của R^1:



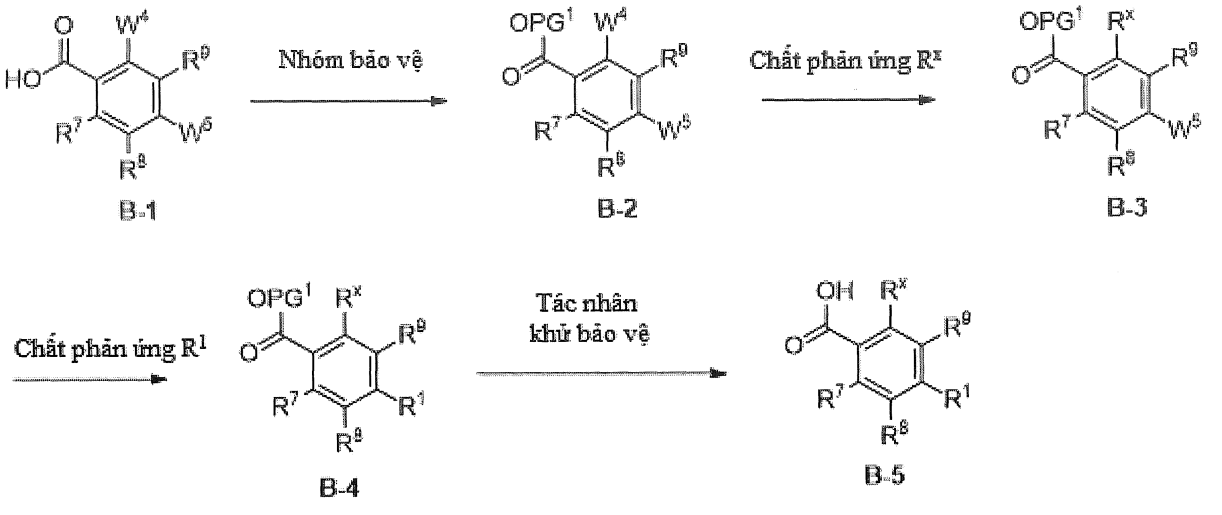
Trong Bước 3a, hợp chất **A-4**, mà được thu lấy từ Bước 2a, có thể được cho phản ứng với tác nhân hoạt hóa chẳng hạn như axit clorua $(COCl)_2$ hoặc $SOCl_2$, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như tetrahydrofuran, metylen clorua, và dạng tương tự, để tạo thành dẫn xuất axit clorua, mà sau đó có thể phản ứng với hợp chất **A-2** để tạo thành hợp chất **A-5**. Theo cách khác, hợp chất **A-2** có thể được ghép nối trực tiếp với hợp chất **A-4**, mà được thu lấy từ Bước 2a, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua, và dạng tương tự, trong sự có mặt của chất phản ứng ghép nối, chẳng hạn như N, N'-diisopropylcarbodiimit, N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit, benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophotphat, *O*-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophotphat, carbonyl diimidazol, và polyphosphonic anhydrua. Nhà hóa học tổng hợp có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng các chất ghép nối khác có thể được sử dụng. Sự thao tác thêm của nhóm halogen W^3 bằng các phản ứng biến đổi chẳng hạn như, sự sulfoamit hóa được xúc tác bằng kim loại, sự sulfinat hóa, hoặc sự sulfonyl hóa, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như DMSO, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, và dạng tương tự, trong sự có mặt của chất xúc tác kim loại và chất phản ứng R^1,

chẳng hạn như (1) 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit, (2) 3-metyloxetan-3-amin, (3) tert-butyl 3-mercaptoazetidin-1-carboxylat, (4) etyl 2-sulfamoylpropanoat, (5) 2-hydroxypropan-1-sulfonamit, (6) 2-hydroxyetan-1-sulfonamit, (7) etyl iodoaxetat, (8) 2-mercaptopropan-1-ol, (9) 2-mercapto-2-metylpropan-1-ol, (10) 2-aminoethan-1-ol, hoặc (11) xyclopropanthiol có thể được sử dụng để tạo thành Hợp chất (I). Nhà hóa học có trình độ trung bình trong lĩnh vực dễ dàng hiểu được rằng phản ứng ghép nối chẳng hạn như được thể hiện trong Bước 3a có thể được thể hiện trong các điều kiện đã biết khác nhau.

Sơ đồ B

Bước 1a hoặc 1b: Điều chế hợp chất Vòng Ar^1: xem Sơ đồ A ở trên

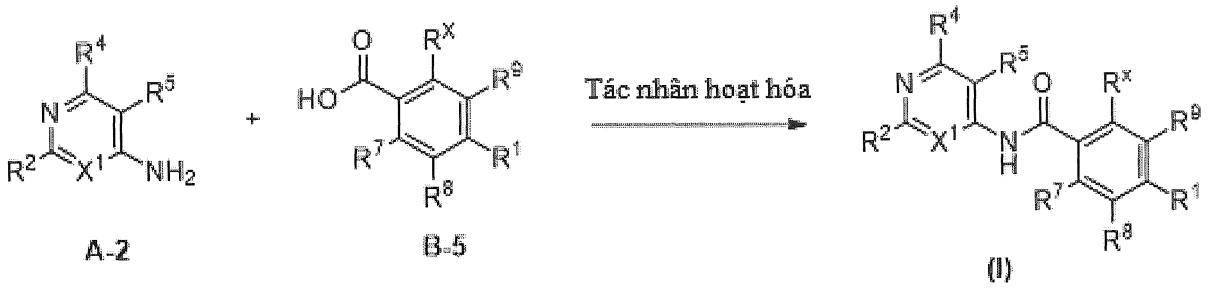
Bước 2b: Điều chế hợp chất Vòng Ar^2:



Sơ đồ B cung cấp phương pháp thay thế cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Sau Bước 1a hoặc Bước 1b như được mô tả trong Sơ đồ A, nhóm R^1 theo cách khác có thể được đưa vào trong Vòng Ar^2 trong Bước 2b chứ không phải là trong Bước 3a như trong Sơ đồ A. Theo Bước 2b, hợp chất **B-1**, trong đó mỗi trong số W^4 và W^5 độc lập là halogen, ví dụ như flo, clo, brom, hoặc iot, có thể được cho phản ứng với nhóm bảo vệ axit carboxylic thích hợp (chất phản ứng PG_1), chẳng hạn như metyl iodua trong sự có mặt của bazơ chẳng hạn như kali cacbonat, để tạo thành metyl este, hoặc nhóm bảo vệ thích hợp khác để tạo thành este khác chẳng hạn như benzyl este, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như NMP, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua và dạng tương tự, để tạo thành hợp chất **B-2**, trong đó mỗi trong số W^4 và W^5 như được định nghĩa trong hợp chất **B-1**. Sau đó hợp

chất **B-2** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng R^x, chẳng hạn như 6-azaspiro[2.5]octan, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như NMP, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua, DMSO, và dạng tương tự, để tạo thành hợp chất **B-3**, trong đó W^5 như được định nghĩa trong hợp chất **B-1**. Sau đó hợp chất **B-3** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng R^1 bằng phản ứng biến đổi chẳng hạn như, sự sulfoamit hóa được xúc tác bằng kim loại, sự sulfinat hóa, hoặc sự sulfonyl hóa, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như DMSO, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, và dạng tương tự, trong sự có mặt của chất xúc tác kim loại, chẳng hạn như đồng iodua, $Pd_2(dba)_3$ để tạo thành hợp chất **B-4**, mà sau đó có thể được phản ứng thêm với tác nhân khử bảo vệ axit carboxylic thích hợp để tạo thành hợp chất **B-5**. Nhóm bảo vệ và tác nhân khử bảo vệ axit carboxylic thích hợp là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, ví dụ như, như được thảo luận trong Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

Bước 3b: Ghép nối hợp chất Vòng Ar^1 vào hợp chất Vòng Ar^2:

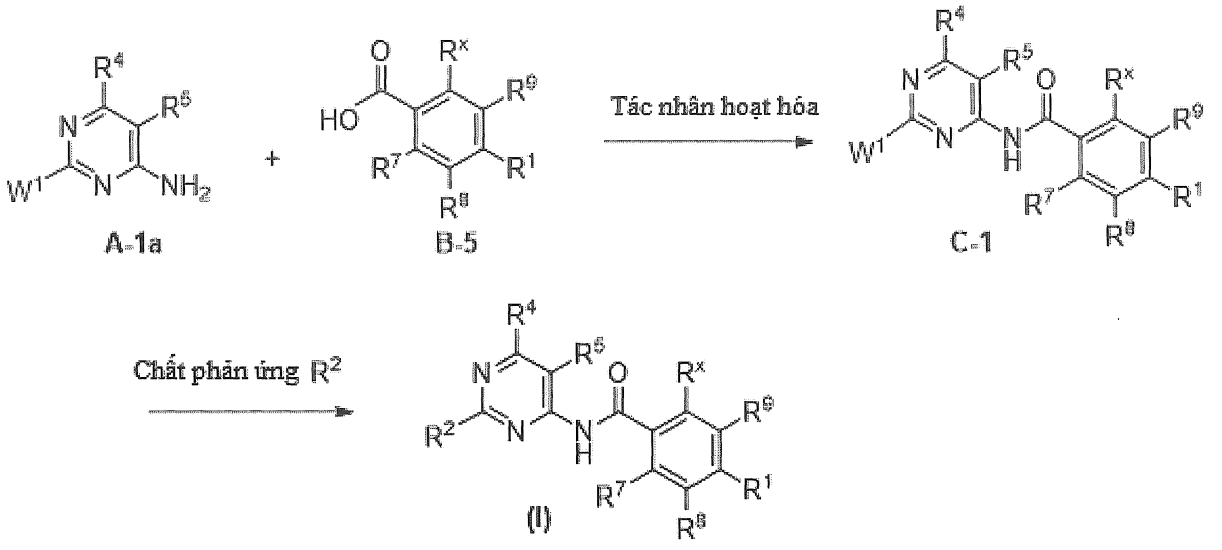


Bước 3b tương tự với phản ứng ghép nối như được mô tả ở trên trong Bước 3a.

Sơ đồ C

Sơ đồ C cung cấp phương pháp thay thế khác nữa cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Theo Sơ đồ C, Bước 1a có thể được thể hiện như được mô tả trong Sơ đồ A, tiếp đó là Bước 2b như được mô tả trong Sơ đồ B.

Bước 3c: Ghép nối hợp chất Vòng Ar^1 vào hợp chất Vòng Ar^2:

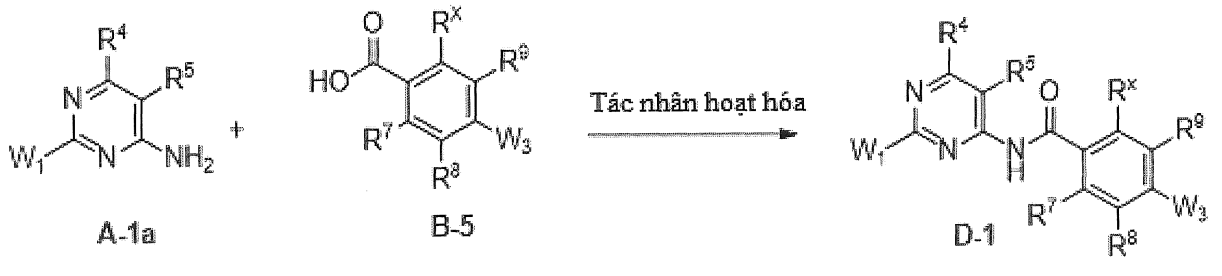


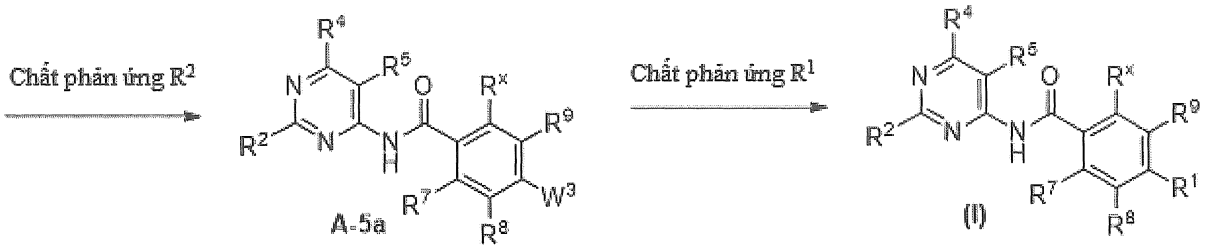
Trong Bước 3c, hợp chất **A-1a**, mà là hợp chất **A-1** của Sơ đồ A, trong đó X^1 là N và W^1 là halogen, ví dụ như flo hoặc clo, có thể được phản ứng với hợp chất **B-5** thu được từ Bước 2b của Sơ đồ B, trong sự có mặt của tác nhân hoạt hóa trong điều kiện tương tự với Bước 3a và 3b ở trên, để tạo thành hợp chất **C-1**, trong đó W^1 như được định nghĩa trong hợp chất **A-1a**, mà sau đó có thể được cho phản ứng với tác nhân chứa nhóm R^2, chẳng hạn như (1) (*R*)-2-metylmorpholin, (2) 4,4-diflopiperidin hydroclorua, (3) 3,3-difloazetidin hydroclorua, hoặc (4) 3,3,3-triflopropan-1-ol, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như diisopropyletyl amin, kali cacbonat, hoặc natri hydrua, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như NMP, dioxan, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua, và dạng tương tự, để tạo thành hợp chất có công thức **(I)**.

Sơ đồ D

Sơ đồ D cung cấp phương pháp thay thế khác nữa cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Theo Sơ đồ D, Bước 1a hoặc 1b có thể được thể hiện như được mô tả trong Sơ đồ A, tiếp đó là Bước 2b như được mô tả trong Sơ đồ B.

Bước 3d: Ghép nối hợp chất Vòng Ar^1 vào hợp chất Vòng Ar^2:



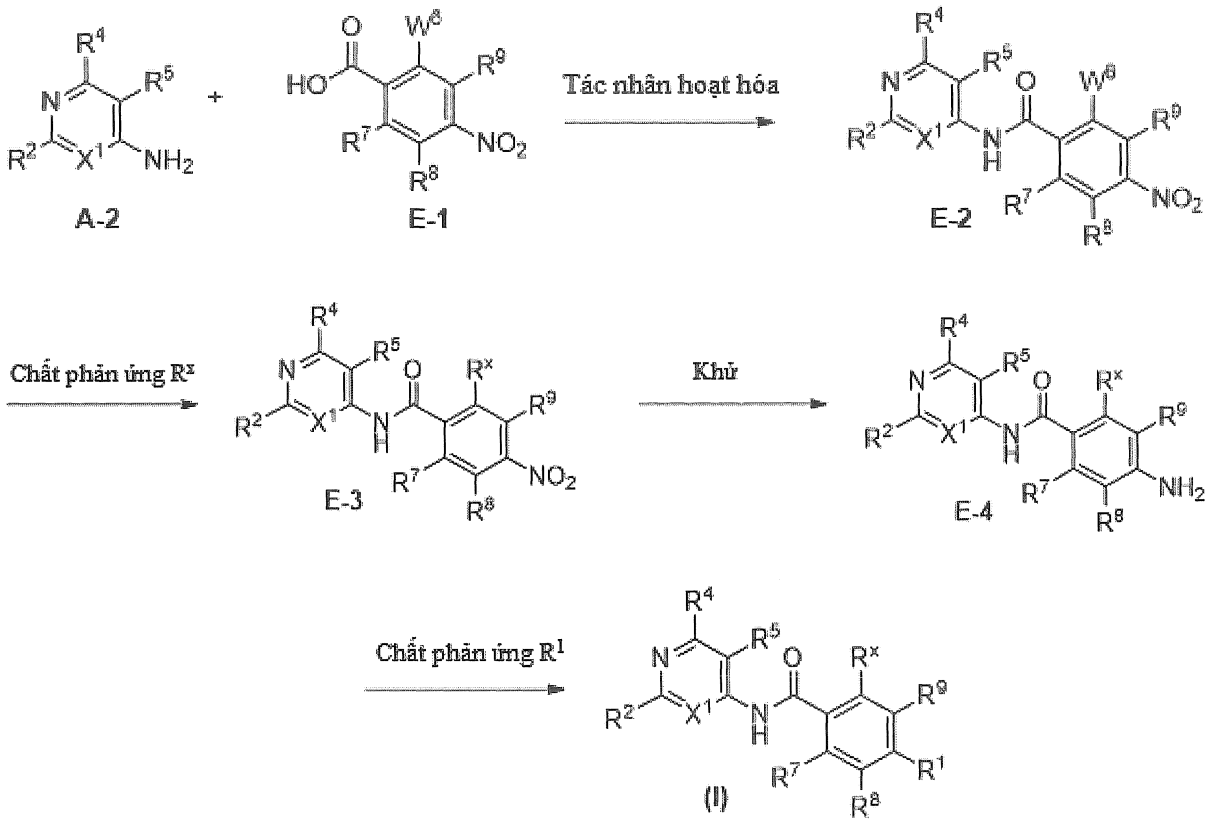


Trong Bước 3d, hợp chất **A-1a**, mà là hợp chất **A-1** của Sơ đồ A, trong đó X^1 là N và W^1 là halogen, ví dụ như flo hoặc clo, có thể được phản ứng với hợp chất **B-5** thu được từ Bước 2a của Sơ đồ A, trong sự có mặt của tác nhân hoạt hóa trong điều kiện tương tự với Bước 3a và 3b ở trên, để tạo thành hợp chất **D-1**, trong đó W^1 như được định nghĩa trong hợp chất **A-1a** và W^3 như được định nghĩa trong hợp chất **B-5**, mà sau đó có thể được cho phản ứng với tác nhân chứa nhóm R^2, chẳng hạn như (1) (*R*)-2-metylmorpholin, (2) 4,4-diflopiperidin hydroclorua, (3) 3,3-difloazetidin hydroclorua, hoặc (4) 3,3,3-triflopropan-1-ol, tùy ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như diisopropyletyl amin, kali cacbonat, hoặc natri hydrua, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như NMP, dioxan, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, metylen clorua, và dạng tương tự, để tạo thành hợp chất **A-5a**, mà là hợp chất **A-5**, trong đó X^1 là N và W^3 như được định nghĩa trong hợp chất **B-5**, mà sau đó có thể được cho phản ứng với tác nhân chứa nhóm R^1 bằng phản ứng biến đổi chẳng hạn như, sự sulfoamit hóa được xúc tác bằng kim loại, sự sulfinat hóa, hoặc sự sulfonyl hóa, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như DMSO, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, và dạng tương tự, trong sự có mặt của chất xúc tác kim loại, để tạo thành hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ E

Sơ đồ E cung cấp phương pháp thay thế khác nữa cho sự tạo thành của hợp chất có Công thức (I) như bộc lộ trong bản mô tả này. Theo Sơ đồ E, Bước 1a hoặc 1b có thể được thể hiện như được mô tả trong Sơ đồ A để điều chế hợp chất **A-2**. Hợp chất **E-1**, trong đó W^6 là halogen, ví dụ như flo hoặc clo, mà bao gồm nhưng không bị giới hạn ở axit 2-flo-4-nitrobenzoic, axit 2,5-diflo-4-nitrobenzoic, hoặc axit 2,6-diflo-4-nitrobenzoic, có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Bước 3e: Ghép nối hợp chất Vòng Ar^1 vào hợp chất Vòng Ar^2



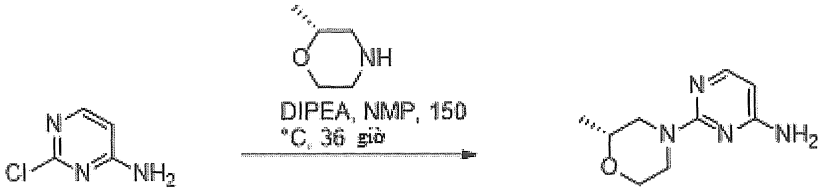
Trong Bước 3e, hợp chất **A-2** có thể được phản ứng với hợp chất **E-1**, sự có mặt của sự hoạt hóa chất phản ứng trong điều kiện tương tự với Bước 3a và 3b ở trên, để tạo thành hợp chất **E-2**, mà sau đó có thể được cho phản ứng với chất phản ứng R^x theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2a để tạo thành hợp chất **E-3**. Sau đó nhóm nitro trên hợp chất **E-4** có thể được chuyển hóa thành nhóm amino bằng cách phản ứng với tác nhân khử, mà bao gồm nhưng không bị giới hạn ở paladi trên cacbon và khí hydro, để tạo thành hợp chất **E-4**, mà sau đó có thể được cho phản ứng với chất phản ứng R^1, chẳng hạn như (1) 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit, (2) 3-metyloxetan-3-amin, (3) tert-butyl 3-mercaptoazetidin-1-carboxylat, (4) etyl 2-sulfamoylpropanoat, (5) 2-hydroxypropan-1-sulfonamit, (6) 2-hydroxyetan-1-sulfonamit, (7) etyl iodoaxetat, (8) 2-mercaptopropan-1-ol, (9) 2-mercapto-2-metylpropan-1-ol, (10) 2-aminoethan-1-ol, hoặc (11) xyclopropanthiol, bằng phản ứng biến đổi chẳng hạn như, sự sulfoamit hóa được xúc tác bằng kim loại, sự sulfinat hóa, hoặc sự sulfonyl hóa, trong dung môi hữu cơ thích hợp chẳng hạn như DMSO, axetonitril, tetrahydrofuran, DMF, và dạng tương tự, trong sự có mặt của chất xúc tác kim loại, để tạo thành hợp chất (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế các hợp chất trung gian tổng hợp

Các hợp chất trung gian vòng Ar^1:

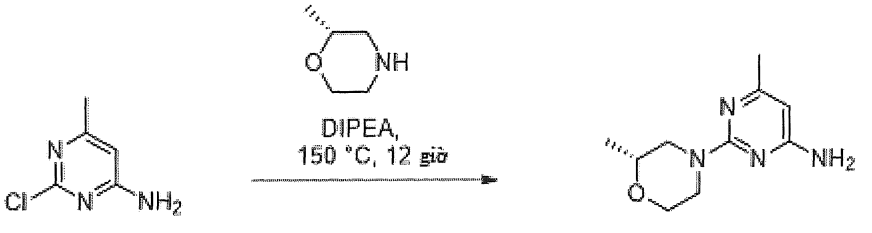
Hợp chất trung gian 1: (*R*)-2-(2-Metylmorpholino)pyrimidin-4-amin



Hợp chất trung gian 1

Hỗn hợp của 2-clopyrimidin-4-amin (60,0 g, 463 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), (*R*)-2-metylmorpholin (65,6 g, 648 mmol, Wuxi Apptec) và DIPEA (243 ml, 1389 mmol) trong NMP (600 ml) được lấy trong nồi hấp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 36 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng nước (1 l) và chiết bằng etyl axetat (3 x 500 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối (500 ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được nguyên liệu thô dưới dạng dầu màu nâu vàng. Hấp thụ nguyên liệu thô trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (60-120 mesh), rửa giải với gradien của etyl axetat từ 50% đến 100% trong hexan để thu được chất rắn màu vàng. Nghiền nhỏ thêm chất rắn này với hexan (300 ml), lọc và làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,26 – 4,49 (m, 2H), 3,83 (ddd, J = 11,4, 3,6, 1,4 Hz, 1H), 3,31 – 3,50 (m, 2H), 2,78 (ddd, J = 13,2, 11,8, 3,5 Hz, 1H), 2,42 – 2,48 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H). *m/z* (ESI): 195,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 2: (*R*)-6-Metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-amin

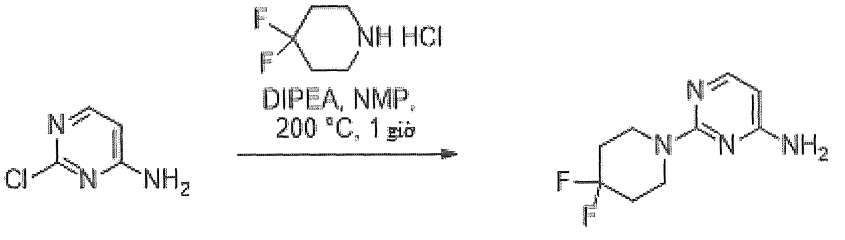


Hợp chất trung gian 2

Hỗn hợp của 2-clo-6-metylpyrimidin-4-amin (30,0 g, 209 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), (*R*)-2-metylmorpholin (40,3 g, 293 mmol, Wuxi Apptec, Trung Quốc), và DIPEA (109 ml, 627 mmol) được lấy trong nồi hấp (600 ml) và được gia nhiệt ở

nhiệt độ 150°C trong thời gian 12 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (500 ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 1500 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối (500 ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột trên silicagel (60-120 mesh) bằng cách sử dụng etyl axetat 50% trong hexan làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,0 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,28 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 3,83 (ddd, J = 11,4, 3,5, 1,3 Hz, 1H), 3,42 (ddt, J = 14,4, 9,7, 2,8 Hz, 2H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 13,0, 10,3 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H). *m/z* (ESI): 209,2 $(M+H)^+$.

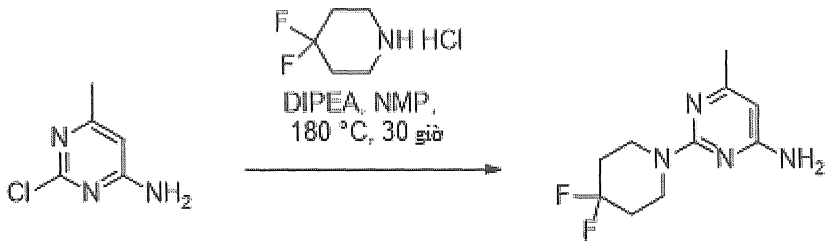
Hợp chất trung gian 3: 2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-amin



Hợp chất trung gian 3

Nạp liên tục vào bình phản ứng vi sóng bằng thủy tinh với 2-clo-4-aminopyrimidin (1,0 g, 7,7 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), 4,4-diflopiperidin hydroclorua (1,82 g, 11,58 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) và DIPEA (4,04 ml, 23,2 mmol) trong NMP (12 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng và gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (50 ml), chiết bằng etyl axetat (30 x 2 ml). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (30 x ml), làm khô trên Na_2SO_4, cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô dưới dạng chất lỏng dính màu hơi nâu. Hấp thụ nguyên liệu thô trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký nhanh thông qua cột silicagel đã đóng gói sẵn Redi-Sep (40 g), rửa giải bằng etyl axetat từ 0 % đến 100 % trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (6,02 g, 91 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,46 (br s, 2H), 5,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,85-1,90 (m, 4H). *m/z* (ESI): 215,2 $(M+H)^+$.

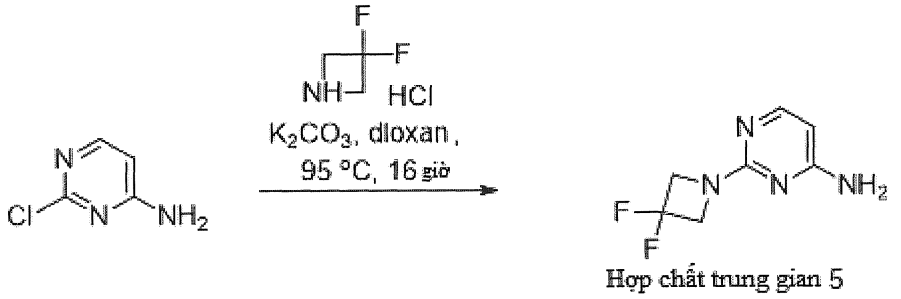
Hợp chất trung gian 4: 2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin



Hợp chất trung gian 4

Hỗn hợp của 2-clo-6-metylpyrimidin-4-amin (46 g, 320 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), 4,4-diflopiperidin hydroclorua (76 g, 481 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) và DIPEA (166 ml, 961 mmol) trong NMP (460 ml, 10,00 ml/g) được lấy trong nồi hấp (1 l) và được gia nhiệt ở nhiệt độ 180°C trong thời gian 30 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng nước (500 ml), chiết bằng etyl axetat (2 x 1000 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (500 ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm. Hấp thụ nguyên liệu thô trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (60-120 mesh), rửa giải bằng etyl axetat từ 50% đến 100% trong hexan làm chất rửa giải để thu được sản phẩm. Hòa tan lại nó trong etyl axetat (500 ml), rửa bằng nước (2 x 500 ml). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù lại chất rắn màu vàng một lần nữa trong hexan (400 ml) và khuấy trong thời gian 30 phút. Lọc bột nhão, rửa bằng hexan (100 ml), làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (58 g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,33 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 3,80 – 3,78 (dd, J = 6,8, 4,7 Hz, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (tt, J = 14,2, 5,7 Hz, 4H). *m/z* (ESI): 229,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 5: 2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)pyrimidin-4-amin

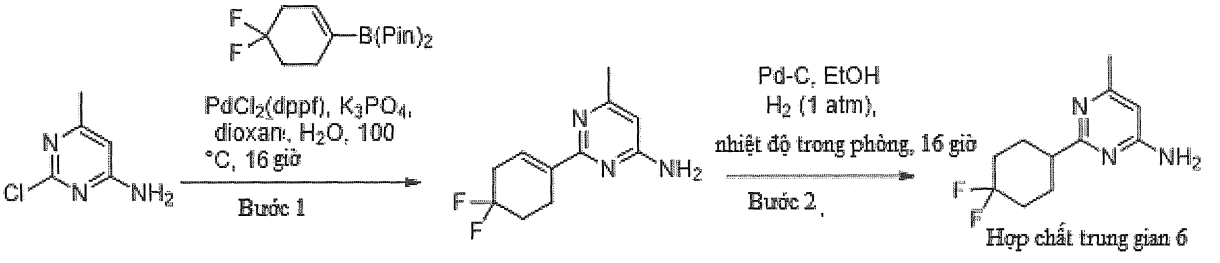


Hợp chất trung gian 5

Gia nhiệt hỗn hợp của 2-clo-4-aminopyrimidin (5,0 g, 38,6 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA), 3,3-difloazetidin hydroclorua (7,50 g, 57,9 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) và kali cacbonat (5,33 g, 38,6 mmol) trong dioxan (25 ml) ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong

phòng và lọc huyền phù. Hấp thụ nguyên liệu thô trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký nhanh thông qua cột silicagel đã đóng gói sẵn Redi-Sep (40 g), rửa giải bằng MeOH 10 % trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (6,1 g, 85 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,29-8,66 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,26 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 12,23 Hz, 4H). *m/z* (ESI): 187,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 6: 2-(4,4-Difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-amin

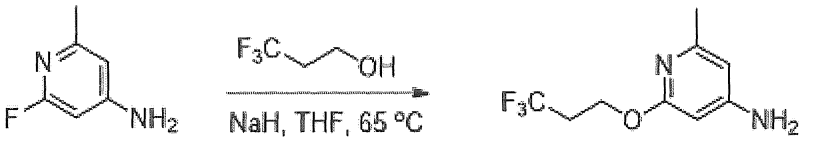


Bước 1: Bổ sung 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (119 g, 488 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) và kali photphat tribazơ (310 g, 1463 mmol) vào dung dịch của 2-clo-6-metylpyrimidin-4-amin (70,0 g, 488 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) trong 1,4-dioxan (560 ml) và nước (210 ml). Khử khí hỗn hợp phản ứng và sục bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (39,8 g, 48,8 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp không đồng nhất tối màu thông qua tầng CELITE® và rửa bánh lọc bằng etyl axetat (2 x 1000 ml). Rửa dịch lọc bằng dung dịch NaOH 1N (300 ml), tiếp đó là nước (500 ml). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn thô trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (60-120 mesh), rửa giải với gradien của etyl axetat từ 50% đến 60% trong hexan, để thu được 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin (70 g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,85 (br s, 1H), 6,59 (br s, 2H), 6,13 (s, 1H), 2,62 – 2,80 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,04 – 2,17 (m, 2H). *m/z* (ESI): 226,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Bổ sung Pd 10% trên cacbon (33,1 g, 155 mmol) vào dung dịch của 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin (70,0 g, 311 mmol) trong EtOH (700 ml) dưới nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất hydro (1 atm) trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua tầng CELITE® và rửa bằng hỗn hợp của etyl axetat và etanol (1:1, 500 ml). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (60-120 mesh) bằng cách sử

dụng etyl axetat 50% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (58,5 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,61 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 2,56 – 2,67 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,72 – 2,10 (m, 8H). *m/z* (ESI): 228,1 $(M+H)^+$.

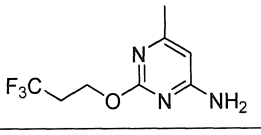
Hợp chất trung gian 7: 2-Metyl-6-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-amin



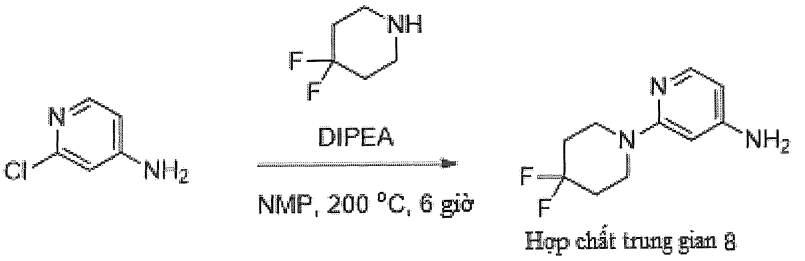
Hợp chất trung gian 7

Bổ sung natri hydrua (60% theo khối lượng trong dầu khoáng, 0,79 g, 19,82 mmol) vào dung dịch của 3,3,3-triflopropan-1-ol (1,99 g, 17,44 mmol, Combi-Blocks) trong 30 ml THF ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút sau đó xử lý bằng 2-flo-6-metylpyridin-4-amin (1,00 g, 7,93 mmol, AstaTech Inc). Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 65 °C trong bể dầu trong thời gian 5 giờ. Làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng nước (10 ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Làm khô dung dịch hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được nguyên liệu thô dưới dạng dầu màu vàng. Hấp thụ nguyên liệu thô trên nút silicagel và tinh chế trên cột silicagel (EtOAc từ 15% đến 30% trong heptan) để thu được 2-metyl-6-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-amin (0,47 g, 2,13 mmol, hiệu suất 27%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. *m/z* (ESI): 221,1 $(M+H)^+$.

Bảng 1: Hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình tương tự đối với Hợp chất trung gian 7:

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
7-1		6-Metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-amin	222,0

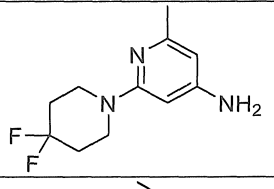
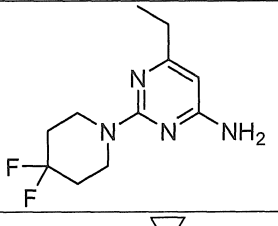
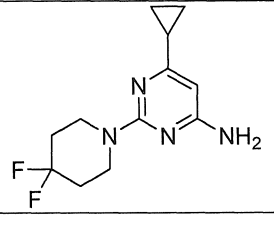
Hợp chất trung gian 8: 2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-amin



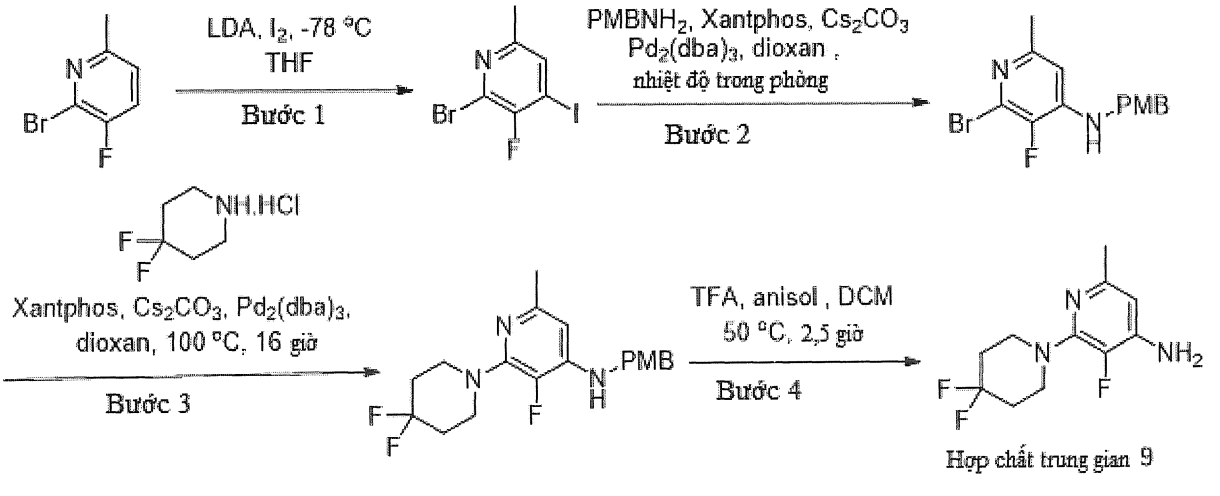
Hợp chất trung gian 8

Gia nhiệt hỗn hợp của 2-clopyridin-4-amin (2,00 g, 15,56 mmol, Combi Blocks), DIPEA (6,03 g, 46,70 mmol, Sigma-Aldrich) và 4,4-diflopiperidin (2,45 g, 20,22 mmol, Enamin) trong NMP (6 ml) trong vi sóng ở nhiệt độ 200°C trong thời gian 6 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (20 ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Cô các dịch chiết hữu cơ. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (EtOAc từ 20% đến 70% trong heptan) để tạo ra 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-amin (2,91 g, 13,65 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 214,1.

Bảng 2: Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình tương tự như được mô tả đối với Hợp chất trung gian 8

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
8-1		2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyridin-4-amin	228,2
8-2		2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-etylpyrimidin-4-amin	243,1
8-3		6-Xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-amin	255,1

Hợp chất trung gian 9: 2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-3-flo-6-metylpyridin-4-amin



Bước 1: Bổ sung *n*-butyllithi (dung dịch 2M trong hexan, 20,52 ml, 41,0 mmol) từng giọt vào dung dịch của diisopropylamin (5,85 ml, 41,0 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ -60°C. Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng lên 0°C và khuấy tại cùng nhiệt độ trong thời gian 45 phút. Trong bình thót cổ đáy tròn khác, bổ sung dung dịch LDA đã được điều chế ở trên từng giọt vào dung dịch của 2-bromo-3-flo-6-metylpyridin (3,9 g, 20,52 mmol) trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được phản ứng trong thời gian 45 phút tại cùng nhiệt độ và sau đó bổ sung từng giọt iot (10,42 g, 41,0 mmol) trong THF (40 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt nó bằng dung dịch bão hòa của amoni clorua và chiết trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri thiosulfat, nước, và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được 2-bromo-3-flo-4-iodo-6-metylpyridin (6 g, 18,99 mmol, hiệu suất 93 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. Dùng sản phẩm này cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 7,53 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H). *m/z* (ESI): 315,8, 317,8 $(M+H)^+$.

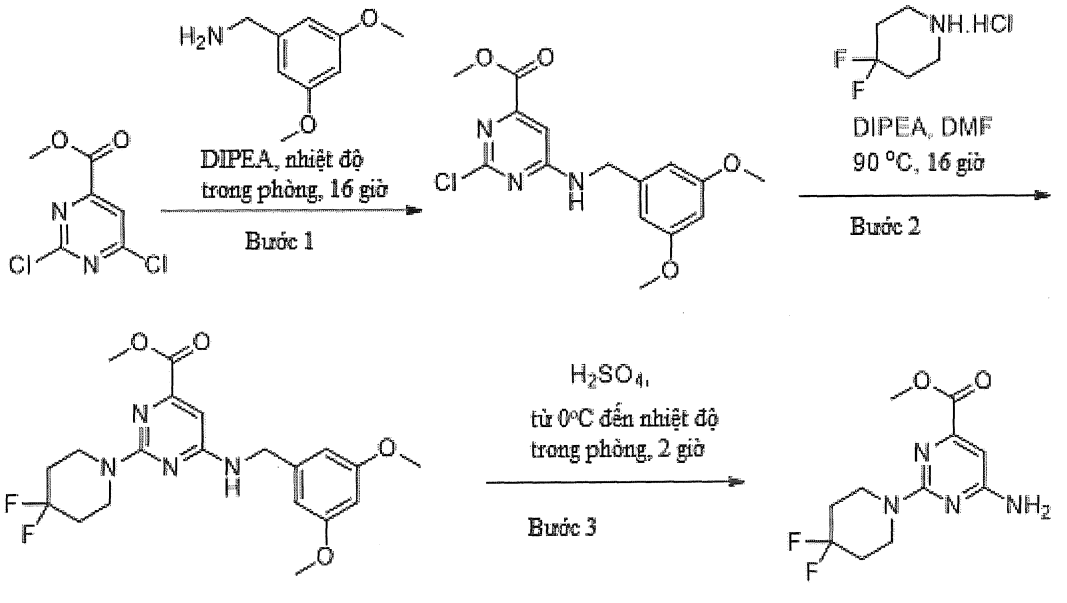
Bước 2: Khuấy hỗn hợp của 2-bromo-3-flo-4-iodo-6-metylpyridin (1,5 g, 4,75 mmol), (4-metoxyphenyl)methanamin (0,782 g, 5,70 mmol), xesi cacbonat (4,64 g, 14,24 mmol), Xantphos (0,549 g, 0,950 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,065 g, 0,071 mmol) trong 1,4-dioxan (30 ml) ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua nút CELITE® và hòa tan dịch lọc bằng EtOAc. Rửa dung dịch thu được bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế chất cô đặc bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của etyl axetat 0 - 18 % trong ete dầu mỏ để thu được 2-bromo-3-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyridin-4-amin (0,7 g, 2,15 mmol, hiệu suất 45 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,38 (s, 1 H), 7,21 – 7,31 (m, 2 H), 6,84 – 6,95 (m, 2 H), 6,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H). *m/z* (ESI): 325,0, 327,0 $(M+H)^+$.

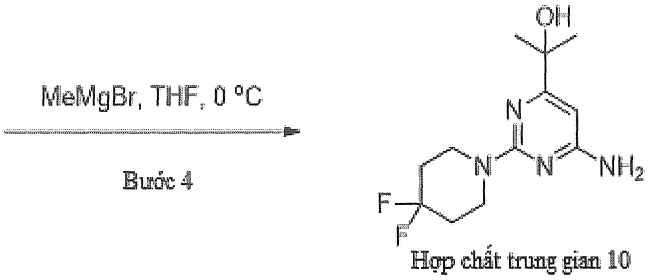
Bước 3: Khuấy hỗn hợp của 2-bromo-3-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyridin-4-amin (0,7 g, 2,153 mmol), 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,407 g, 2,58 mmol), xesi cacbonat (2,81 g, 8,61 mmol), Xantphos (0,249 g, 0,431 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,030 g, 0,032 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) trong ống đã bịt kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua nút CELITE® và hòa tan dịch lọc bằng EtOAc. Rửa dung dịch thu được bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và

cô. Tinh chế chất cô đặc bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của etyl axetat 0 - 6 % trong ete dầu mỏ để thu được 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyridin-4-amin (0,67 g, 1,83 mmol, hiệu suất 85 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,19 – 7,29 (m, 2 H), 6,83 – 6,93 (m, 2 H), 6,75 (m, 1H), 6,13 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,26 (d, J =6 .3 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,40 (d, J = 11,5 Hz, 4 H), 1,92 – 2,14 (m, 7 H). *m/z* (ESI): 366,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: Bổ sung anisol (0,179 ml, 1,642 mmol) và TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) vào dung dịch của 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-flo-*N*-(4-metoxybenzyl)-6-metylpyridin-4-amin (0,3 g, 0,821 mmol) trong diclometan (3 ml) ở nhiệt độ môi trường và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và điều chỉnh độ pH đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat 10 % trước khi chiết nó bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế chất cô đặc bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của etyl axetat 20 % trong ete dầu mỏ để thu được 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-flo-6-metylpyridin-4-amin (0,17 g, 0,69 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,15 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,02 (tt, J = 14,2, 5,6 Hz, 4 H). *m/z* (ESI): 246,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 10: 2-(6-Amino-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)propan-2-ol





Hợp chất trung gian 10

Bước 1: Bổ sung (3,5-dimetoxyphenyl)methanamin (19,39 g, 116 mmol) và DIPEA (33,7 ml, 193 mmol) vào dung dịch của metyl 2,6-diclopyrimidin-4-carboxylat (20,00 g, 97 mmol), trong tetrahydrofuran (200 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ trước khi dập tắt nó bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Nghiền nhỏ dịch cô đặc với DCM và hexan để thu được metyl 2-clo-6-((3,5-dimetoxybenzyl)amino)pyrimidin-4-carboxylat (19,5 g, 57,7 mmol, hiệu suất 59,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,52 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 14,5 Hz, 6 H), 3,75 (d, J = 5,8 Hz, 3 H). *m/z* (ESI): 338,1 $(M+H)^+$.

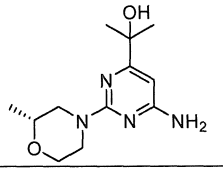
Bước 2: Khuấy dung dịch của metyl 2-clo-6-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyrimidin-4-carboxylat (3 g, 8,88 mmol), 4,4-diflopiperidin hydroclorua (2,10 g, 13,32 mmol) và DIPEA (3,44 g, 26,6 mmol) trong DMF (30 ml) trong ống đã bịt kín ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của etyl axetat từ 50% đến 60% trong ete dầu mỏ để tạo ra metyl 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyrimidin-4-carboxylat (2,6 g, 6,15 mmol, hiệu suất 69,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,47 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,33 (m, 4 H), 1,85 – 2,00 (m, 4 H).

Bước 3: Bổ sung từng giọt axit sulfuric (0,126 ml, 2,37 mmol) vào dung dịch của metyl 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-((2,4-dimetoxybenzyl)amino)pyrimidin-4-carboxylat (1 g, 2,367 mmol) trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó để cho hỗn

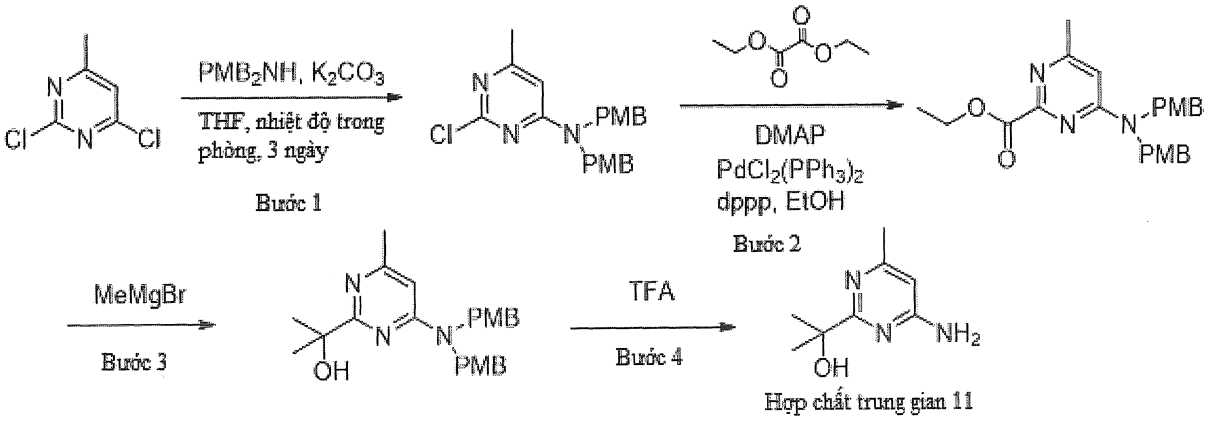
hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và theo dõi tiến trình của phản ứng bằng TLC. Khi tiêu thụ hết nguyên liệu bắt đầu, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và điều chỉnh độ pH đến 9 bằng bằng cách sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ 10%. Sau đó, chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra metyl 6-amino-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-carboxylat (0,45 g, 1,653 mmol, hiệu suất 69,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,90 (br s, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 3,85 – 3,83 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 1,99-1,35 (m, 4 H). *m/z* (ESI): 273,1 $(M+H)^+$.

Bước 4: Bổ sung metyl magie bromua (2,0 M dietyl ete) (2,07 ml, 4,13 mmol) vào dung dịch của metyl 6-amino-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-carboxylat (0,45 g, 1,653 mmol) trong tetrahydrofuran (5 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Khi tiêu thụ hết nguyên liệu bắt đầu, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế chất cô đặc bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của etyl axetat 0% - 90% trong ete dầu mỏ để tạo ra 2-(6-amino-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)propan-2-ol (0,35 g, 1,28 mmol, hiệu suất 78 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. *m/z* (ESI): 273,1 $(M+H)^+$.

Bảng 3: Hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình tương tự như được mô tả đối với hợp chất trung gian 10

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
10-1		(*R*)-2-(6-Amino-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)propan-2-ol	252,2

Hợp chất trung gian 11: 2-(4-Amino-6-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol



Bước 1: Khuấy hỗn hợp của 2,4-diclo-6-metylpyrimidin (3,0 g, 18,40 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ), bis(4-metoxybenzyl)-amin (7,10 g, 27,6 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, Mỹ), và kali cacbonat (7,63 g, 55,2 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ) trong tetrahydrofuran (100 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng nước (50 ml) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 100 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn (silicagel, EtOAc/heptan 0%-100%) tạo ra 2-clo-N,N-bis(4-metoxybenzyl)-6-metylpyrimidin-4-amin (3,11 g, 8,10 mmol, hiệu suất 44,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ ppm 7,16 (br d, J=6,2 Hz, 4H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 4H), 6,60 (s, 1H), 4,39-4,84 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 2,20 (s, 3H). m/z (ESI): 384,2 (M+H)+.

Bước 2: Đưa hỗn hợp của 2-clo-*N,N*-bis(4-metoxybenzyl)-6-metylpyrimidin-4-amin (1,0 g, 2,61 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (64,5 mg, 0,156 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ), dietyl oxalat (0,529 ml, 3,91 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ), trans-diclobis(triphenyl-phosphin)paladi (ii) (54,9 mg, 0,078 mmol, Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, Mỹ), và 4-(dimetylamino) pyridin (477 mg, 3,91 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ) trong etanol (0,5 ml) vào điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 20 phút. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng nước (50 ml) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO4 và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn (silicagel, EtOAc/heptan 0%-100%) tạo ra etyl 4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-6-metylpyrimidin-2-carboxylat (274 mg, 0,650 mmol, hiệu suất 24,95 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (Metanol-d4) δ ppm 7,29 (br s, 4H), 6,97 (d, *J*=8,5 Hz, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,78-4,93 (m, 4H), 4,54 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,53 (t, *J*=7,0 Hz, 3H). m/z (ESI): 422,1 (M+H)+.

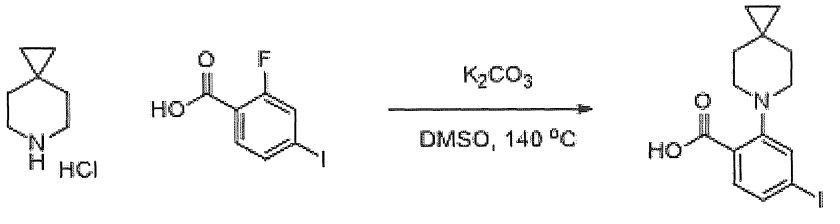
Bước 3: Bổ sung metylmagie bromua, 3,4M trong 2-metyltetrahydrofuran (0,829 ml, 2,82 mmol, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ) từng giọt vào dung dịch của etyl 4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-6-metylpyrimidin-2-carboxylat (396 mg, 0,940 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (7 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới N_2. Sau khi bổ sung, sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3,5 giờ. Sau đó, dập tắt hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa (10 ml) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn

(silicagel, EtOAc/heptan 0%-100%) tạo ra 2-(4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-6-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol (307 mg, 0,753 mmol, hiệu suất 80 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. m/z (ESI): 408,2 (M+H)+.

Bước 4: Đưa dung dịch của 2-(4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-6-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol (300 mg, 0,736 mmol) trong axit trifloaxetic (10 ml, Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ) vào điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Sau đó hòa tan chất thô trong DCM (10 ml) và sau đó dập tắt bằng Na2CO3 bão hòa (15 ml). Sau đó chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 50 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO4 và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn (silicagel, EtOAc: EtOH (3:1)/heptan 0%-100%) tạo ra 2-(4-amino-6-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol (123 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. m/z (ESI): 168,2 (M+H)+.

Điều chế các hợp chất trung gian vòng Ar^2:

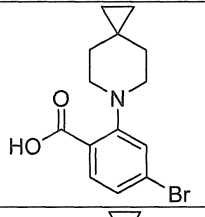
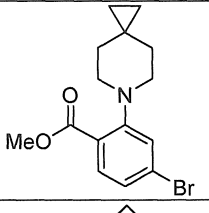
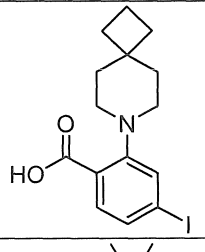
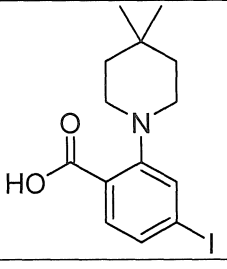
Hợp chất trung gian 12: Axit 4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic



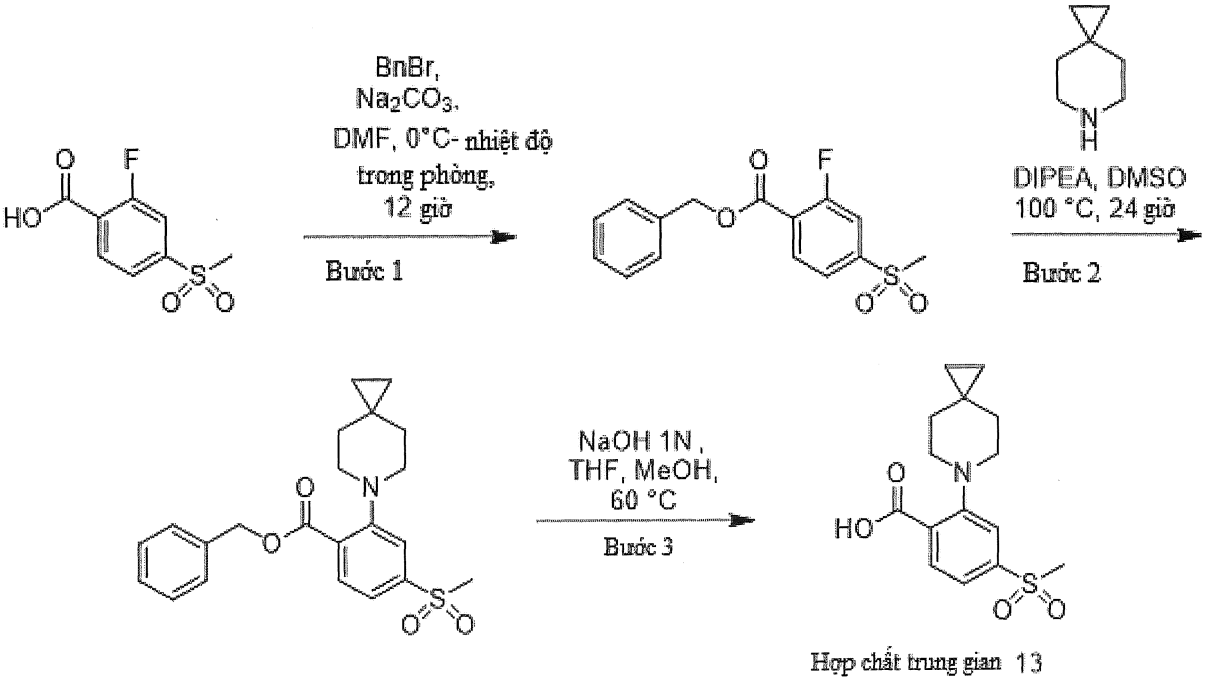
Hợp chất trung gian 12

Bổ sung 6-azaspiro[2.5]octan hydroclorua (216 g, 1,47 mol, Wuxi AppTec) vào dung dịch của axit 2-flo-4-iodobenzoic (300 g, 1,13 mol, Combi-Blocks, San Diego, CA) trong DMSO (2,10 l) ở nhiệt độ 20°C. Sau đó bổ sung K_2CO_3 (468 g, 3,38 mol) và khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 48 giờ dưới N_2. Rót từ từ dung dịch phản ứng vào nước đá (4,20 l), sau đó chiết bằng hexan (2,00 l x 3). Pha nước được tách ra và điều chỉnh về độ pH = 6 bằng HCl (2,00 mol/l, trong nước). Chất rắn được kết tủa ra và được thu gom. Rửa chất rắn bằng nước (700 ml x 3) và lọc. Rải chất rắn ẩm trên kính đồng hồ lớn và làm khô trong không khí ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 72 giờ. Thu được axit 4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (280 g, 777 mmol, hiệu suất 68,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. 400 MHz DMSO-d_6 δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 1,55 (br s, 4H), 0,41 (s, 4H).

Bảng 4: Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế theo quy trình tương tự đối với hợp chất trung gian 12:

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
12-1		Axit 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic	310,2/312,2
12-2		Metyl 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat	324,0/326,0
12-3		Axit 4-iodo-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)benzoic	372,0
12-4		Axit 2-(4,4-dimetylpiperidin-1-yl)-4-iodobenzoic	360,0

Hợp chất trung gian 13: 4-(Metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic

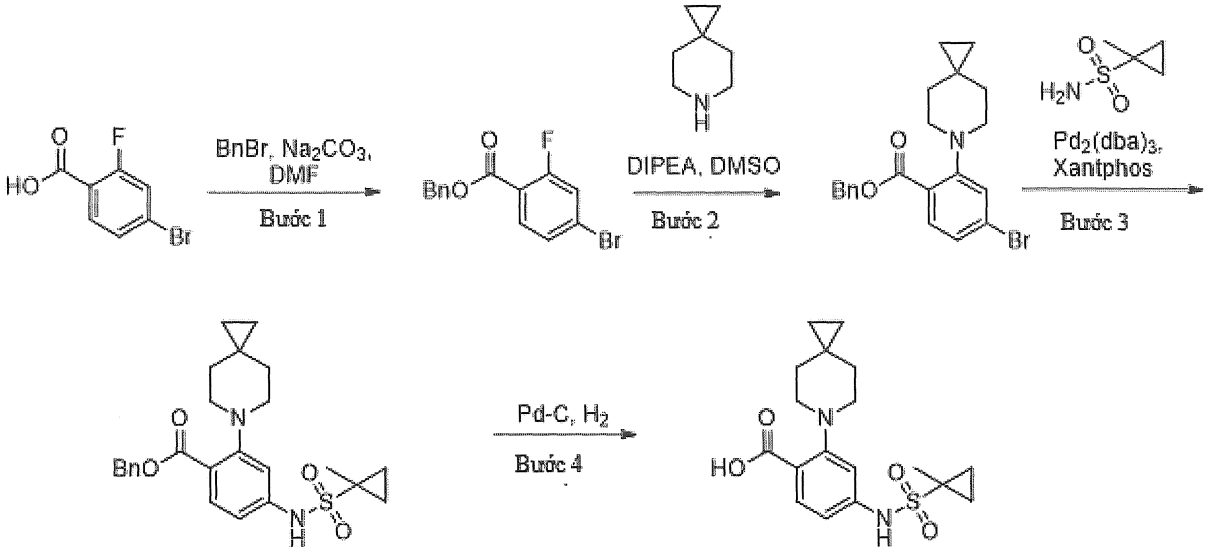


Bước 1: Bổ sung benzyl bromua (78,1 g, 454,0 mmol) và natri cacbonat (52,5 g, 495 mmol) vào dung dịch của axit 2-flo-4-(metylsulfonyl)benzoic (90,0 g, 412,1 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 l) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (1 l) và chiết bằng MTBE (3 x 1 l). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 l), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat từ 0 đến 30% trong hexan làm chất rửa giải để thu được benzyl 2-flo-4-(metylsulfonyl)benzoat (100 g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H), 7,98 – 7,86 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

Bước 2: Bổ sung DIPEA (57,6 g, 446 mmol) tiếp đó là 6-azaspiro[2.5]octan (29,8 g, 268 mmol) vào dung dịch của benzyl 2-flo-4-(metylsulfonyl)benzoat (55g, 178 mmol) trong dimetyl sulfoxit (550 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (1 l) và chiết bằng MTBE (3 x 1 l). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước muối (1 l), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (230-400 mesh) bằng cách sử dụng etyl axetat từ 0 đến 10% trong hexan làm chất rửa giải để thu được benzyl 4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (55 g, hiệu suất 77 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 4H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,05 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 1,36 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 0,30 (s, 4H). *m/z* (ESI): 400,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: Bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước 1N (407 ml, 407 mmol) vào dung dịch của benzyl 4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (65 g, 163 mmol) trong tetrahydrofuran (108 ml) và metanol (36 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ 60°C. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để loại bỏ THF và metanol. Axit hóa dung dịch trong nước thu được đến ộ pH ~2 bằng dung dịch HCl 1,5 N. Lọc chất rắn đã kết tủa, rửa bằng nước (200 ml) tiếp đó là hexan (200 ml), làm khô dưới chân không trong thời gian 12 giờ để thu được axit 4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (42 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16,13 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (b s, 4H), 1,55 (b s, 4H), 0,41 (s, 4H). *m/z* (ESI): 310,1 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 14: Axit 4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic



Hợp chất trung gian 14

Bước 1: Bổ sung natri cacbonat (31,5 g, 297 mmol) tiếp đó là benzyl bromua (43,0 g, 251 mmol) vào dung dịch của axit 4-bromo-2-flobenzoic (50,0 g, 228 mmol, F Chemicals, Trung Quốc) trong DMF (500 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (1000 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 2000 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong hexan làm chất rửa giải để thu được benzyl 4-bromo-2-flobenzoat (65 g, hiệu suất 92%) dưới dạng dầu nhớt không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 7,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 6,0, 1,5 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (q, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,38 (s, 2H). *m/z* (ESI): 310,2 $(MH)^+$.

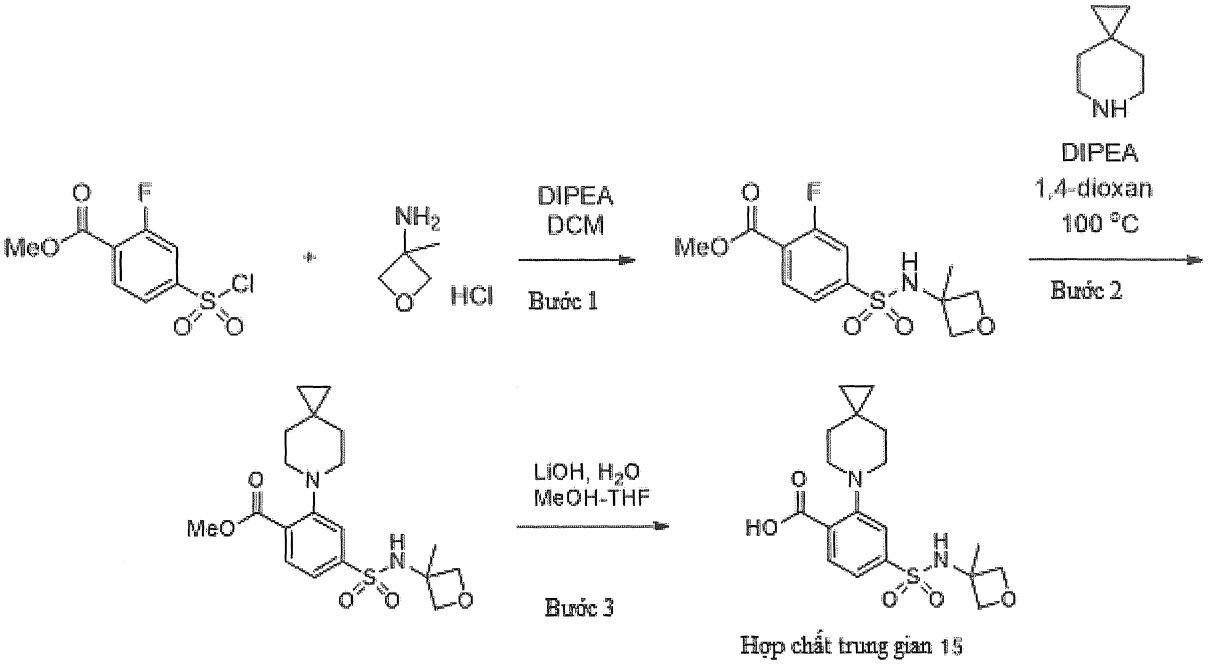
Bước 2: Bổ sung 6-azaspiro[2.5]octan (32,4, 291 mmol, Wuxi Appec) trong DMSO (200 ml) và DIPEA (30 g, 291 mmol) vào dung dịch của benzyl 4-bromo-2-flobenzoat (60,0 g, 194 mmol) trong DMSO (200 ml) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (2000 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 2000 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được benzyl 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (70 g, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) *δ* ppm 7,60

(dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,49 – 7,28 (m, 3H), 7,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,12 – 3,02 (m, 4H), 1,47 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 0,33 (d, J = 1,8 Hz, 4H). *m/z* (ESI): 398,1, 400,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: Bổ sung benzyl 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (9 g, 22,48 mmol), 1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (3,95 g, 29,2 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA) và K_2CO_3 (6,21 g, 45,0 mmol) trong 1,4-dioxan (90 ml) vào ống đã bịt kín dung tích 250 ml và khử khí phản ứng và sục bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Bổ sung Xantphos (1,301 g, 2,248 mmol) tiếp đó là $Pd_2(dba)_3$ (1,03 g, 1,12 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và đạy ống đã được bịt kín này và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (250 ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 150 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (100 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải với gradien của EtOAc từ 0% đến 15% trong hexan để thu được benzyl 4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (6,1 g, hiệu suất 59%) dưới dạng dầu màu da cam. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,06 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,31 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,92 (t, J = 4,96 Hz, 4H), 1,40 – 1,30 (m, 7H), 1,16 (dd, J = 6,4, 4,7 Hz, 2H), 0,81 (dd, J = 6,4, 4,7 Hz, 2H), 0,28 (s, 4H). *m/z* (ESI): 455,2 $(M+H)^+$.

Bước 4: Bổ sung Pd-C 10% (1,05 g, 50% khối lượng/khối lượng) vào dung dịch của benzyl 4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (2,1 g, 4,62 mmol) trong metanol (20 ml) và etyl axetat (10 ml) dưới khí quyển nitơ. Khử khí hỗn hợp phản ứng và stirring dưới áp suất hydro (1 atm, áp suất bong bóng) trong thời gian 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua tầng CELITE® và rửa bằng metanol (20 ml). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Nghiền nhỏ phần cặn với Et_2O (50 ml) để thu được axit 4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (1,2 g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,20 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 4H), 1,56 (s, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 0,42 (s, 4H). *m/z* (ESI): 363,2 $(M-H)^+$.

Hợp chất trung gian 15: Axit 4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic



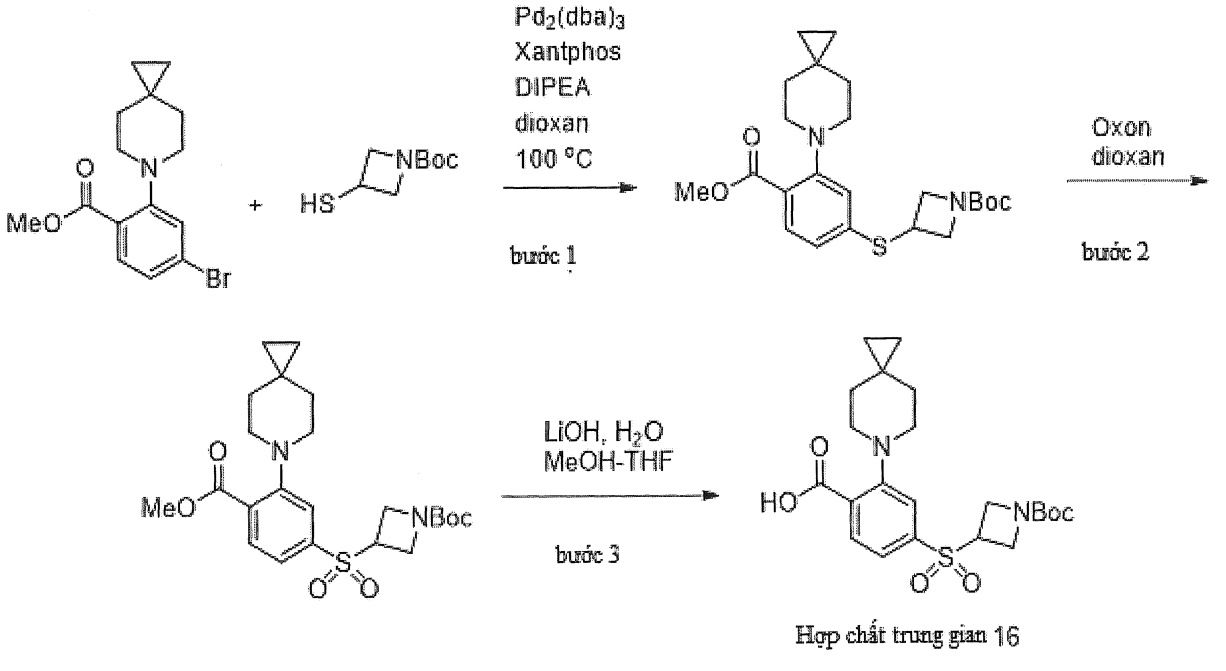
Bước 1: Bổ sung metyl 4-(closulfonyl)-2-flobenzoat (12,37 g, 49,0 mmol) vào dung dịch của 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (5,50 g, 44,5 mmol) và *N*, *N*-diisopropyletylamin (23,26 ml, 134 mmol) trong DCM (200 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng HCl 1,0 N (200 ml) và chiết bằng diclometan (150 ml x 2). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột Biotage SNAP 100 g rửa giải bằng 0-30% EtOAc-EtOH 3:1 trong heptan để thu được metyl 2-flo-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)benzoat (13,59 g, 44,8 mmol, hiệu suất 100 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,11 (t, J = 7,37 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Bước 2: Khuấy hỗn hợp của *N*, *N*-diisopropyletylamin (16,23 ml, 93 mmol), 6-azaspiro[2.5]octan (6,22 g, 55,9 mmol), và metyl 2-flo-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)benzoat (14,13 g, 46,6 mmol) trong 1,4-dioxan khan ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, dập tắt bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa các pha nữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô và làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách sử dụng cột Biotage SNAP 340 g rửa giải bằng EtOAc-EtOH 3:1 0-40% trong heptan để thu được metyl 4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat

(14,15 g, 35,9 mmol, hiệu suất 77 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,82, 8,04 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,97 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 6,49 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 4H), 1,44-1,50 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 0,35 (s, 4H).

Bước 3: Khuấy hỗn hợp của metyl 4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (14,15 g, 35,9 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (22,58 g, 538 mmol) trong THF-nước-MeOH (1:1:1, 300 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm để loại bỏ một phần dung môi hữu cơ. Axit hóa dung dịch bằng HCl 2N để đạt độ pH < 3. Lọc chất rắn đã kết tủa và làm khô trong không khí để thu được axit 4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (9,94 g, 26,1 mmol, hiệu suất 72,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,04 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,30 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=1,69, 8,17 Hz, 1H), 4,55 (d, J=6,23 Hz, 2H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 4H), 1,56 (t, J=5,19 Hz, 4H), 1,40 (s, 3H), 0,36-0,46 (s, 4H).

Hợp chất trung gian 16: Axit 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic



Bước 1: Sục bong bóng hỗn hợp của metyl 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (10,50 g, 32,4 mmol, Hợp chất trung gian 12-2), DIPEA (8,37 ml, 64,8 mmol), Xantphos (1,874 g, 3,24 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (2,97 g, 3,24 mmol) trong 1,4-

dioxan bằng dòng argon, sau đó được bổ sung *tert*-butyl 3-mercaptoazetidin-1-carboxylat (7,66 ml, 40,5 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, cô và tinh chế qua Biotage SNAP rửa giải với gradien của EtOAc-EtOH 3:1 từ 0% đến 25% trong heptan để tạo ra tert-butyl 3-((4-(metoxycarbonyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)thio)azetidin-1-carboxylat (13,85 g, 32,0 mmol, hiệu suất 99 %) dưới dạng chất rắn dính màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 4,34-4,43 (m, 2H), 4,27-4,34 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 4,67, 8,56 Hz, 2H), 2,97-3,04 (m, 4H), 1,41-1,51 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 0,29-0,37 (m, 4H).

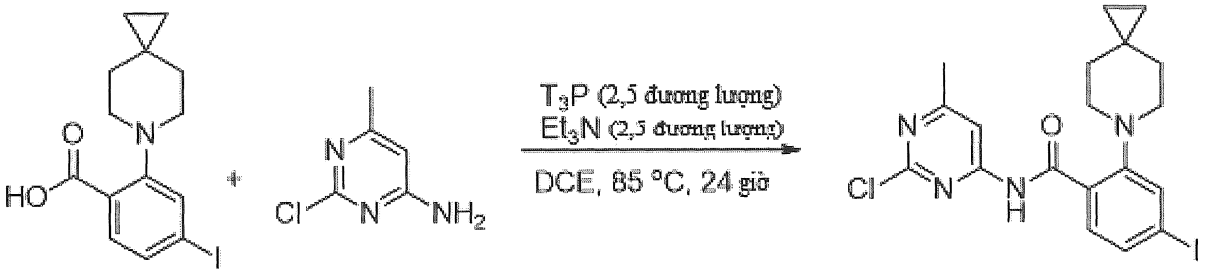
Bước 2: Bổ sung Oxon monopersulfat (39,4 g, 64,0 mmol) trong 150 ml nước vào dung dịch của *tert*-butyl 3-((4-(metoxycarbonyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)thio)azetidin-1-carboxylat (13,85 g, 32,0 mmol) trong 1,4-dioxan (300 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ và bổ sung 150 ml etyl axetat và 150 ml nước và khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút. Lớp hữu cơ được tách ra, chiết lớp nước bằng etyl axetat. Rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô, lọc và cô. Tinh chế nguyên liệu thô qua cột Biotage SNAP 340 g rửa giải với gradien của EtOAc-EtOH (3:1) từ 0% đến 25% trong heptan để thu được *tert*-butyl 3-((4-(metoxycarbonyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfonyl)azetidin-1-carboxylat (12,77 g, 27,5 mmol, hiệu suất 86 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 4,09 (br s, 2 H), 3,97-4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,04-3,17 (m, 4 H), 1,42-1,51 (m, 4 H), 1,38 (s, 9 H), 0,35 (s, 4 H).

Bước 3: Khuấy hỗn hợp của tert-butyl 3-((4-(metoxycarbonyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfonyl) azetidin-1-carboxylat (12,77 g, 27,5 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (11,53 g, 275 mmol) trong THF-nước-MeOH (1:1:1, 230 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Cô hỗn hợp dưới áp suất giảm để loại bỏ một số dung môi hữu cơ. Axit hóa dung dịch bằng HCl 2N đến độ pH < 3. Lọc chất rắn đã kết tủa và làm khô để thu được axit 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (10,6 g, 23,53 mmol, hiệu suất 86 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,69, 8,17 Hz, 1H), 4,48-4,60 (m,

1H), 4,10 (br. s., 2H), 3,99-4,06 (m, 3H), 3,14-3,22 (m, 4H), 1,49-1,59 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 0,41 (s, 4H).

Các hợp chất trung gian có vòng Ar^1 và Ar^2

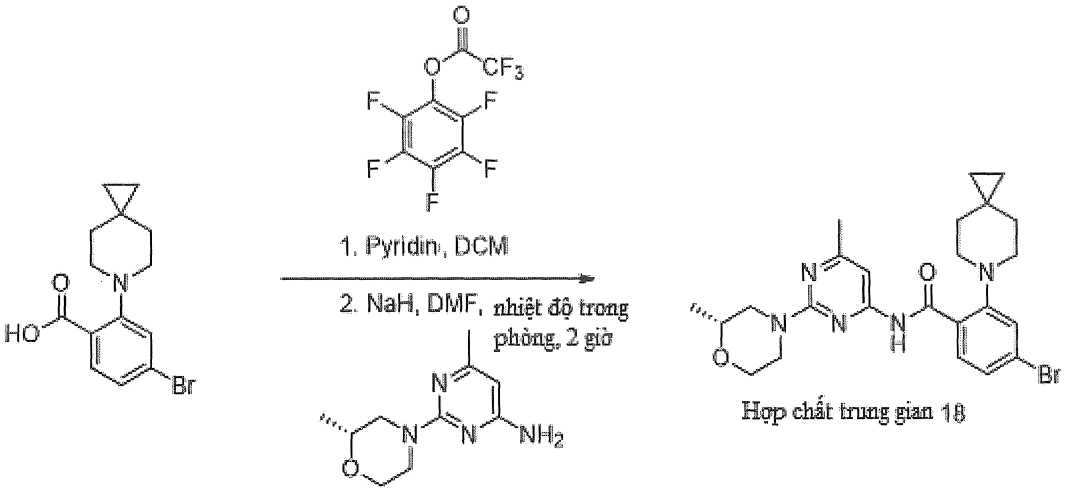
Hợp chất trung gian 17: *N*-(2-Clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Hợp chất trung gian 17

Bổ sung 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (dung dịch 50 % theo khối lượng trong EtOAc, 12,50 ml, 21,00 mmol) và trietylamin (2,93 ml, 21,00 mmol) vào huyền phù của axit 4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (3,0 g, 8,40 mmol, Hợp chất trung gian 12) và 2-clo-6-metylpyrimidin-4-amin (1,45 g, 10,08 mmol, Aurum Pharmtech Inc.) trong DCE (20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp lên 85 °C trong thời gian 24 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (10 ml), các lớp được phân tách, và chiết lớp nước bằng DCM (1x 10 ml). Làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được chất rắn. Tạo huyền phù chất rắn trong EtOAc/heptan 1:1 và lọc để tạo ra *N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (3,61 g, 7,48 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 13,53 (br s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,92 (d, *J* = 8,29 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,65 - 7,69 (m, 1 H) 3,05 (t, *J* = 5,39 Hz, 4 H) 2,53 (s, 3 H) 1,61 - 1,88 (m, 4 H) 0,44 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 483,0 $(M+H)^+$.

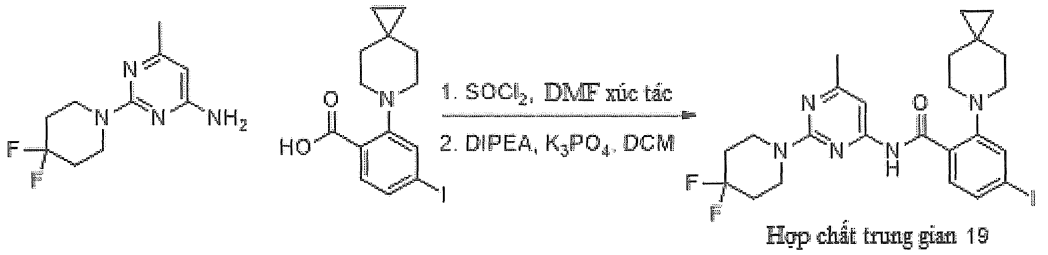
Hợp chất trung gian 18: (*R*)-4-Bromo-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bước 1: Bổ sung axit 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (0,9 g, 2,90 mmol, Hợp chất trung gian 12-1), pyridin (0,657 ml, 8,12 mmol) và perflophenyl 2,2,2-trifloaxetat (0,717 g, 3,77 mmol) trong DCM (8 ml) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 100 ml. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và loại bỏ dung môi dưới chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế. *m/z* (ESI): 476 và 478 (M+1).

Bước 2: Bổ sung (*R*)-2-metyl-4-(4-metylpyrimidin-2-yl)morpholin (0,223 g, 1,15 mmol, Hợp chất trung gian 2) hòa tan trong *N, N*-dimetylformamit (6 ml) tiếp đó là natri hydrua (0,084 g, 2,1 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 50 ml được ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút và sau đó xử lý nó bằng perflophenyl 4-bromo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoat (0,5 g, 1,050 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ nữa. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (2 x 30 ml), phân tách, làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi đến khô để thu được nguyên liệu thô. Sau đó hấp thụ nó trên nút silicagel và tinh chế bằng silicagel sắc ký cột nhanh rửa giải bằng EtOAc/hexan từ 30% đến 50 %, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,20 g, 0,40 mmol, hiệu suất 38 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,19 (bs, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,45 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H) 3,10-2,90 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6 Hz, 3H), 0,36 (s, 4H). *m/z* (ESI): 500 và 502 (M+1).

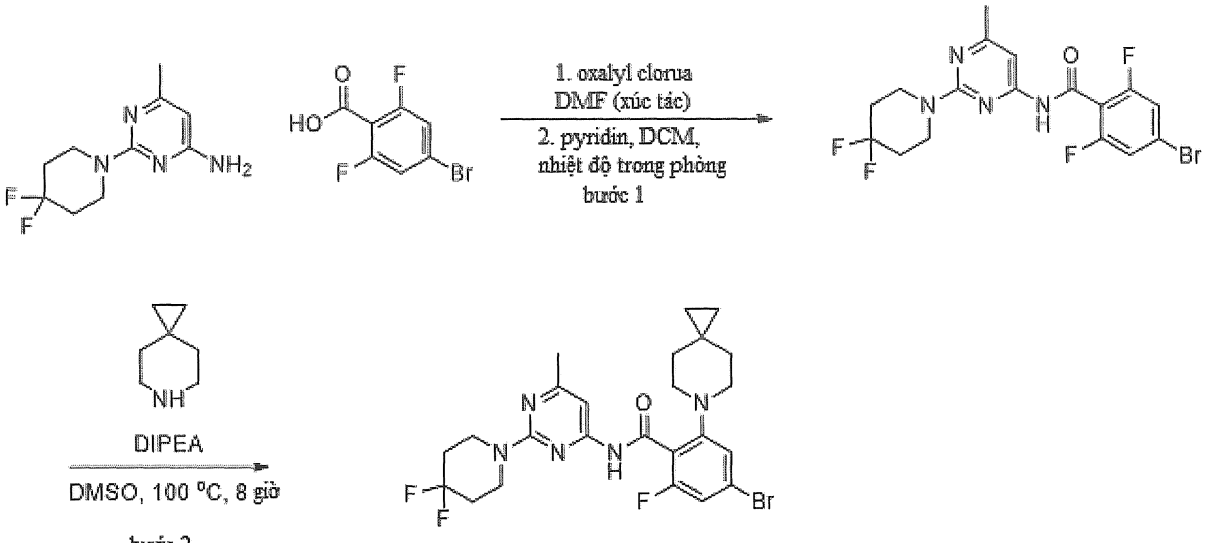
Hợp chất trung gian 19: *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Hợp chất trung gian 19

Tạo huyền phù axit 4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (150,0 g, 420 mmol, Hợp chất trung gian 12) trong diclometan (1000 ml) dưới argon. Bổ sung DMF xúc tác (1,0 ml) tiếp đó là bổ sung từng giọt dung dịch của thionyl clorua (54,6 g, 28 ml, 459 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) trong diclometan (500 ml) trong thời gian 10 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút, làm bay hơi hỗn hợp đến khô dưới áp suất giảm. Làm đồng sôi chất thô với toluen (2 x 300 ml) và tạo huyền phù trong diclometan (300 ml) dưới argon. Bổ sung kali photphat tribazơ (267 g, 1,26 mol, Sigma-Aldrich Corporation) tiếp đó là dung dịch của 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin (100 g, 438 mmol, Hợp chất trung gian 4) và *N,N*-diisopropyletylamin (200 ml, 1,14 mol, Sigma-Aldrich Corporation) trong DCM (300 ml, bổ sung trong thời gian 5 phút). Khuấy hỗn hợp màu vàng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ sau đó làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù chất rắn thô trong diclometan (1 l) và khuấy trong thời gian 10 phút. Lọc hỗn hợp qua thủy tinh thiêu kết và rửa chất rắn bằng diclometan bổ sung (2 x 100 ml). Gạn chất rắn, và làm bay hơi dịch lọc đến khô dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù phần cặn thô trong axetonitril (750 ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 15 phút. Lọc huyền phù thông qua thủy tinh thiêu kết và rửa chất rắn bằng axetonitril bổ sung (75 ml). Làm khô chất rắn dưới luồng nitơ để thu được *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (186 g, 328 mmol, hiệu suất 78 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,38 (br s, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 3,91 (br s, 4 H) 2,99 - 3,06 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,92 - 2,07 (m, 4 H) 1,62 - 1,85 (m, 4 H) 0,38 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 568,0 $(M-H)^+$.

Hợp chất trung gian 20: 4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-flo-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



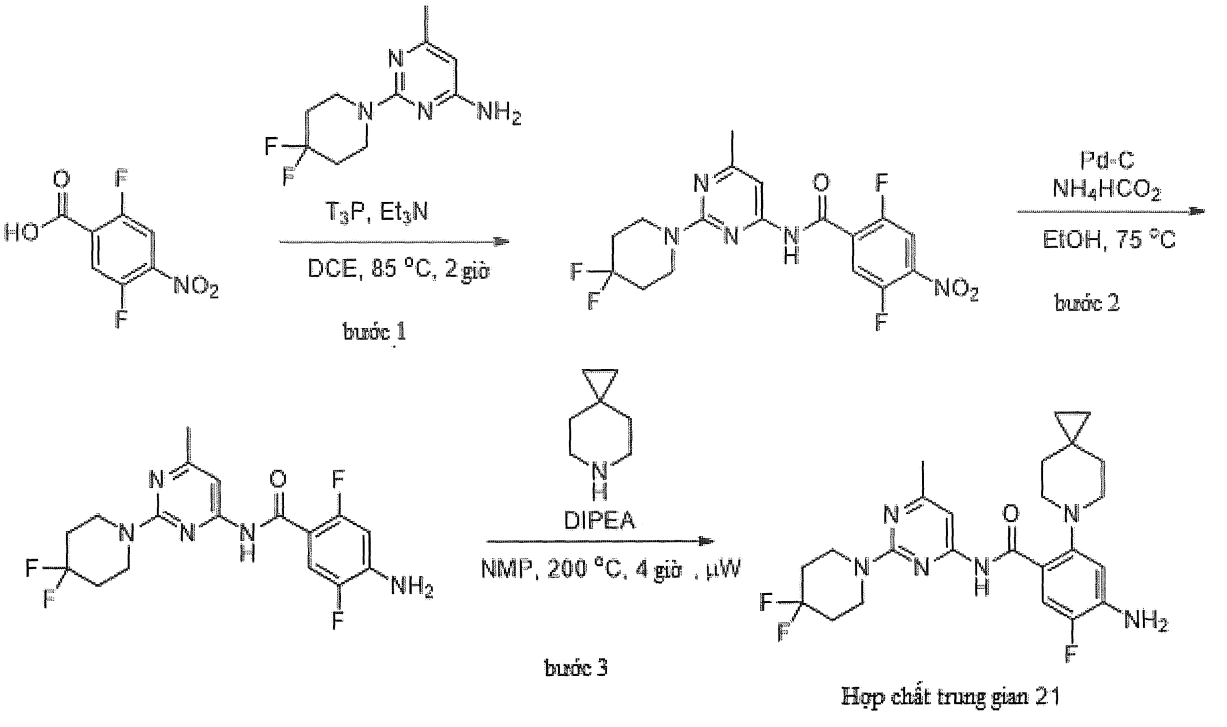
Hợp chất trung gian 20

Bước 1: Bổ sung oxalyl clorua (1,7 ml, 19,0 mmol) tiếp đó là 1 giọt của DMF vào dung dịch của axit 4-bromo-2,6-diflobenzoic (3,0 g, 12,7 mmol, Apollo Scientific Ltd.) trong THF (50 ml). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ sau đó loại bỏ dung môi trong chân không để thu được chất rắn mà được đưa trực tiếp sang giai đoạn tiếp theo mà không xác định đặc điểm thêm. Hòa tan chất rắn trong DCM (50 ml) và bổ sung pyridin khan (4,31 ml, 50,6 mmol) tiếp đó là 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin (2,89 g, 12,7 mmol, Hợp chất trung gian 4) và khuấy hỗn hợp trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc (200 ml) và rửa hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa (1x), nước (1x), nước muối (1x), làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong chân không để thu được dầu. Tinh chế dầu bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc/heptan từ 0 đến 40%, để tạo ra 4-bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2,6-diflobenzamit (1,36 g, 3,04 mmol, hiệu suất 24 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,24 (s, 1 H) 7,64 (d, *J*=7,05 Hz, 2 H) 7,19 - 7,37 (m, 1 H) 3,86 (br s, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,98 (br d, *J*=11,40 Hz, 4 H). *m/z* (ESI): 447,0, 449,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Gia nhiệt hỗn hợp của 4-bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2,6-diflobenzamit (0,65 g, 1,45 mmol), 6-azaspiro[2.5]octan (0,18 g, 1,60 mmol, Wuxi App Tech), và DIPEA (0,31 ml, 1,74 mmol) trong DMSO (2,5 ml) lên 100 °C trong thời gian 8 giờ sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước, và lọc huyền phù thu được và làm khô chất rắn thu được. Tinh chế chất rắn này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc/heptan từ 0 đến 15%, để tạo ra 4-bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-flo-6-(6-

azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,23 g, 0,43 mmol, hiệu suất 28,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,86 (br s, 1 H) 7,30 (br s, 1 H) 7,21 (br d, *J*=9,12 Hz, 1 H) 7,10 (br s, 1 H) 3,88 (br s, 4 H) 3,05 (br s, 4 H) 2,32 (br s, 3 H) 1,77 - 2,04 (m, 4 H) 1,36 (br s, 4 H) 0,27 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,88 (s, 1 F) -113,60 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 538,2, 540,2 $(M+H)^+$.

Hợp chất trung gian 21: 4-Amino-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



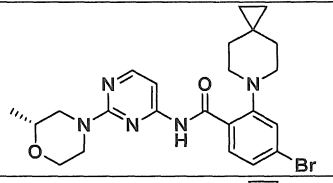
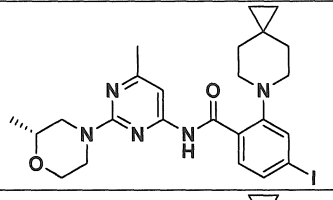
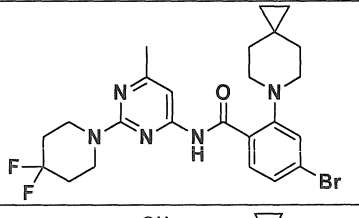
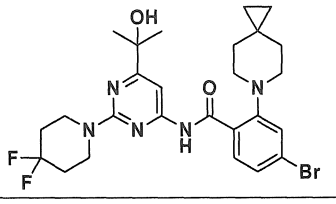
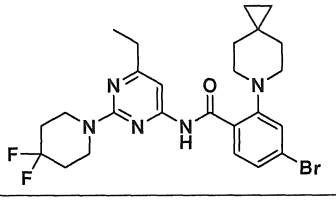
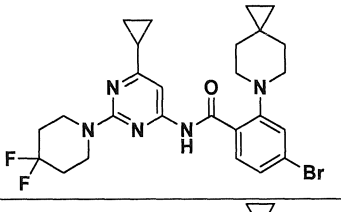
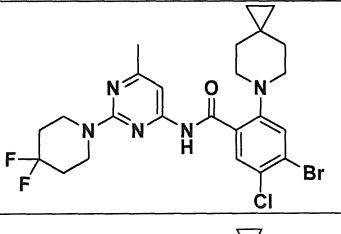
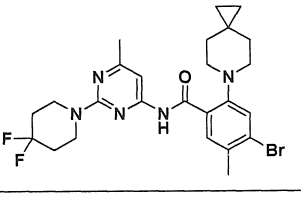
Bước 1: Bổ sung trietylamin (3,11 ml, 22,2 mmol) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (50 % theo khối lượng trong EtOAc, 13,2 ml, 22,2 mmol) vào dung dịch của axit 2,5-diflo-4-nitrobenzencarboxylic (1,5 g, 7,39 mmol, Combi-Blocks Inc.) và 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin (1,69 g, 7,39 mmol, Hợp chất trung gian 4) trong DCE (15 ml) và gia nhiệt hỗn hợp lên 85 °C trong thời gian 2 giờ sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (15 ml), hỗn hợp hai pha thu được được tách ra, và làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được chất rắn. Tạo huyền phù chất rắn trong DCM (15 ml), lọc, và làm khô để tạo ra N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2,5-diflo-4-nitrobenzamit (3,05g, 4,55 mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,15 (s, 1 H) 8,27 (dd, *J*=8,81, 5,91 Hz, 1 H) 7,99 (dd, *J*=10,57, 5,39 Hz, 1 H) 7,23 (br s, 1 H) 3,85 (br s, 3 H) 2,33 (s, 4 H) 1,89

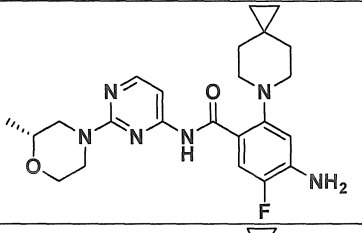
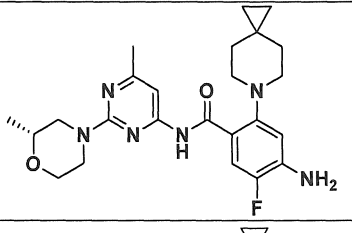
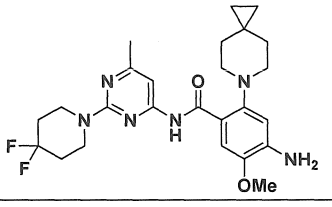
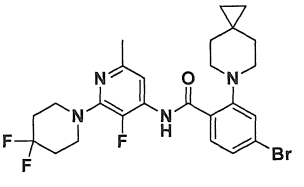
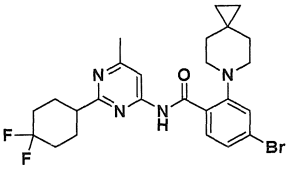
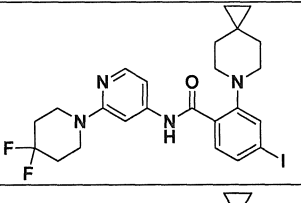
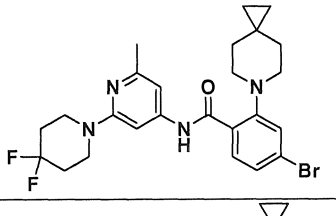
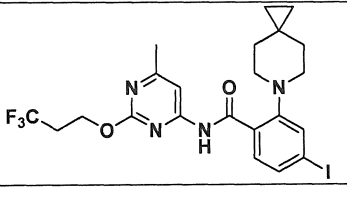
- 2,05 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -95,11 (s, 1 F) -123,35 (s, 1 F) -123,40 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 414,2 $(M+H)^+$.

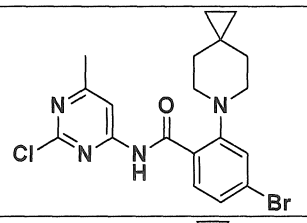
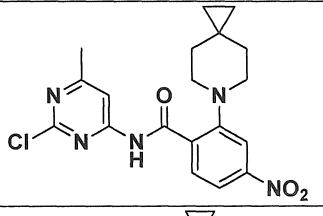
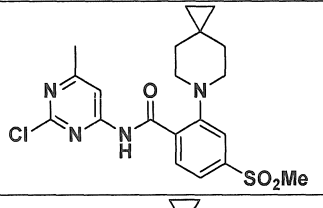
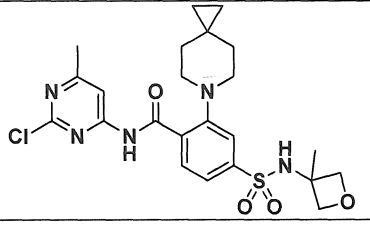
Bước 2: Đặt hỗn hợp của *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2,5-diflo-4-nitrobenzamit (1,0 g, 2,42 mmol) và paladi (10 % theo khối lượng trên cacbon hoạt tính, 0,45 g, 0,42 mmol) dưới khí quyển argon và sau đó bổ sung EtOH (15 ml), tiếp đó là amoni format (0,76 g, 12,1 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 75 °C trong thời gian 10 phút, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc paladi ra bằng cách sử dụng CELITE® và cô dịch lọc trong chân không. Hòa tan phần cặn thu được trong EtOAc (10 ml) và rửa dung dịch này bằng nước (2 x 10 ml), nước muối (1 x 10 ml), làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để tạo ra 4-amino-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2,5-diflobenzamit (0,93 g, 2,19 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,68 - 9,80 (m, 1 H) 7,40 (dd, J = 11,61, 6,84 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,54 (dd, J = 13,48, 7,26 Hz, 1 H) 6,26 (s, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -95,07 (s, 1 F) -116,10 (s, 1 F) -140,24 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 384,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: Gia nhiệt hỗn hợp của 4-amino-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2,5-diflobenzamit (0,80 g, 2,09 mmol), 6-azaspiro[2.5]octan (0,70 g, 6,26 mmol, Wuxi App Tech), và DIPEA (1,1 ml, 6,26 mmol) trong NMP (4 ml) lên 200 °C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước (4 ml) và khuấy huyền phù thu được trong thời gian 30 phút, lọc, và làm khô chất rắn đã được thu gom để thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan chất rắn này trong DCM, dung hợp với silicagel và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc/heptan từ 0 đến 50%, để tạo ra 4-amino-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (702 mg, 1,48 mmol, hiệu suất 70,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,77 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 12,85 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 6,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 3,90 (br t, J = 5,39 Hz, 4 H) 2,91 (br s, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 1,88 - 2,04 (m, 4 H) 0,37 (s, 4 H). (Lưu ý: 4 proton không được quan sát thấy). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,73 (s, 1 F) -138,31 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 475,2 $(M+H)^+$.

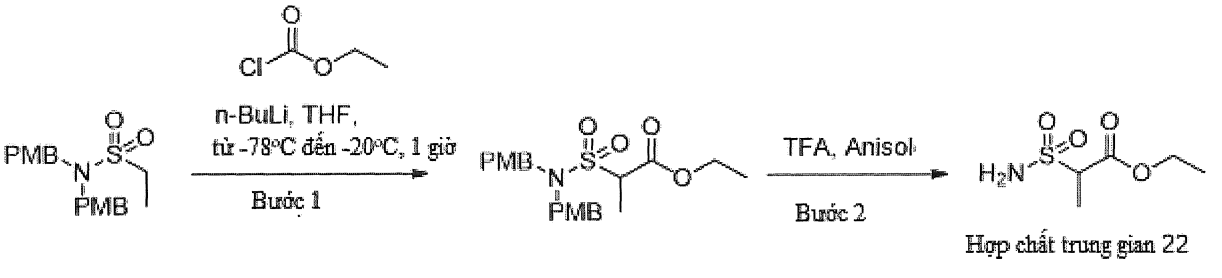
Bảng 5: Các Hợp chất trung gian từ 21-1 đến 21-20 được điều chế theo quy trình tương tự đối với Hợp chất trung gian từ 17 đến 21:

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
21-1		(*R*)-4-Bromo-*N*-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	486,1/488,1
21-2		(*R*)-4-Iodo-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	548,2
21-3		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	520,1/522,1
21-4		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	564,1/566,1
21-5		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-etylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	534,2/536,2
21-6		4-Bromo-*N*-(6-xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	546,1/548,1
21-7		4-Bromo-5-clo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	553,0/555,0
21-8		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-metyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	534,2/536,2

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
21-9		(*R*)-4-Amino-5-flo-N-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	441,2
21-10		(*R*)-4-Amino-5-flo-N-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	455,2
21-11		4-Amino-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-metoxy-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	487,4
21-12		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-3-flo-6-metylpyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	537,1/539,1
21-13		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	519,1/521,1
21-14		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	553,1
21-15		4-Bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	519,1/521,1
21-16		4-Iodo-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,0

Hợp chất trung gian #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
21-17		4-Bromo-*N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	435,0/437,0
21-18		*N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	402,2
21-19		*N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	434,4
21-20		*N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	506,1

Hợp chất trung gian 22: Etyl 2-sulfamoylpropanoat

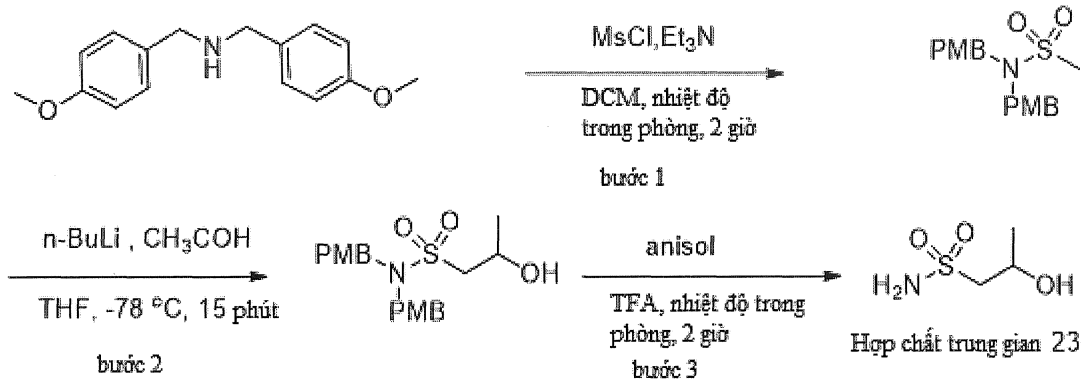


Bước 1: Bổ sung nBuLi (1,6 M trong hexan, 608,0 ml, 973,0 mmol) ở nhiệt độ -78°C từ từ vào dung dịch của *N,N*-bis(4-metoxybenzyl)etansulfonamit (200,0 g, 572,0 mmol) trong tetrahydrofuran (4000 ml) và khuấy trong thời gian 30 phút. Bổ sung etyl carbonocloridat (92,0 ml, 973,0 mmol) trong THF (50 ml) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng HCl (1,5 N, 3000 ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 3000 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ trên natri sulphat, lọc và cô trong áp suất giảm để thu được nguyên liệu thô của etyl 2-(N,N-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)propanoat (250,0 g, tinh khiết 60%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}H-NMR thể hiện các đỉnh mong muốn và tiếp tục sang bước tiếp theo mà không có sự tinh chế bất kỳ.

Bước 2: Bổ sung anisol (500,0 ml, 4,57 mol) vào dung dịch của etyl 2-(*N,N*-bis(4-metoxybenzyl)sulfamoyl)propanoat (600,0 g, 1,4 mol) trong axit trifloaxetic (2,50 l, 32,45 mol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước lạnh 10% (3 l) và chiết bằng EtOAc (2 x 3 l). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat 25% trong hexan để thu được chất rắn màu vàng nhạt (168 g) mà được hòa tan trong DCM (1 l) và kết tủa bằng cách bổ sung hexan (3000 ml). Lọc chất rắn, làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (109,0 g, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,14 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H). *m/z* (ESI): 180,1 $(M-H)^+$.

Hợp chất trung gian 23: 2-Hydroxypropan-1-sulfonamit



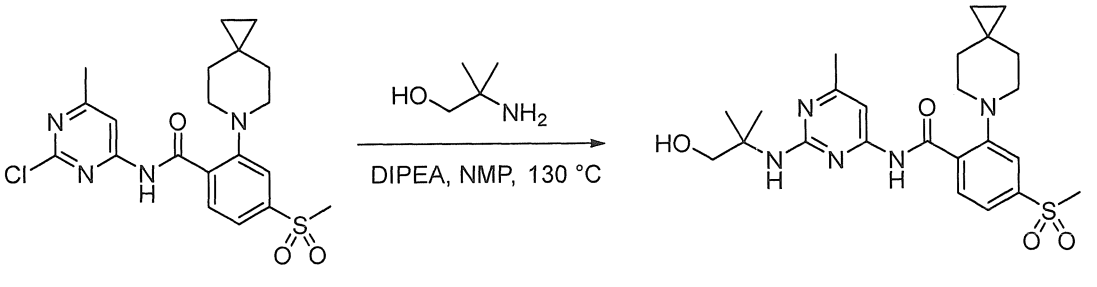
Bước 1: Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (1,73 ml, 22,3 mmol) trong thời gian 5 phút vào dung dịch 0 °C của bis(4-metoxylbenzyl)amin (5,0 g, 19,4 mmol, Combi-Blocks Inc.) và trietylamin (8,12 ml, 58,3 mmol) trong DCM (40 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó bổ sung HCl 1N (50 ml). Các lớp được phân tách, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (1 x 50 ml), làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và sau đó cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Hòa tan dầu này trong MeOH (50 ml) và cô một phần trong chân không đến khi huyền phù đặc hình thành. Khuấy huyền phù trong thời gian 30 phút, lọc, và làm khô chất rắn đã được thu gom trong chân không để tạo ra *N,N*-bis(4-metoxybenzyl)metansulfonamit

(5,11 g, 15,2 mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,19 (d, *J*=8,50 Hz, 4 H) 6,90 (d, *J*=8,50 Hz, 4 H) 4,19 (s, 4 H) 3,75 (s, 6 H) 2,89 (s, 3 H).

Bước 2: Bổ sung từng giọt n-butyllithi (4,10 ml, 6,56 mmol) vào dung dịch của *N,N*-bis(4-metoxybenzyl)metansulfonamit (2,0 g, 5,96 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ -78 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung từng giọt axetaldehyt (0,37 ml, 6,56 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78 °C trong thời gian 5 phút, và sau đó thay thế bể -78 °C bằng bể 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút và sau đó dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa. Bổ sung EtOAc, hỗn hợp hai pha thu được được tách ra, và làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được dầu. Tinh chế dầu bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan từ 0 đến 70%, để tạo ra 2-hydroxy-*N,N*-bis(4-metoxybenzyl)propan-1-sulfonamit (1,84 g, 4,85 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,16 (d, *J*=8,50 Hz, 4 H) 6,80 - 6,92 (m, 4 H) 4,99 (d, *J*=5,18 Hz, 1 H) 4,15 - 4,28 (m, 4 H) 4,01 - 4,13 (m, 1H) 3,74 (s, 6 H) 3,16 (dd, *J*=13,99, 6,53 Hz, 1 H) 3,04 (dd, *J*=13,89, 5,39 Hz, 1 H) 1,12 - 1,27 (m, 3 H). *m/z* (ESI): 402,2 $(M+Na)^+$.

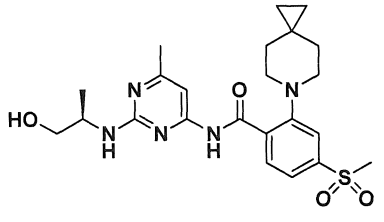
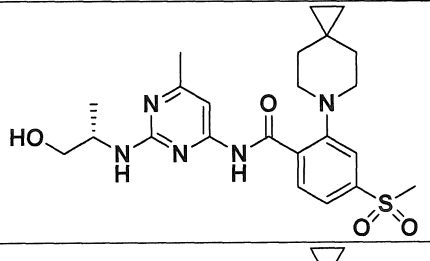
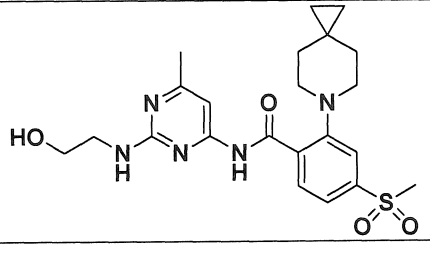
Bước 3: Khuấy hỗn hợp của 2-hydroxy-*N,N*-bis(4-metoxybenzyl)propan-1-sulfonamit (1,84 g, 4,85 mmol) và anisol (1,06 ml, 9,70 mmol) trong TFA (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó loại bỏ chất bay hơi trong chân không. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan từ 0 đến 100%, để tạo ra 2-hydroxypropan-1-sulfonamit (592 mg, 4,25 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,70 (s, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 1 H) 3,50 – 3,25 (br s, 1H) 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 2,98 - 3,06 (m, 1 H) 1,20 (d, *J*=6,22 Hz, 3 H).

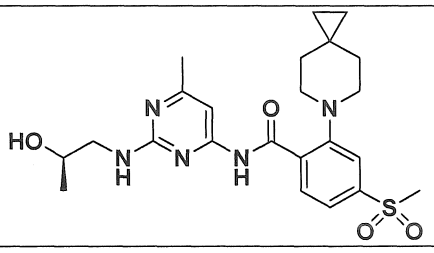
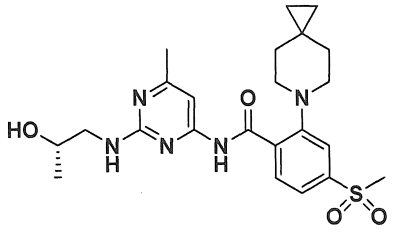
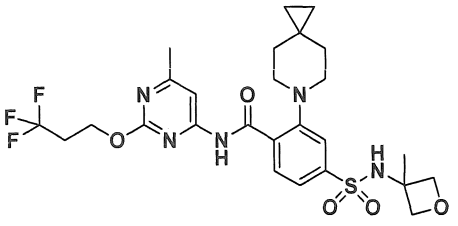
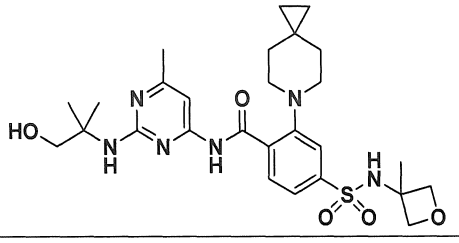
Ví dụ 1: *N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



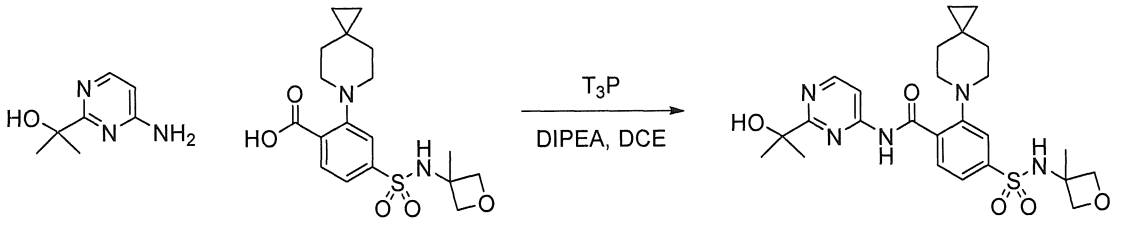
Gia nhiệt hỗn hợp của *N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (200 mg, 0,46 mmol, Hợp chất trung gian 21-19), 2-amino-2-metyl-1-propanol (180 ul, 1,80 mmol, Sigma-Aldrich, St Louis, MO), và DIPEA (200 ul, 1,14 mmol) trong NMP (1 ml) ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 60 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng nước (10 ml), chiết bằng etyl axetat (2 x 10 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (500 ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm. Hấp thụ nguyên liệu thô trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (60-120 mesh), rửa giải bằng etyl axetat từ 0% đến 70% trong heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (111 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,65-11,96 (m, 1H), 8,07-8,25 (m, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 4,73-4,91 (m, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 3H), 3,01-3,16 (m, 4H), 2,18-2,28 (m, 3H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,25-1,42 (m, 6H), 0,27-0,40 (m, 4H). *m/z* (ESI): 487,4 $(M+H)^+$.

Bảng 6: Các Ví dụ từ 1-1 đến 1-7 được điều chế theo quy trình tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 1:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
1-1		(*R*)-*N*-(2-((1-Hydroxypropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	474,0
1-2		(*S*)-*N*-(2-((1-Hydroxypropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	474,0
1-3		*N*-(2-((2-Hydroxyetyl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	460,4

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
1-4		(*R*)-*N*-(2-((2-Hydroxypropyl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	474,4
1-5		(*S*)-*N*-(2-((2-Hydroxypropyl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	474,4
1-6		*N*-(6-Metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	584,2
1-7		*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,4

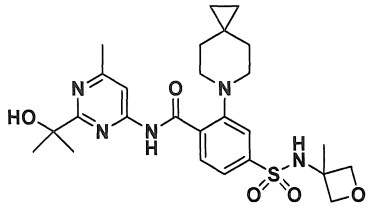
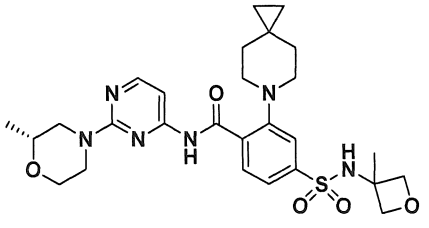
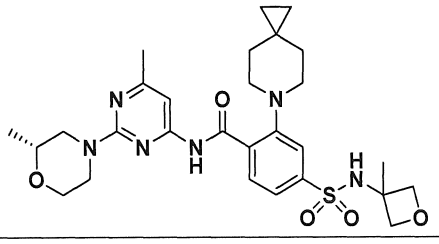
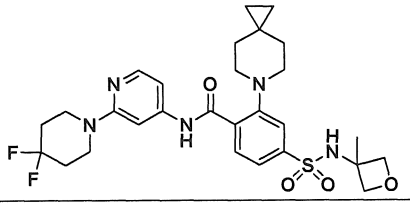
Ví dụ 2: *N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

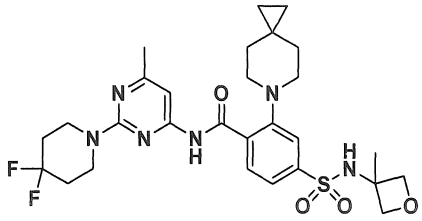
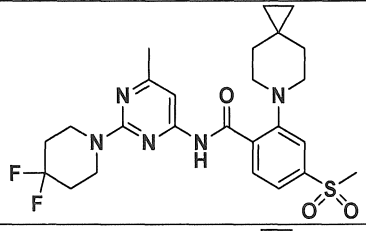
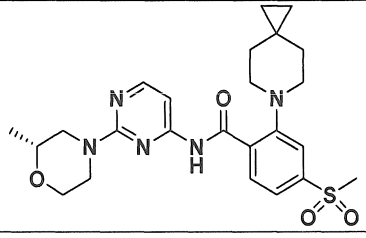
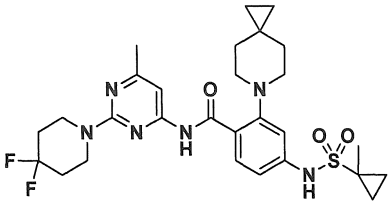


Bổ sung 1-propanphosphonic anhydrua (50% trong etyl axetat, 0,469 ml, 0,789 mmol, Aldrich) tiếp đó là DIPEA (0,207 ml, 1,18 mmol, Aldrich) vào dung dịch của axit 4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (150 mg, 0,394 mmol, Hợp chất trung gian 15) và 2-(4-aminopyrimidin-2-yl)propan-2-ol (91 mg, 0,591 mmol, AstaTech, Bristol, PA, Mỹ) trong diclometan (2,6 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Sau đó khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, pha loãng hỗn

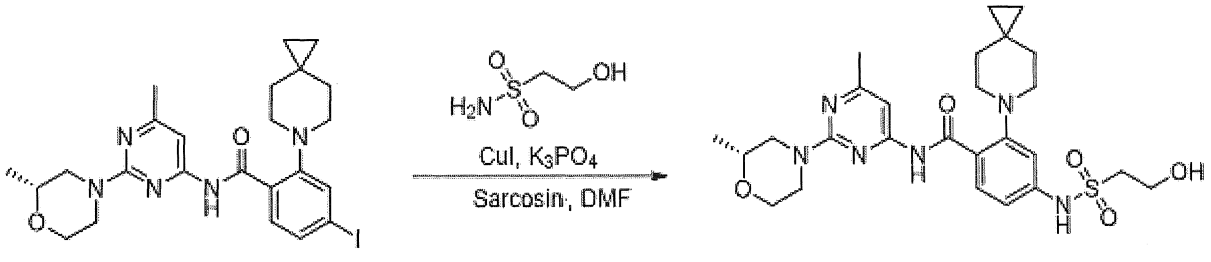
hợp này bằng $NaHCO_3$ bão hòa (2 ml) tiếp đó là NH_4Cl bão hòa (7 ml). Sau đó chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 15 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ và cô. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn (silicagel, EtOAc/heptan 0%-100%) tạo ra *N*-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (45 mg, 0,087 mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (br d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (br d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (br t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,70 (br s, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,41 (s, 3H), 0,38 (s, 4H). m/z (ESI): 516,2 (M+H)+.

Bảng 7: Các Ví dụ từ 2-1 đến 2-8 được điều chế theo quy trình tương tự như được mô tả đối với Ví dụ 2:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
2-1		*N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	530,2
2-2		(*R*)-*N*-(2-(2-Metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	557,2
2-3		(*R*)-*N*-(6-Metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	571,2
2-4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	576,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
2-5		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	591,2
2-6		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	520,0
2-7		(*R*)-*N*-(2-(2-Metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	486,1
2-8		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	575,4

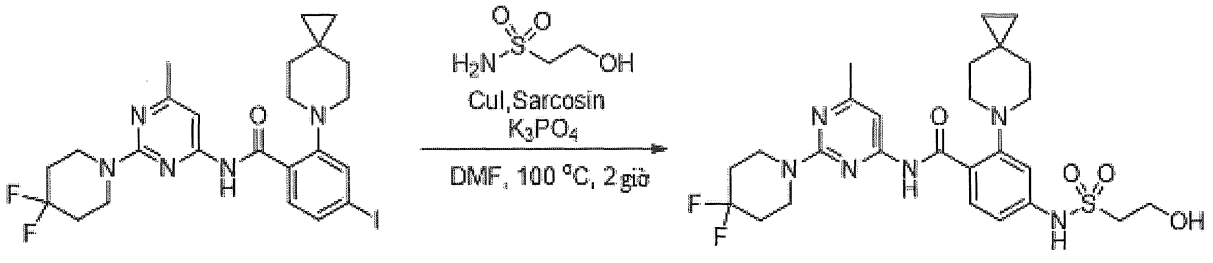
Ví dụ 3: (*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Kết hợp kali photphat tribazơ (9,89 g, 46,6 mmol, Sigma-Aldrich), đồng(I) iodua (0,710 g, 3,73 mmol, Sigma-Aldrich), 2-hydroxyetan-1-sulfonamit (1,166 g, 9,32 mmol, Wuxi Apptec, Trung Quốc), sarcosin (0,830 g, 9,32 mmol), và (*R*)-4-iodo-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (5,1 g, 9,32 mmol, Hợp chất trung gian 21-2) trong bình thót cổ ba cổ dưới argon. Bổ sung DMF đã khử khí, khô (20 ml) và gia nhiệt hỗn hợp lên 110°C có khuấy phần bên trên trong thời gian 45 phút. Làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ môi trường và bổ sung

amoni clorua bão hòa (75 ml), nước (200 ml) và etyl axetat (200 ml). Trộn các pha và phân tách và làm khô pha hữu cơ bằng nước muối (75 ml) trước khi làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Khuấy chất rắn thô trong etanol sôi (15 ml) trong thời gian 10 phút sau đó làm nguội xuống nhiệt độ môi trường và lọc qua thủy tinh thiêu kết. Làm khô chất rắn trên thủy tinh thiêu kết sau đó tạo huyền phù trong nước (75 ml) và gia nhiệt lên 80°C. Sau 10 phút, làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ môi trường và lọc qua thủy tinh thiêu kết. Làm khô chất rắn dưới luồng nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,3 g, 6,06 mmol, hiệu suất 65,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,23 (bs, 1H), 10,26 (bs, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 6H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 4H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,39 (s, 4H). m/z (ESI): 545,2 (M+H)+.

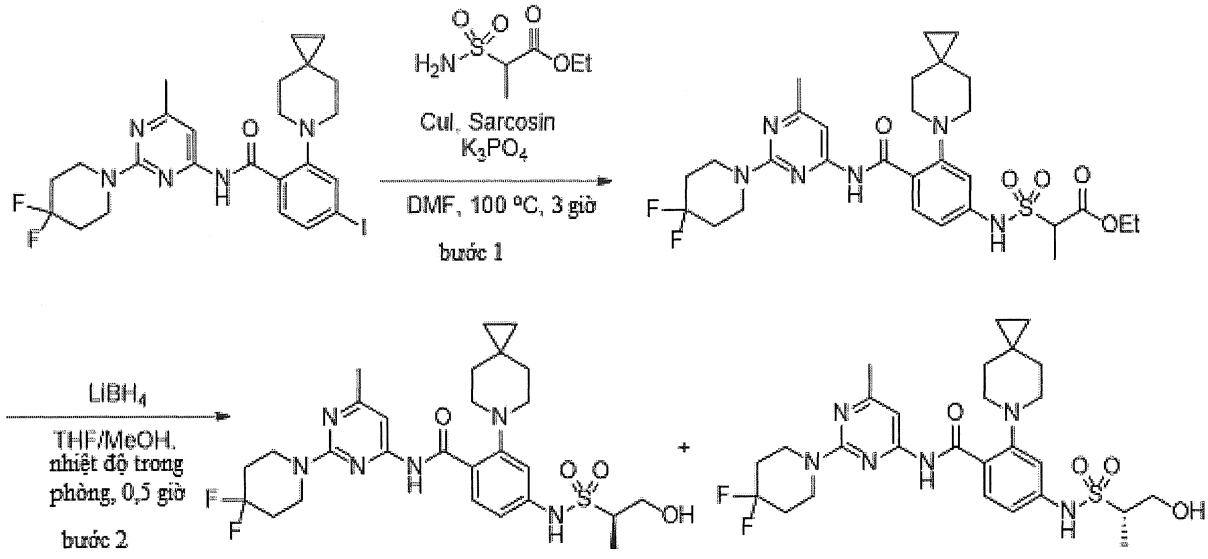
Ví dụ 4: *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Đặt hỗn hợp của 2-hydroxyetan-1-sulfonamit (1,28 g, 10,3 mmol, Wuxi AppTec), đồng(I) iodua (0,49 g, 2,56 mmol), kali photphat tribazơ (5,44 g, 25,6 mmol), và Sarcosin (0,48 g, 5,13 mmol) trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 100 ml dưới khí quyển argon. Bổ sung DMF khan (20 ml) và làm ấm hỗn hợp lên 50 °C trong thời gian 5 phút. Bổ sung *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (2,91 g, 5,13 mmol, Hợp chất trung gian 19) dưới dạng chất rắn và gia nhiệt hỗn hợp lên 100 °C và khuấy trong thời gian 2 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc (20 ml) và nước (20 ml), Hỗn hợp hai pha thu được được tách ra, và chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Sau đó rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước (2x), NH_4Cl/NH_4OH 9:1 (trong nước), nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được dầu. Tinh chế dầu bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan từ 0 đến 50%, sau đó rửa giải đẳng dòng EtOAc/heptan 50%, để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Tạo huyền phù chất rắn này

trong metanol, lọc, và làm khô để thu được chất rắn màu trắng. Sau đó tạo huyền phù chất rắn này trong nước, khuấy trong thời gian 24 giờ, lọc, và làm khô trong chân không để tạo ra *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (1,55 g, 2,75 mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,37 (s, 1 H) 10,03 - 10,52 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,71, 1,87 Hz, 1 H) 4,73 - 5,14 (m, 1 H) 3,92 (br t, J = 5,39 Hz, 4 H) 3,77 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 2,98 (br t, J = 4,56 Hz, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 4 H) 1,58 - 1,85 (m, 4 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,74 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 565,2 $(M+H)^+$.

Các Ví dụ 5-1 và 5-2: (*R*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit và (*S*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bước 1: Đặt hỗn hợp của etyl 2-sulfamoylpropanoat (1,44 g, 7,93 mmol, Hợp chất trung gian 22), đồng(I) iodua (0,503 g, 2,64 mmol, Strem), sarcosin (0,47 g, 5,29 mmol, Sigma-Aldrich Corporation), và kali photphat (4,49 g, 21,2 mmol) trong DMF (15 ml) dưới khí quyển argon và làm ấm lên 50 °C trong thời gian 5 phút. Bổ sung *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (3,0 g, 5,29 mmol, Hợp chất trung gian 19) và gia nhiệt hỗn hợp lên 100 °C trong thời gian 3 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung EtOAc (50 ml), IPA (5 ml) và nước (50 ml) và khuấy mạnh hỗn hợp trong thời gian 5 phút. Chuyển

hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và các lớp được phân tách. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 20 ml) và sau đó rửa các dịch chiết kết hợp bằng nước (2 x 50 ml), 9:1 NH_4Cl/NH_4OH (1 x 50 ml), làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được dầu. Tinh chế dầu thô bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng cột silicagel đã đóng gói sẵn Redi-Sep (80 g), rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan từ 0 đến 50%, để tạo ra etyl 2-(*N*-(4-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfamoyl)propanoat (2,76 g, 4,45 mmol, hiệu suất 84 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,35 (s, 1 H) 10,69 (br s, 1 H) 8,07 (d, *J*=8,71 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,87 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 8,60, 1,97 Hz, 1 H) 4,06 (qd, *J*=7,08, 4,87 Hz, 2 H) 3,92 (br t, *J*=5,49 Hz, 4 H) 2,98 (br t, *J*=4,77 Hz, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,85 - 2,06 (m, 5 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,48 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 1,14 (t, *J*=7,05 Hz, 3 H) 0,39 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,75 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 621,2 $(M+H)^+$.

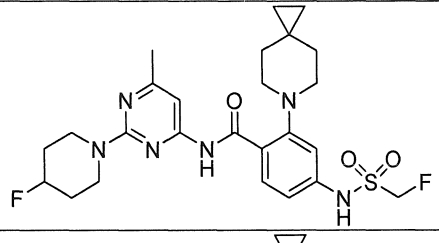
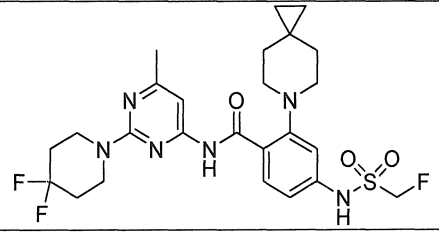
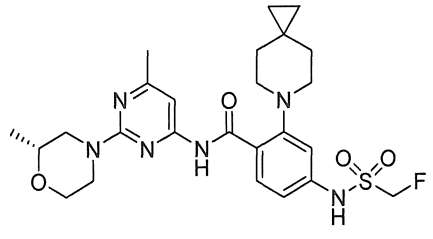
Bước 2: Bổ sung etyl 2-(*N*-(4-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfamoyl)propanoat (10,39 g, 16,74 mmol) và dung dịch lithi borohydrua, (2,0M trong THF,16,7 ml, 33,5 mmol, Sigma-Aldrich Corporation) trong THF (100 ml) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 250 ml. Bổ sung từ từ metanol (4,29 ml, 134 mmol) trong thời gian 5 phút và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung từ từ HCl 1 N (20 ml) tiếp đó là EtOAc (20 ml) và chuyển hỗn hợp hai pha thu được sang phễu tách và các pha được phân tách. Chiết lớp nước bằng EtOAc (1 x 25 ml) và rửa các dịch chiết kết hợp bằng $NaHCO_3$ bão hòa (1 x 50 ml), nước muối (1 x 50 ml), làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô để thu được 8,9 g hỗn hợp triệt quang. Nguyên liệu này được tách ra bằng SFC điều chế bằng cách sử dụng cột Chiral Tech AD (250 X 30 mm, 5mm) với pha động là 85% CO_2 Lỏng và 15% MeOH với TEA 0,2% bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy bằng 150 ml/phút để tạo ra:

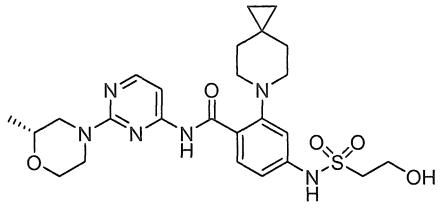
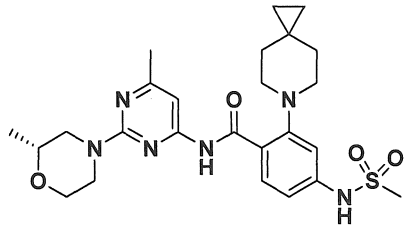
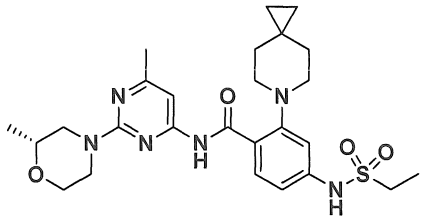
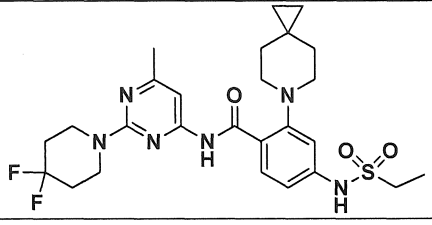
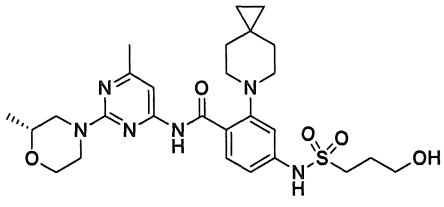
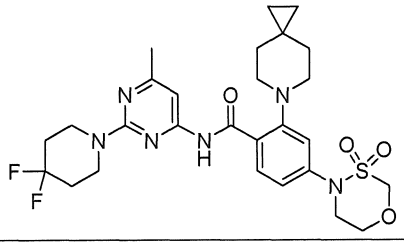
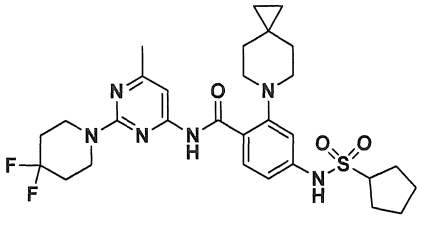
Ví dụ 5-1: (*R*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ nhất (3,50 g, 6,05 mmol, hiệu suất 36,1 %, ee >99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,36 (s, 1 H) 8,05 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,31 (d, *J* = 1,87 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 8,71, 2,07 Hz, 1H) 3,88 - 3,97 (m, 4 H) 3,84 (dd, *J*=10,99, 4,35 Hz, 1 H) 3,37 - 3,54 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 2,97 (br t, *J* = 4,77 Hz, 4 H)

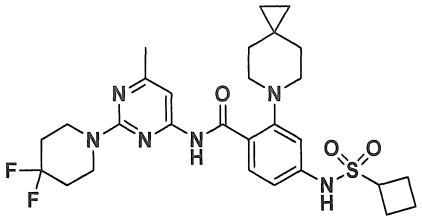
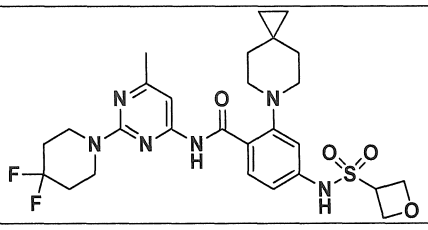
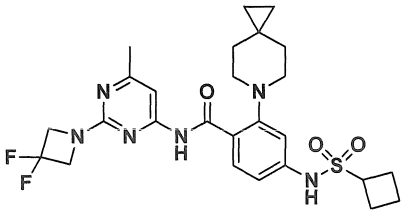
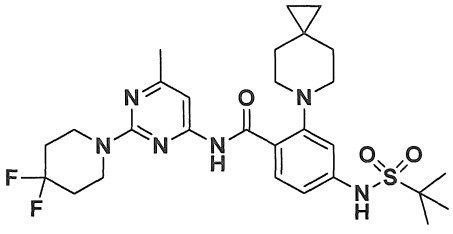
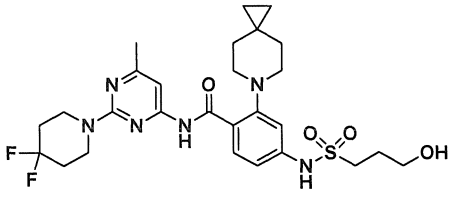
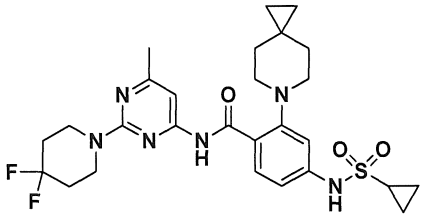
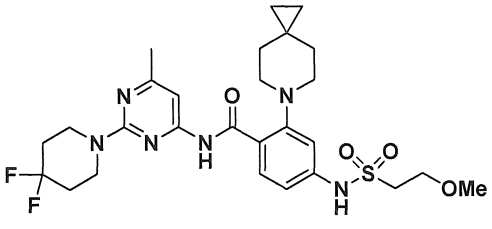
2,32 (s, 3 H) 1,84 -2,06 (m, 4 H) 1,57 - 1,84 (br s, 4 H) 1,30 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 0,39 (s, 4 H). 2 proton có thể trao đổi được không được quan sát thấy. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,74 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 579,2 $(M+H)^+$.

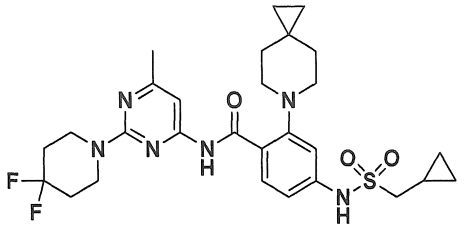
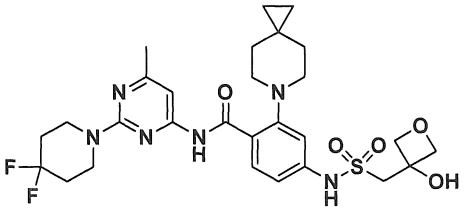
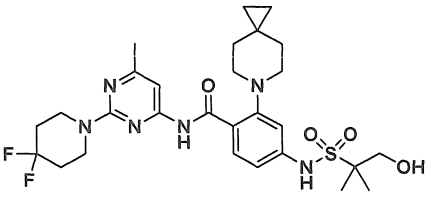
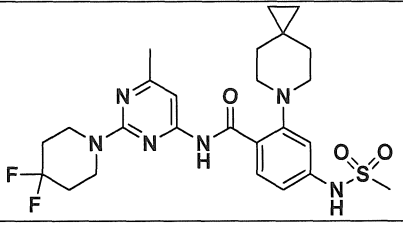
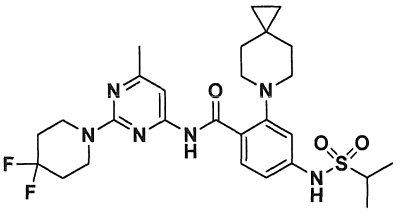
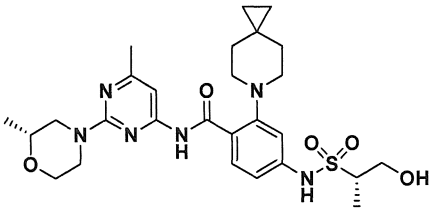
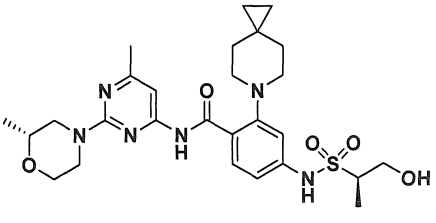
Ví dụ 5-2: (*S*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ hai (2,66 g, 4,60 mmol, hiệu suất 27,5 %, ee 98,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,35 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J*=8,60, 1,97 Hz, 1H) 3,88 - 3,97 (m, 4 H) 3,84 (dd, *J*=10,99, 4,35 Hz, 1 H) 3,50 (dd, *J*=10,99, 7,46 Hz, 1 H) 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 2,97 (br t, *J*=4,77 Hz, 4 H) 2,31 (s, 3H) 1,83 - 2,06 (m, 4 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,30 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 0,39 (s, 4 H). 2 proton có thể trao đổi được không được quan sát thấy. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,75 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 579,2 $(M+H)^+$. Hóa học lập thể được gán tùy ý.

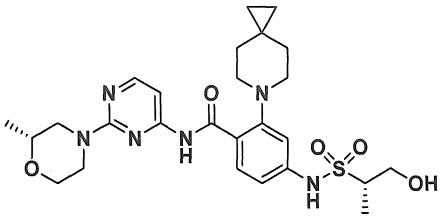
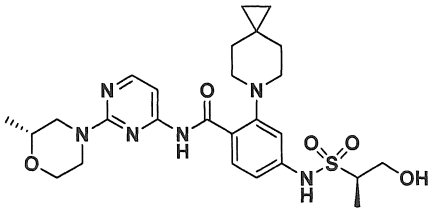
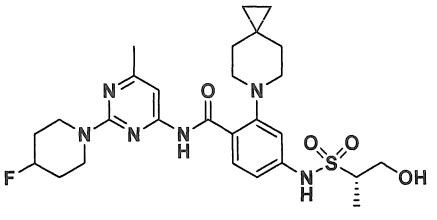
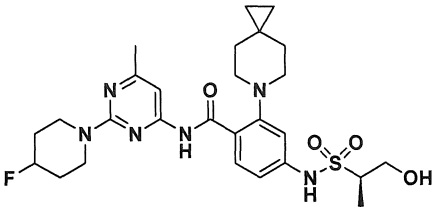
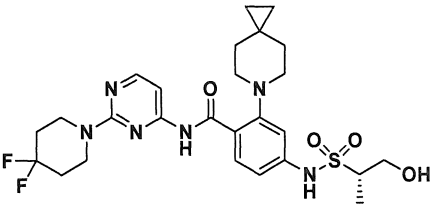
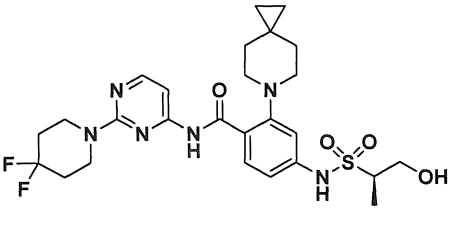
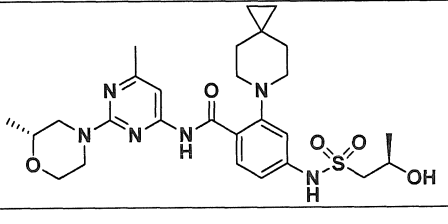
Bảng 8: Các Ví dụ từ 6-1 đến 6-40 được điều chế theo quy trình tương tự đối với các Ví dụ từ 3 đến 5-2:

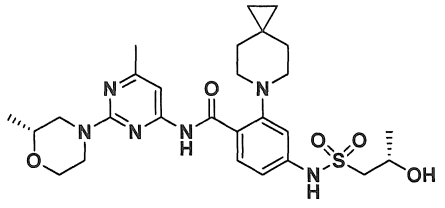
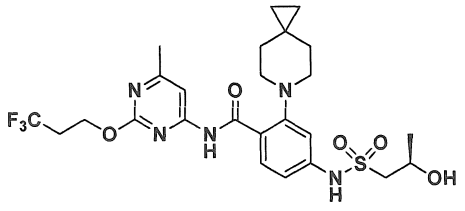
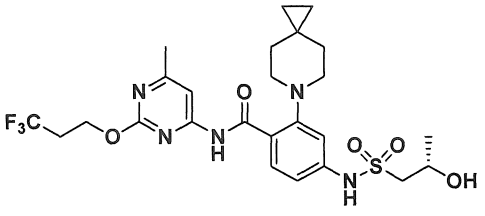
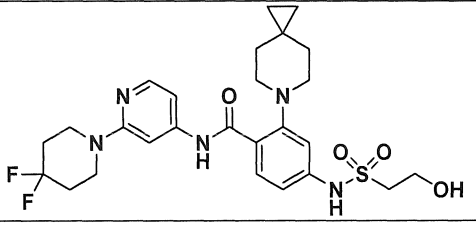
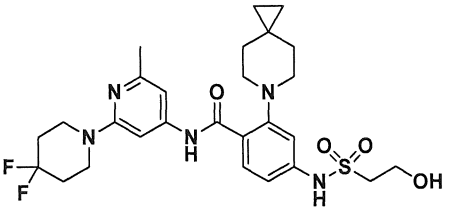
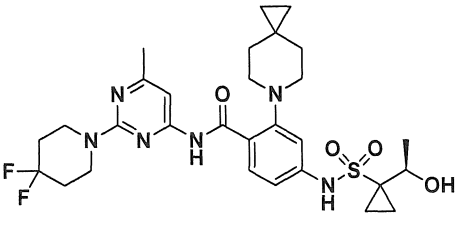
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
6-1		4-((Flometyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4-flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	535,3
6-2		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((flometyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	553,3
6-3		(*R*)-4-((flometyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	533,2

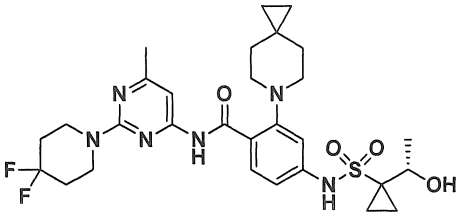
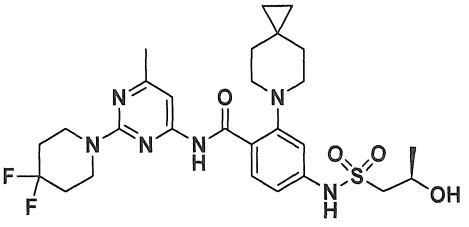
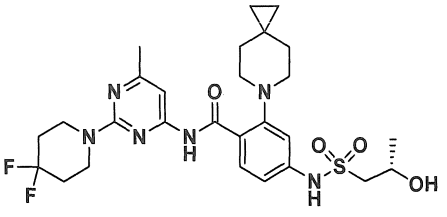
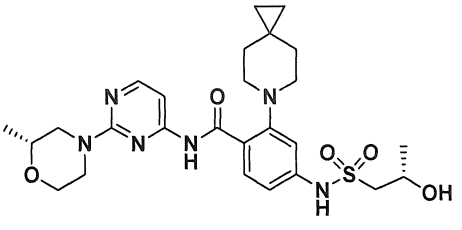
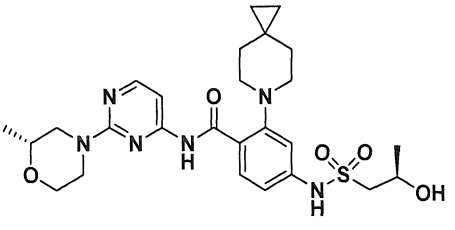
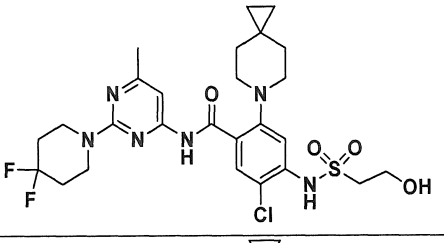
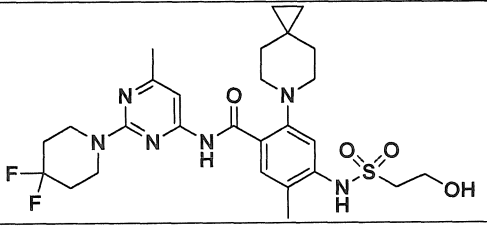
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
6-4		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	531,2
6-5		(*R*)-*N*-(6-Metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	515,2
6-6		(*R*)-4-(Etylsulfonamido)-N-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	529,2
6-7		N-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	549,2
6-8		(*R*)-4-((3-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,2
6-9		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(3,3-dioxido-1,3,4-oxathiazinan-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	577,2
6-10		4-(Xyclopentansulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	589,3

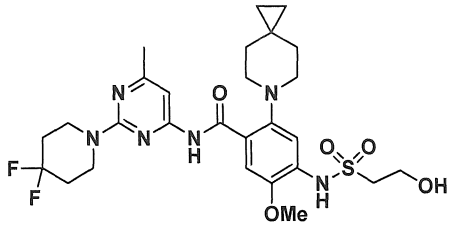
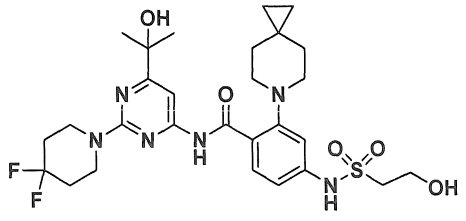
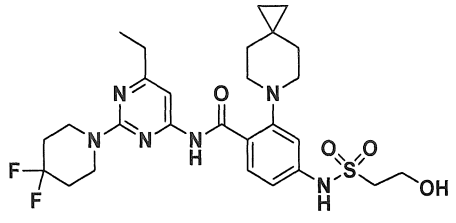
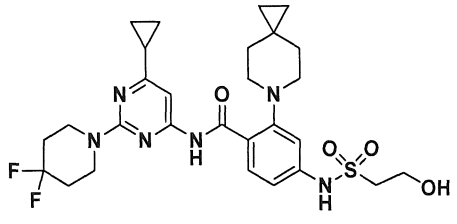
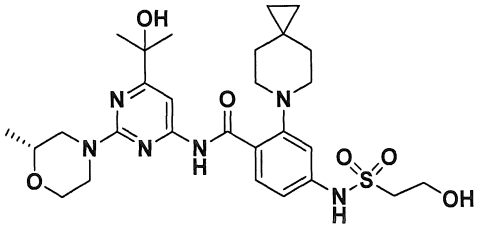
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
6-11		4-(Xyclobutanesulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	575,2
6-12		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	577,2
6-13		4-(Xyclobutanesulfonamido)-N-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	547,2
6-14		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1,1-dimetyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	577,3
6-15		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((3-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,2
6-16		4-(Xyclopropansulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,2
6-17		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-metoxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,9

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
6-18		4-((Xyclopropylmetyl)sulfonamido)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	575,2
6-19		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((3-hydroxyoxetan-3-yl)metyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	607,2
6-20		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1,1-dimetyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	593,2
6-21		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	535,2
6-22		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	563,2
6-23-1		4-(((*S*)-2-Hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,2
6-23-2		4-(((*R*)-2-Hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,2

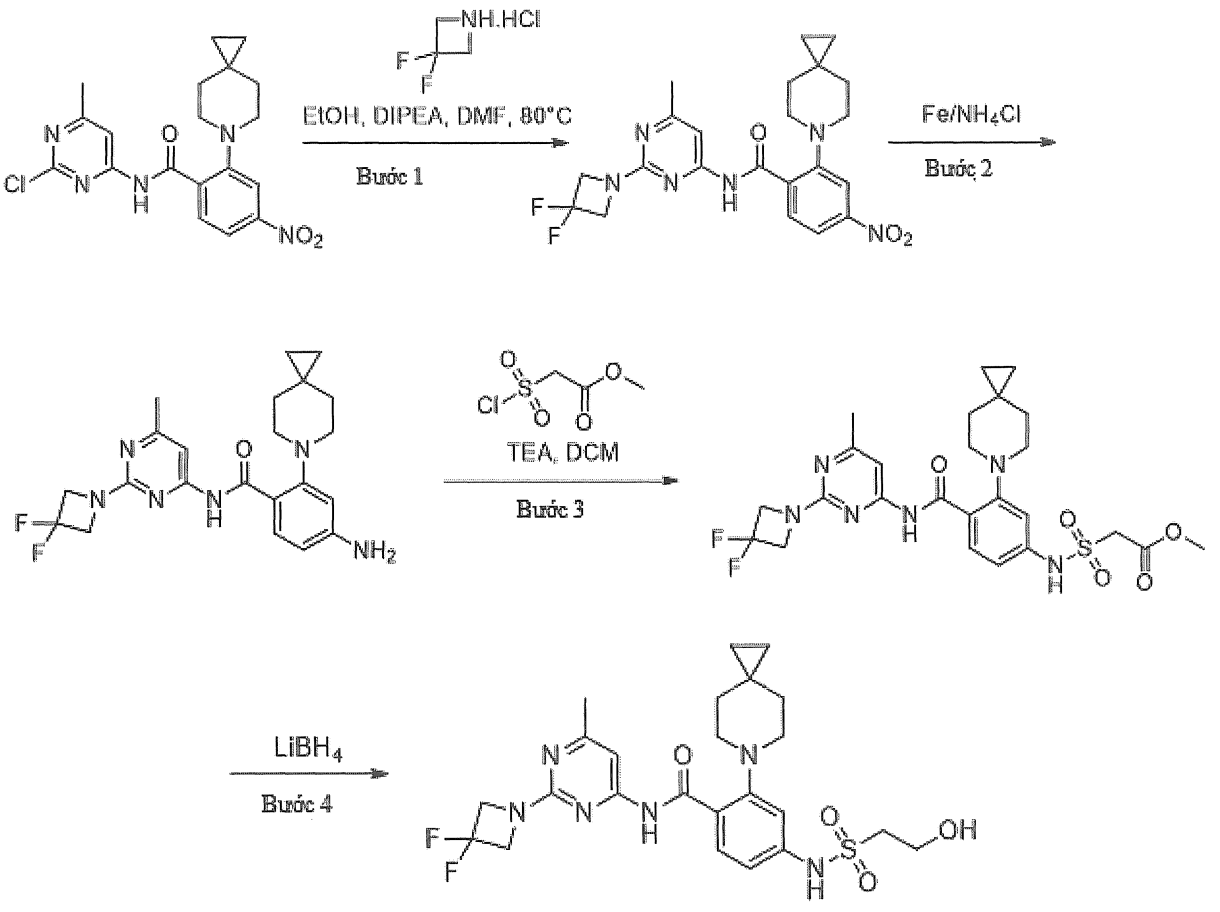
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
6-24-1		4-(((*S*)-2-Hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
6-24-2		4-(((*R*)-2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
6-25-1		(*S*)-*N*-(2-(4-flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,2
6-25-2		(*R*)-*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,2
6-26-1		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	565,2
6-26-2		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	565,2
6-27-1		4-(((*R*)-2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((R)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-	559,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
		azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	
6-27-2		4-(((*S*)-2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,2
6-28-1		(*R*)-4-((2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	572,2
6-28-2		(*S*)-4-((2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	572,2
6-29		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	550,2
6-30		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	564,2
6-31-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(1-hydroxyetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	605,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
6-31-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(1-hydroxyetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	605,2
6-32-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,1
6-32-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,1
6-33-1		4-(((*S*)-2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
6-33-2		4-(((*R*)-2-hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
6-34		5-Clo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	599,2
6-35		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-5-metyl-2-(6-	579,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
		azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	
6-36		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-5-metoxy-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	595,2
6-37		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	609,1
6-38		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-etylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,2
6-39		*N*-(6-Xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	591,2
6-40		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	589,3

Ví dụ 7: *N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bước 1: Gia nhiệt dung dịch của *N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,3 g, 0,747 mmol, Hợp chất trung gian 21-18), 3,3-difloazetidin hydroclorua (0,145 g, 1,120 mmol, Combi-Blocks) và DIPEA (0,261 ml, 1,49 mmol) trong DMF (0,5 ml) và etanol (1 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 × 50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế chất cô đặc bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng etyl axetat từ 30% đến 50% trong ete dầu mỏ để tạo ra *N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (180 mg, 0,393 mmol, hiệu suất 52,6 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ ppm 8,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,17 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 3,79 – 3,66 (m, 4 H), 3,17 (t, *J* = 5,4 Hz, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 1,28 (s, 4 H), 0,50 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 459,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Bổ sung bột sắt (0,066 g, 1,18 mmol) và amoni clorua (0,063 g, 1,18 mmol) vào dung dịch của *N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-nitro-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,18 g, 0,39 mmol) trong etanol (8 ml) và nước

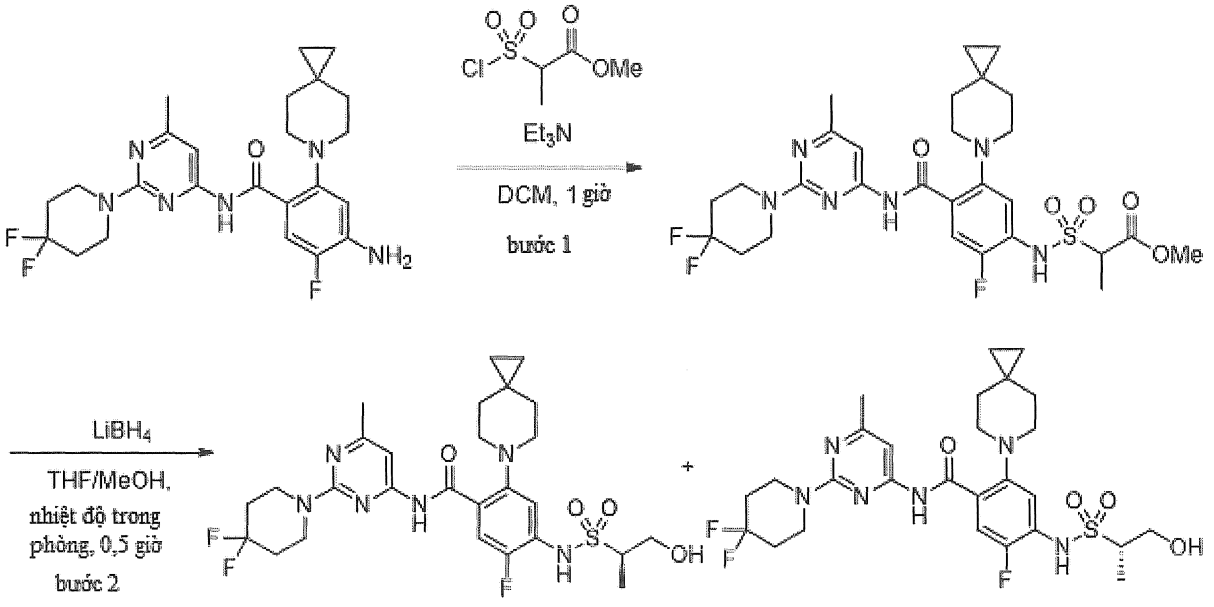
(8 ml). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ trước khi lọc nó qua tầng CELITE® và rửa bằng etyl axetat (3 × 100 ml). Rửa dịch lọc bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra 4-amino-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,12 g, 0,280 mmol, hiệu suất 71,3 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Nó được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. *m/z* (ESI): 429,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: Bổ sung Et_3N (0,078 ml, 0,560 mmol) và metyl 2-(closulfonyl)axetat (0,058 g, 0,336 mmol, Combi-blocks) vào dung dịch của 4-amino-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,120 g, 0,280 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ trước khi dập tắt nó bằng nước (50 ml) và chiết bằng DCM (3 × 50 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được metyl 2-(*N*-(4-((2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfamoyl)axetat (140 mg, 0,25 mmol, hiệu suất 89 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. *m/z* (ESI): 565,2 $(M+H)^+$.

Bước 4: Xử lý dung dịch của metyl 2-(*N*-(4-((2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfamoyl)axetat (130 mg, 0,230 mmol) trong THF (5 ml) bằng $LiBH_4$ (230 µl, 0,460 mmol) ở nhiệt độ -30°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C trước khi dập tắt nó bằng dung dịch bão hòa trong nước của NH_4Cl (50 ml) ở nhiệt độ 0°C và chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (5 ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế chất cô đặc bằng sắc ký cột nhanh rửa giải với gradien của EtOAc từ 20% đến 100% trong hexan để tạo ra *N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (60 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 48,6 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,55 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 8,05 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,45 (d, *J*=12,3 Hz, 4 H), 3,76 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 3,64 (s, 1 H), 3,57 (s, 1 H), 2,97 (t, *J*=5,4 Hz, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,74 (br s, 4 H), 0,40 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 537,2 $(M+H)^+$.

Các Ví dụ 8-1 và 8-2: (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-

yl)benzamit và (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bước 1: Bổ sung metyl 2-(closulfonyl)propanoat (177 mg, 0,95 mmol, Enamin) vào dung dịch của 4-amino-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,41 g, 0,86 mmol, Hợp chất trung gian 21) và trietylamin (0,18 ml, 1,30 mmol) trong DCM (3 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ sau đó cô hỗn hợp trong chân không và sau đó tinh chế bằng sắc ký silicagel bằng cách sử dụng cột silicagel đã đóng gói sẵn Redi-Sep (12 g), rửa giải bằng gradien EtOAc/heptan 25%, để tạo ra metyl 2-(N-(4-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-2-flo-5-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfamoyl)propanoat (0,54 g, 0,48 mmol, hiệu suất 54,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,71 (s, 1 H) 10,66 (br s, 1 H) 7,88 (d, *J*=11,61 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=7,26 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 4,38 (d, *J*=7,05 Hz, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 2,98 (br t, *J*=4,56 Hz, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 1,92 - 2,07 (m, 4 H) 1,57 - 1,91 (m, 4 H) 1,52 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,77 (s, 1 F) -126,39 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 625,2 $(M+H)^+$.

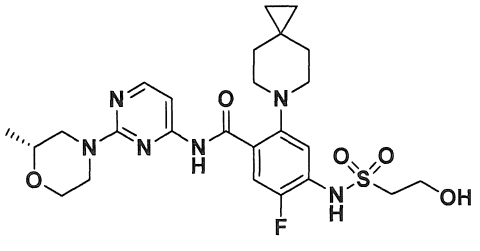
Bước 2: Bổ sung từng giọt metanol (0,10 ml, 2,52 mmol) vào dung dịch THF (2,5 ml) của metyl 2-(*N*-(4-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-2-flo-5-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfamoyl)propanoat (192 mg, 0,31 mmol) và lithi borohydrua (2,0 M trong THF, 0,35 ml, 0,69 mmol). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút và sau đó bổ sung NH_4Cl trong nước. Chiết sản phẩm vào

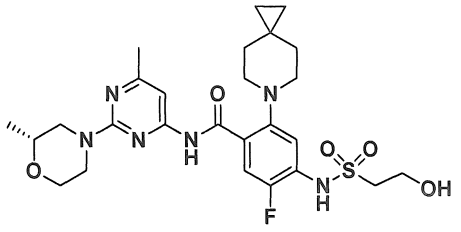
EtOAc (2x), và làm khô các dịch chiết kết hợp trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được sản phẩm triệt quang dưới dạng chất rắn. Nguyên liệu này được tách ra bằng SFC điều chế bằng cách sử dụng cột OD (250 x 21 mm, 5 mm) và cột OD (150 X 21 mm, 5 mm) với pha động là 90% CO_2 Lỏng và 10% EtOH/0,2% trietylamin bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy bằng 80 ml/phút để tạo ra:

Ví dụ 8-1: (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ nhất (94 mg, 0,16 mmol, hiệu suất 33,2%, ee >99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,74 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=11,82 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,26 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 3,77 - 3,96 (m, 6 H) 3,37 -3,54 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 2,88 - 3,05 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 4 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,31 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,77 (s, 1 F) -127,36 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 597,2 $(M+H)^+$.

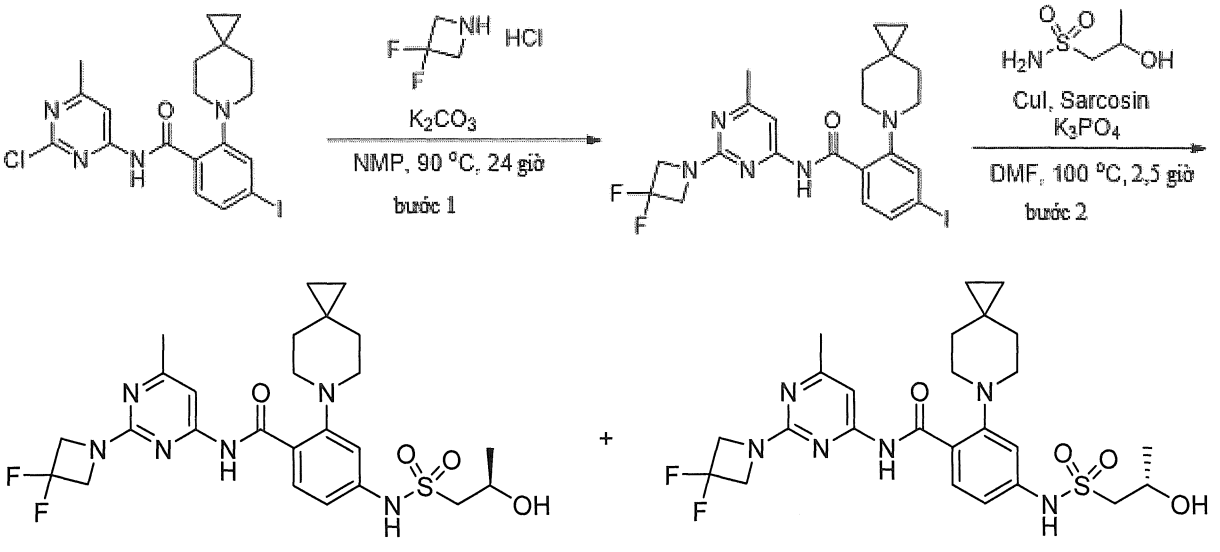
Ví dụ 8-2: (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ hai (102 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 36,1%, ee 98,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,74 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=11,82 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,26 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 3,77 - 3,96 (m, 6 H) 3,37 -3,54 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 2,88 - 3,05 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 4 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,31 (d, *J*=6,84 Hz, 3 H) 0,40 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -94,76 (s, 1 F) -127,73 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 597,2 $(M+H)^+$. Hóa học lập thể được gán tùy ý.

Bảng 9: Các Ví dụ từ 9-1 đến 9-2 được điều chế theo quy trình tương tự đối với các Ví dụ 8-1 và 8-2:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
9-1		(*R*)-5-Flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	549,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
9-2		(*R*)-5-Flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	563,2

Các Ví dụ 10-1 và 10-2: (*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit và (S)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bước 1: Gia nhiệt hỗn hợp của *N*-(2-clo-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (2,0 g, 4,14 mmol, Hợp chất trung gian 17), 3,3-difloazetidin hydroclorua (1,07 g, 8,29 mmol, Combi-Blocks Inc.), và kali cacbonat (1,72 g, 12,4 mmol, Combi-Blocks, Inc.) trong NMP (10 ml) lên 90 °C trong thời gian 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung EtOAc (10 ml), và sau đó rửa hỗn hợp bằng nước (1 x 10 ml), HCl 1N (1 x 10 ml) và nước muối (1 x 10 ml). Sau đó làm khô hỗn hợp trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được chất rắn. Sau đó tạo huyền phù chất rắn trong MeOH và lọc, sau đó làm khô trong chân không để tạo ra N-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (1,16 g, 2,15 mmol, hiệu suất 51,9%) dưới dạng chất

rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,53 (br s, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 4,43 (t, *J*=12,44 Hz, 4 H) 3,02 (br t, *J* = 5,08 Hz, 4 H) 2,31 - 2,38 (m, 3 H) 1,65 - 1,82 (m, 4 H) 0,39 (s, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -99,09 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 540,0 $(M+H)^+$.

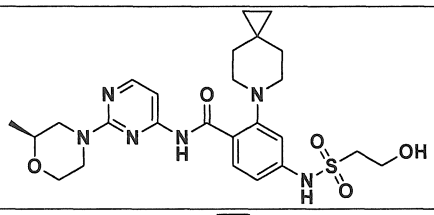
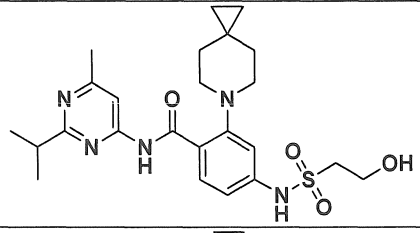
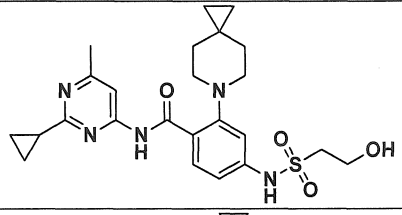
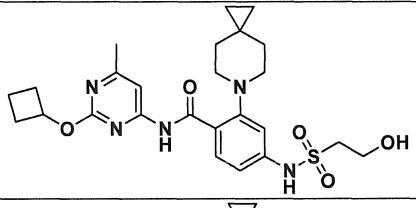
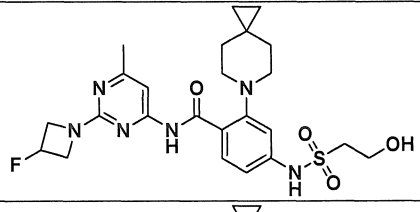
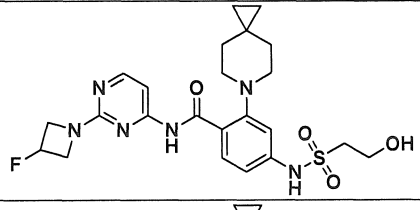
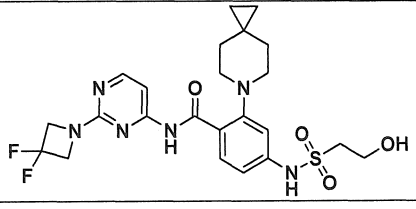
Bước 2: Đặt hỗn hợp của 2-hydroxypropan-1-sulfonamit (206 mg, 1,48 mmol, Hợp chất trung gian 23), đồng(I) iodua (71 mg, 0,37 mmol), sarcosin (66 mg, 0,74 mmol), và kali photphat (787 mg, 3,71 mmol) dưới khí quyển argon, hấp thụ trong DMF khan (3 ml), và làm ấm lên 50 °C trong thời gian 5 phút. Bổ sung *N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,40 g, 0,74 mmol) trong một phần và gia nhiệt hỗn hợp lên 100 °C trong thời gian 2,5 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước, và chiết sản phẩm vào EtOAc (2x). Rửa các dịch chiết kết hợp bằng nước (2x), NH_4Cl bão hòa/NH_4OH 9:1 (1x), làm khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong chân không để thu được sản phẩm triệt quang dưới dạng dầu. Nguyên liệu này được tách ra bằng SFC điều chế bằng cách sử dụng cột IF (250 x 301 mm, 5 mm) với pha động là 75% CO_2 Lỏng và 25% MeOH bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy bằng 130 ml/phút để tạo ra:

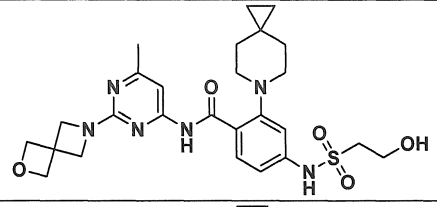
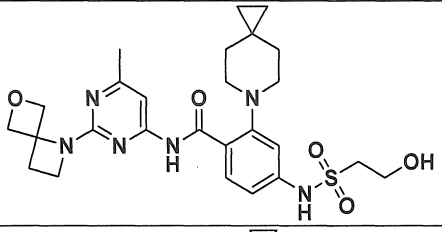
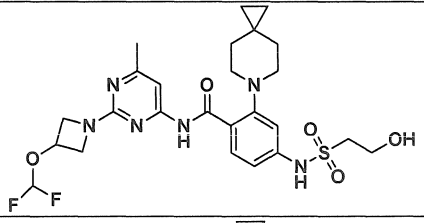
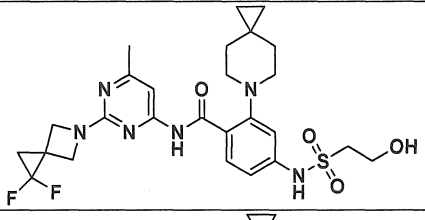
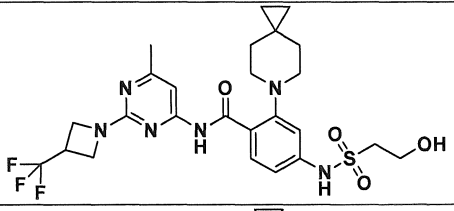
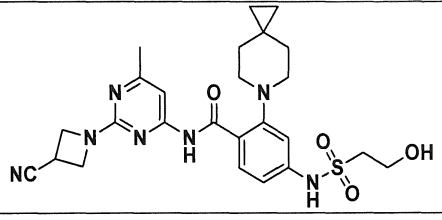
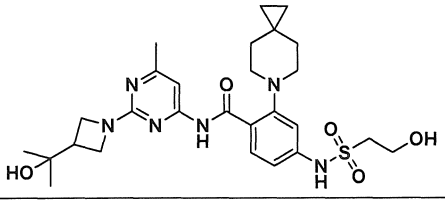
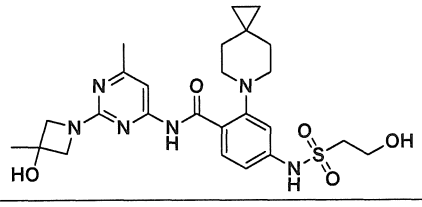
Ví dụ 10-1: (*R*)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ nhất (88 mg, 0,16 mmol, hiệu suất 21,6%, ee >99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,54 (s, 1 H) 8,05 (d, *J* = 8,71 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,27 (d, *J* = 1,87 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 8,71, 1,87 Hz, 1H) 4,44 (t, *J* = 12,44 Hz, 4 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 2,97 (br t, *J* = 4,87 Hz, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 1,74 (br s, 4 H) 1,19 (d, *J* = 6,22 Hz, 3H) 0,40 (s, 4 H). 2 proton có thể trao đổi được không được quan sát thấy. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -99,08 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 551 $(M+H)^+$.

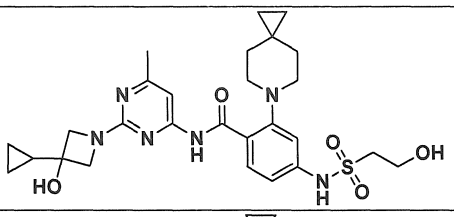
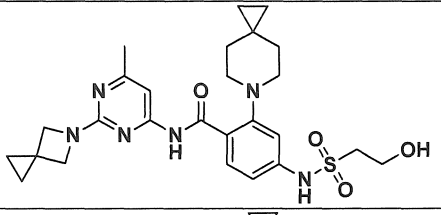
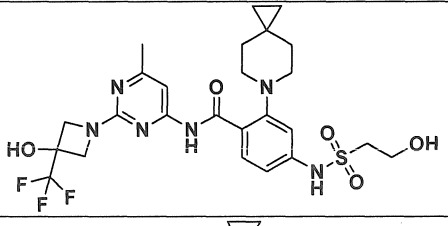
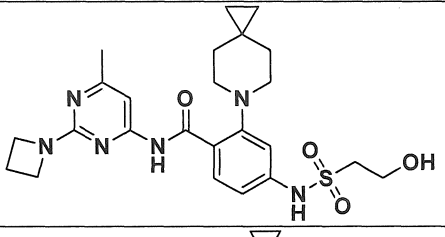
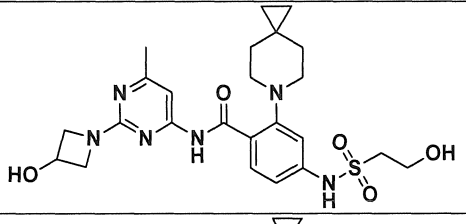
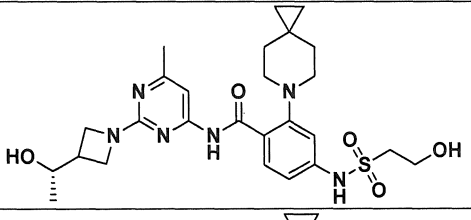
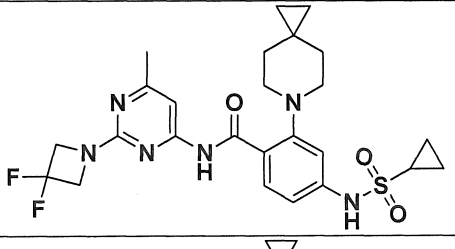
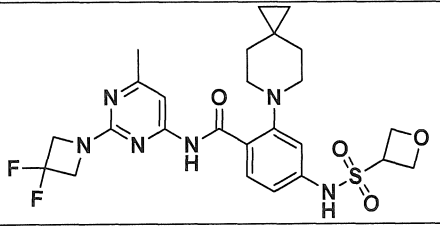
Ví dụ 10-2: (*S*)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ hai (89 mg, 0,162 mmol, hiệu suất 21,8%, ee 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,55 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,71 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,26 (d, *J* = 1,87 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 8,71, 1,87 Hz, 1H) 4,43 (t, *J* = 12,44 Hz, 4 H) 4,11 (d, *J* = 6,01 Hz, 1 H) 3,21 - 3,31 (m, 2 H) 2,97 (br t, *J* = 4,87 Hz, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 1,53 - 2,01 (m, 4 H) 1,19 (d, *J* = 6,43 Hz, 3 H) 0,40 (s, 4 H). 2 proton có thể trao đổi được không được quan sát thấy.

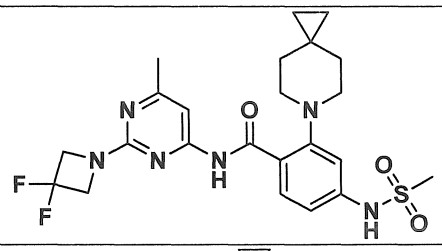
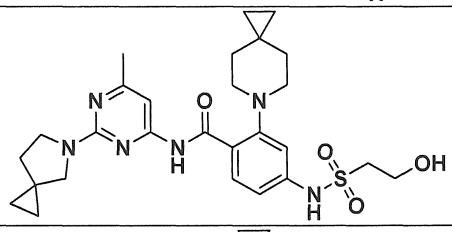
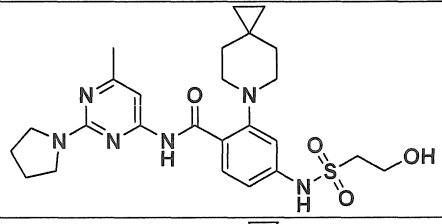
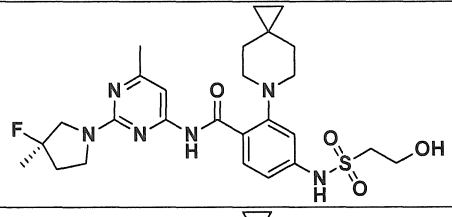
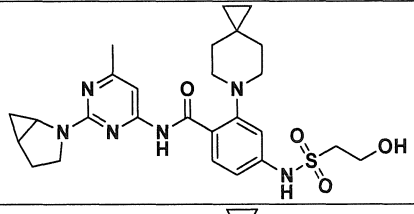
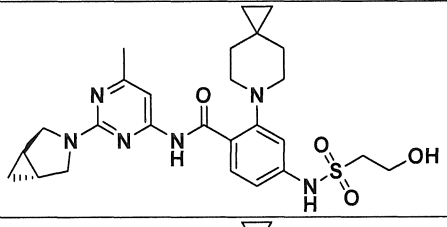
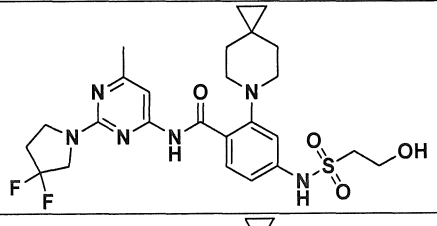
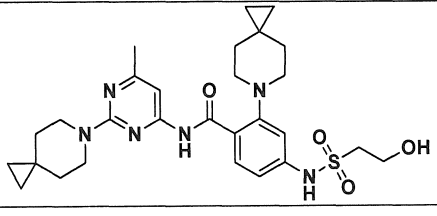
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -99,09 (s, 1 F). *m/z* (ESI): 551 $(M+H)^+$. Hóa học lập thể được gán tùy ý.

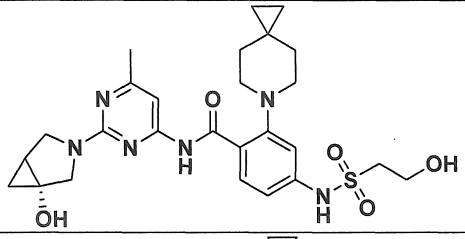
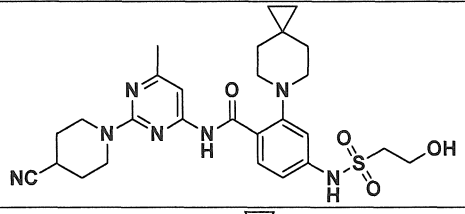
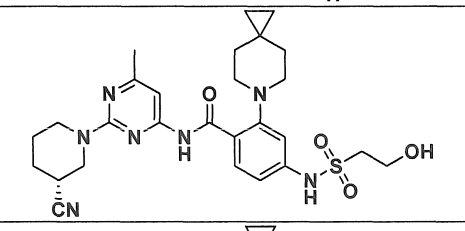
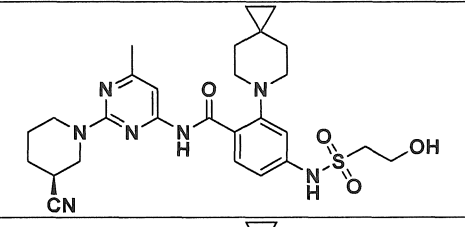
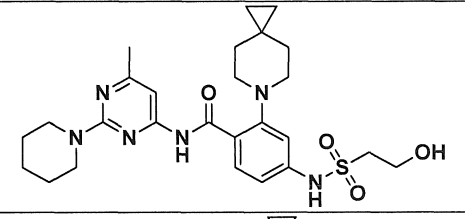
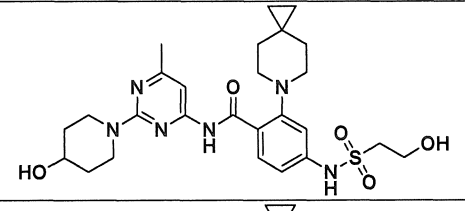
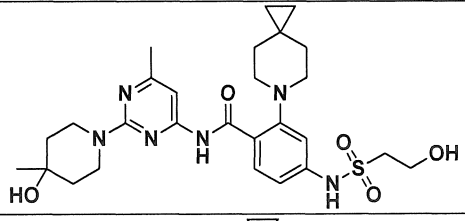
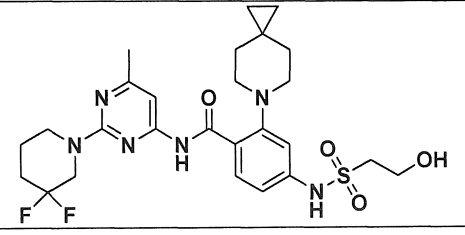
Bảng 10: Các Ví dụ từ 11-1 đến 11-83 được điều chế theo quy trình tương tự đối với Ví dụ 10:

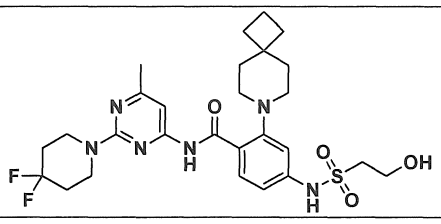
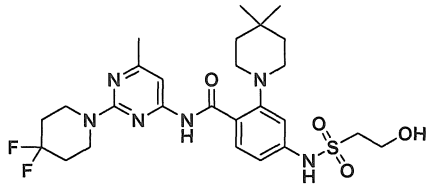
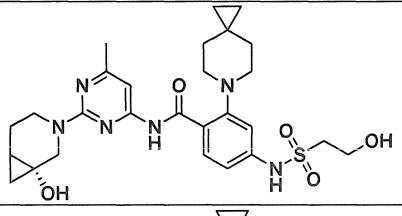
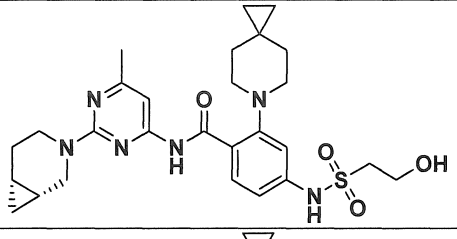
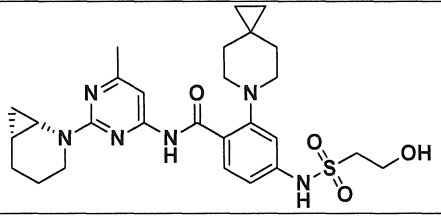
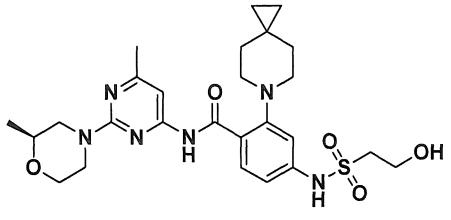
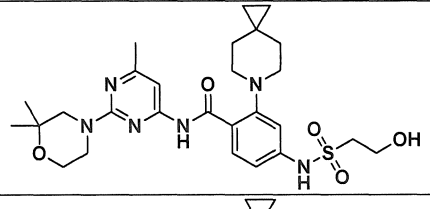
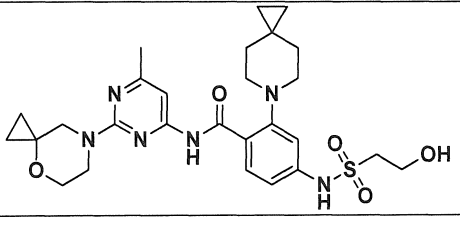
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-1		(*S*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	531,2
11-2		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(2-isopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	488,1
11-3		*N*-(2-Xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	486,1
11-4		*N*-(2-Xyclobutoxy-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	516,2
11-5		*N*-(2-(3-Floazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	519,2
11-6		*N*-(2-(3-Floazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	505,1
11-7		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	523,1

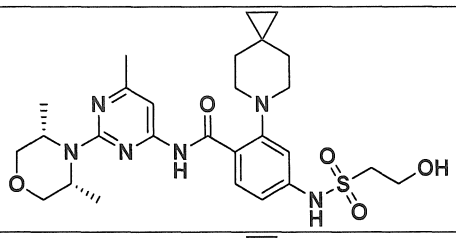
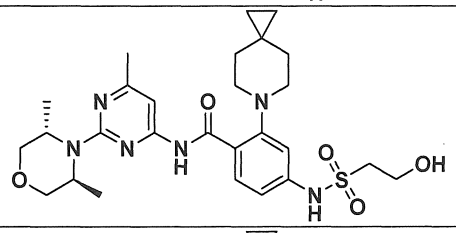
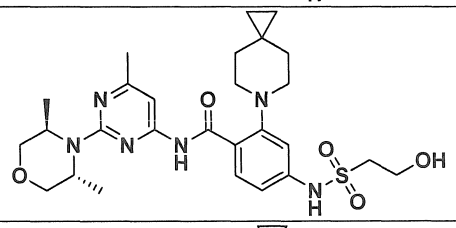
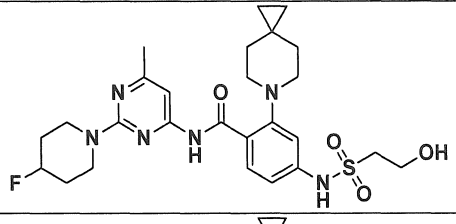
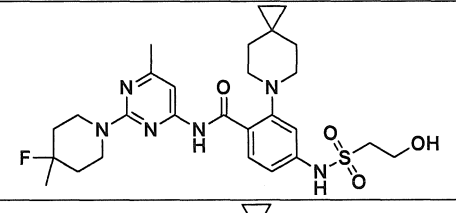
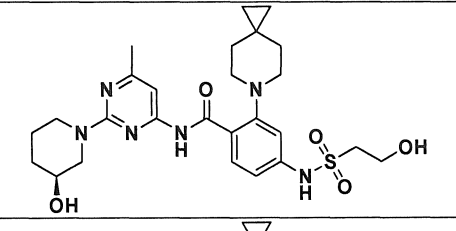
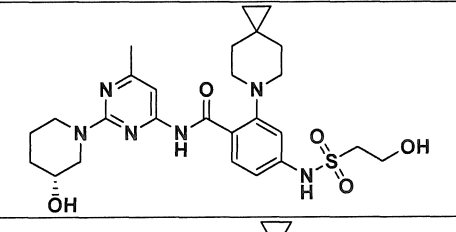
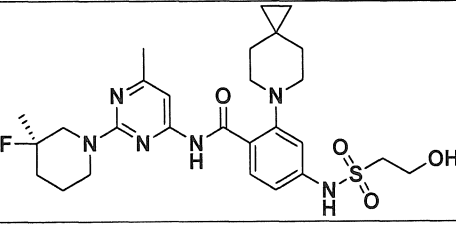
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-8		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	543,2
11-9		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptan-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	543,2
11-10		*N*-(2-(3-(Diflometoxy)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	567,2
11-11		*N*-(2-(1,1-Diflo-5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	563,2
11-12		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(3-(triflometyl)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	569,2
11-13		*N*-(2-(3-Xyanoazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	526,2
11-14		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,2
11-15		*N*-(2-(3-Hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	531,2

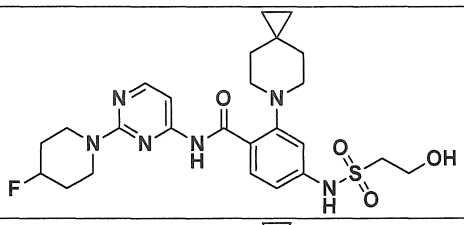
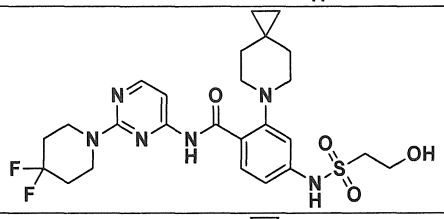
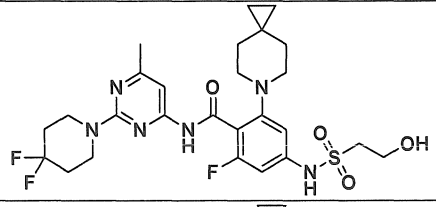
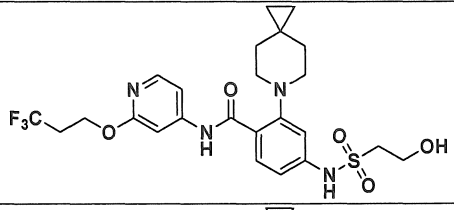
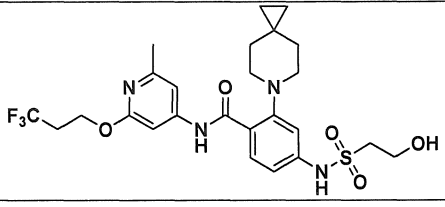
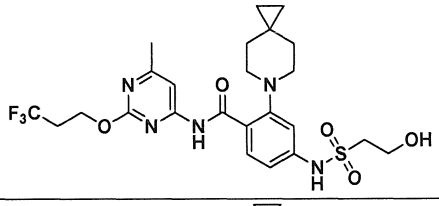
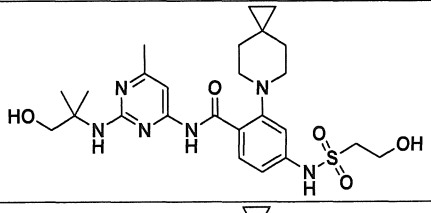
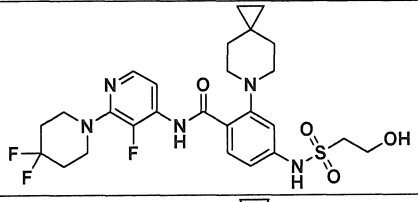
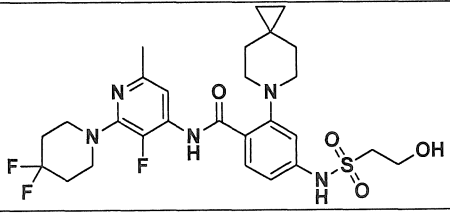
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-16		*N*-(2-(3-Xyclopropyl-3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	557,2
11-17		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	527,2
11-18		*N*-(2-(3-Hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	585,2
11-19		*N*-(2-(Azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	501,2
11-20		*N*-(2-(3-Hydroxyazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	517,2
11-21		(*S*)-*N*-(2-(3-(1-Hydroxyetyl)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
11-22		4-(Xyclopropansulfonamido)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	533,2
11-23		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	549,2

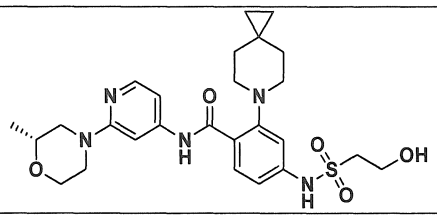
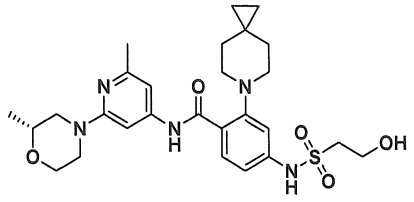
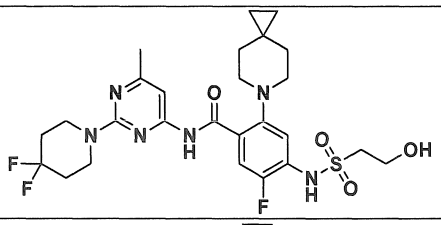
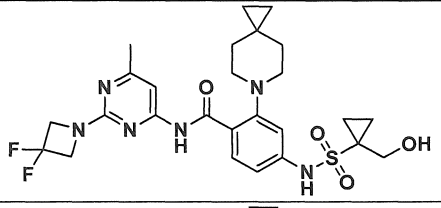
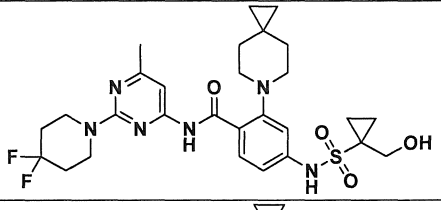
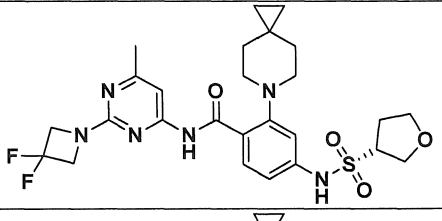
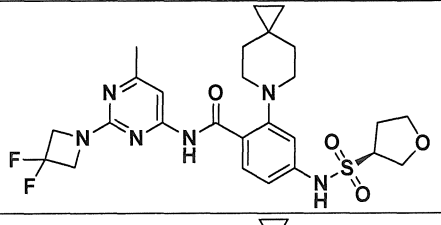
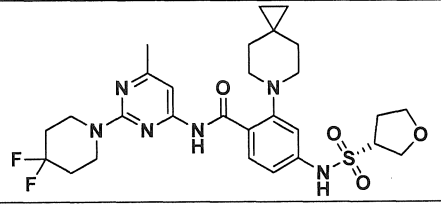
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-24		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	507,1
11-25		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	541,2
11-26		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(pyrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	515,2
11-27		(*R*)-*N*-(2-(3-flo-3-metylpyrolidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	547,3
11-28		*N*-(2-(2-Azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	527,2
11-29		*N*-(2-((1*R*,5*S*)-3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	527,2
11-30		*N*-(2-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	551,2
11-31		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	555,2

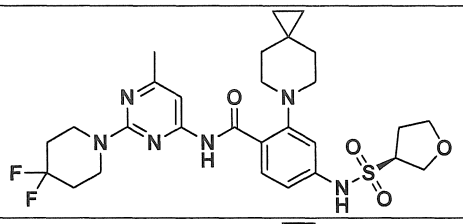
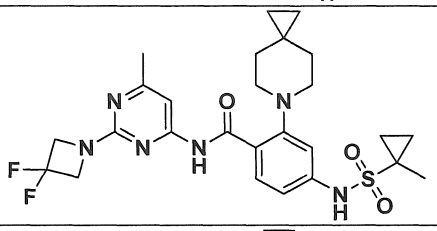
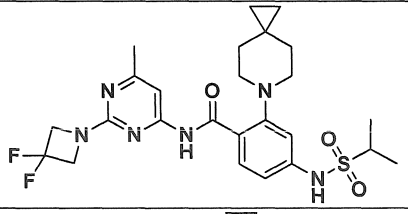
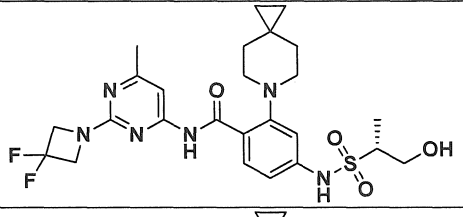
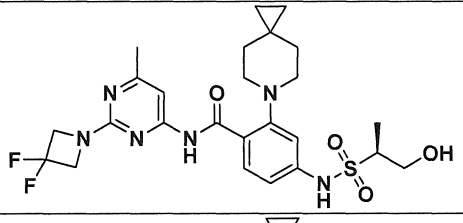
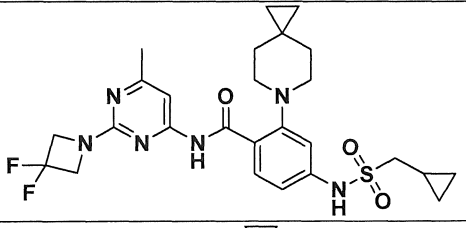
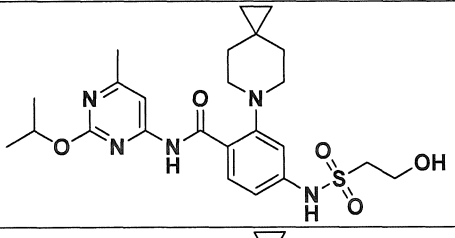
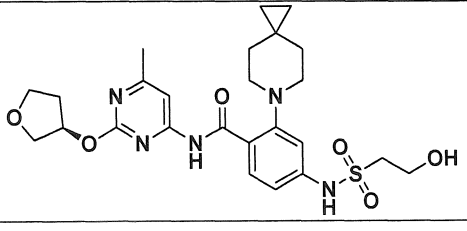
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-32		*N*-(2-((1*R*)-1-Hydroxy-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	543,2
11-33		*N*-(2-(4-Xyanopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	554,2
11-34		(*R*)-*N*-(2-(3-Xyanopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	554,2
11-35		(*S*)-*N*-(2-(3-Xyanopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	554,2
11-36		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	529,3
11-37		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
11-38		*N*-(2-(4-Hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,2
11-39		*N*-(2-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	565,2

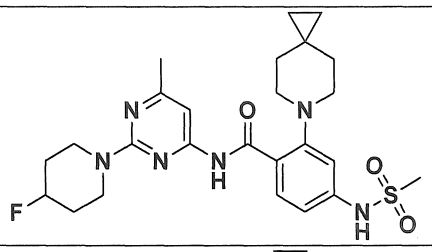
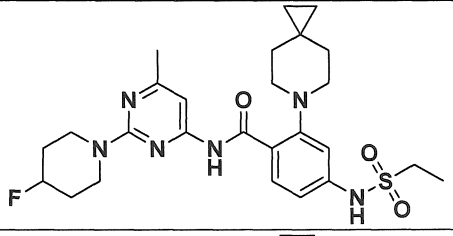
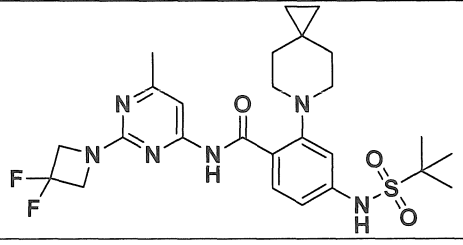
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-40		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)benzamit	579,2
11-41		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(4,4-dimetylpiperidin-1-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)benzamit	567,2
11-42		*N*-(2-((1*R*)-1-Hydroxy-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	557,2
11-43		*N*-(2-((1*R*,6*R*)-3-Azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	541,2
11-44		*N*-(2-((1S,6R)-2-Azabixyclo[4.1.0]heptan-2-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	541,2
11-45		(*S*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
11-46		*N*-(2-(2,2-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,3
11-47		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	557,3

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-48		*N*-(2-((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,3
11-49		*N*-(2-((3S,5S)-3,5-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,3
11-50		*N*-(2-((3*R*,5*R*)-3,5-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	559,3
11-51		*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	547,2
11-52		*N*-(2-(4-Flo-4-metylpiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,3
11-53		(*S*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
11-54		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	545,2
11-55		(*R*)-*N*-(2-(3-Flo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,2

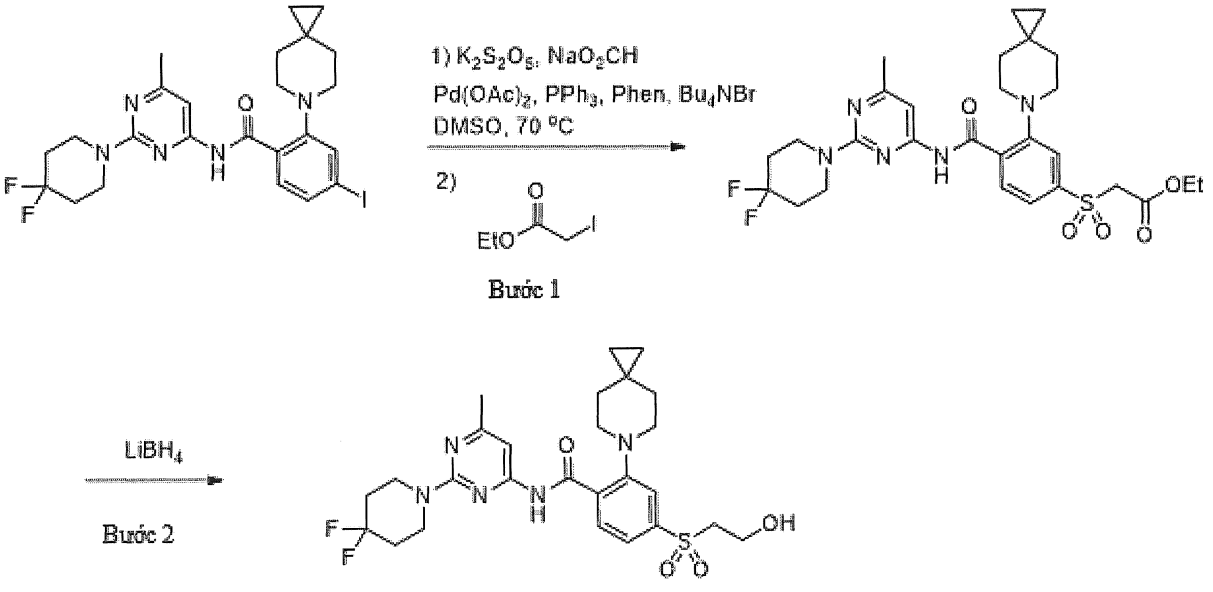
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-56		*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	533,2
11-57		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	551,2
11-58		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	583,2
11-59		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-N-(2-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl)benzamit	543,2
11-60		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-metyl-6-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	557,2
11-61		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	558,2
11-62		*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	533,2
11-63		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-3-flopyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	568,2
11-64		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-3-flo-6-metylpyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	582,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-65		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(2-metylmorpholino)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	530,2
11-66		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-metyl-6-(2-metylmorpholino)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	544,3
11-67		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	583,4
11-68		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(hydroxymetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	563,2
11-69		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(hydroxymetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	591,2
11-70		(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	563,2
11-71		(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	563,2
11-72		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	591,3

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-73		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	591,3
11-74		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	547,2
11-75		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	535,2
11-76		(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	551,2
11-77		(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	551,2
11-78		4-((Xyclopropylmetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	547,2
11-79		4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-isopropoxy-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	504,2
11-80		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	532,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
11-81		*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	517,2
11-82		4-(Etylsulfonamido)-*N*-(2-(4-flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	531,2
11-83		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1,1-dimetyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	549,2

Ví dụ 12: *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



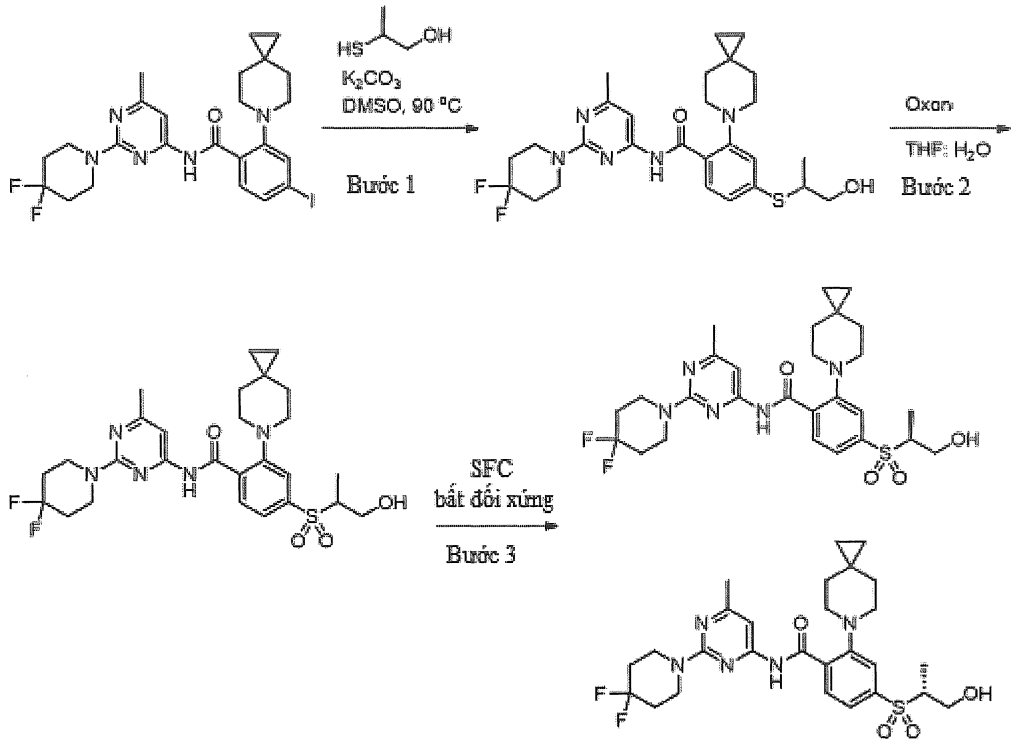
Bước 1: Khuấy hỗn hợp của *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (500 mg, 0,881 mmol, Hợp chất trung gian 19), triphenylphosphin (34,7 mg, 0,132 mmol, Aldrich St. Louis, MO Mỹ), 1,10-phenanthrolin (23,82 mg, 0,132 mmol, Aldrich St. Louis, MO Mỹ), paladi(II) axetat

(9,89 mg, 0,044 mmol, Strem Chemicals, Inc. Newburyport, MA Mỹ), natri format (132 mg, 1,939 mmol, Thermo Fisher Scientific, Grand Island, NY Mỹ), và tetrabutylamoni bromua (426 mg, 1,322 mmol, Aldrich St. Louis, MO Mỹ) trong dimetyl sulfoxit (3 ml) dưới N2 ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung etyl iodoaxetat (0,157 ml, 1,322 mmol, Aldrich St. Louis, MO Mỹ). Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng nước (20 ml) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 40 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ và cô. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn (silicagel, EtOAc/heptan 0%-100%) tạo ra etyl 2-((4-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfonyl)axetat (330 mg, 0,558 mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,14 (br s, 1H), 8,27 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,03-3,13 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,90-2,07 (m, 4H), 1,71 (br s, 4H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,39 (s, 4H). m/z (ESI): 592,3 (M+H)+.

Bước 2: Bổ sung dung dịch lithi borohydrua (2,0M trong tetrahydrofuran 0,541 ml, 1,082 mmol, Aldrich St. Louis, MO Mỹ) từng giọt vào dung dịch của etyl 2-((4-((2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)carbamoyl)-3-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)phenyl)sulfonyl)axetat (320 mg, 0,541 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (3,5 ml) dưới N_2 ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dập tắt hỗn hợp bằng NH_4Cl bão hòa (18 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Sau đó chiết hỗn hợp bằng EtOAc (2 x 30 ml). Sau đó làm khô các dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ và cô. Tinh chế bằng sắc ký của phần cặn (silicagel, EtOAc/heptan 0% - 100%) tạo ra *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (60 mg, 0,109 mmol, hiệu suất 20%) tạo ra *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (60 mg, 0,109 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13,17 (br s, 1H), 8,25 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,82 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (br s, 1H), 4,91 (br t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,92 (br s, 4H), 3,68-3,77 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,87-2,08 (m, 4H), 1,70 (br d, *J* = 1,0

Hz, 4H), 0,39 (s, 4H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ ppm -94,76 (s, 2F). m/z (ESI): 550,1 (M+H)+.

Các Ví dụ 13-1 và 13-2: (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit và (*R*)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



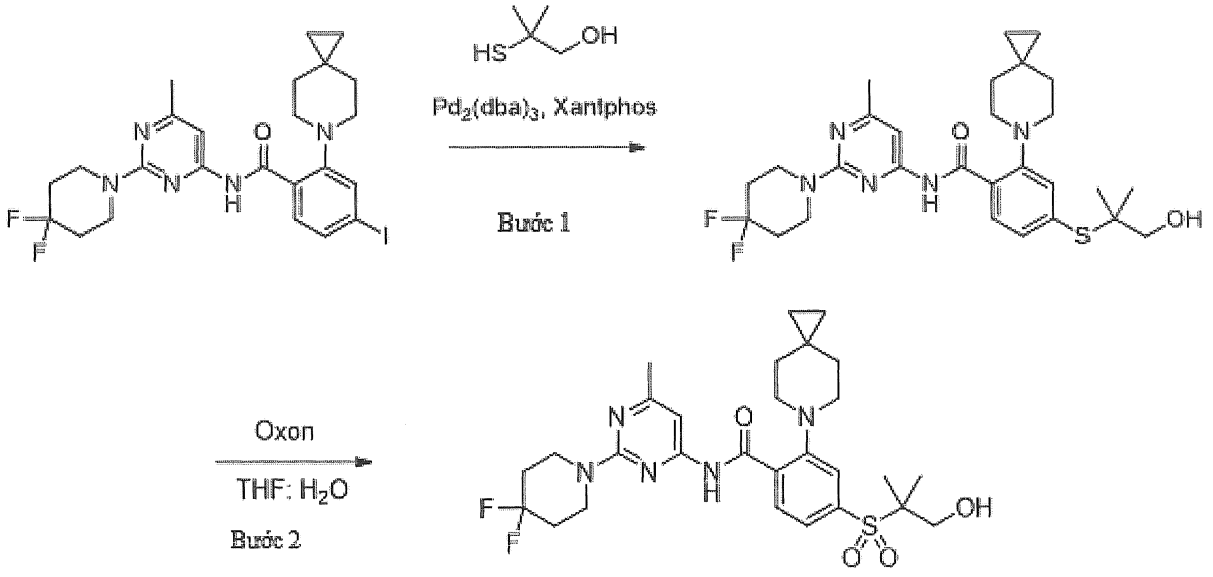
Bước 1: Gia nhiệt *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (1,08 g, 1,90 mmol, Hợp chất trung gian 19), 2-mercaptopropan-1-ol (0,48 g, 5,21 mmol, Enamin), và kali cacbonat (0,237 ml, 3,91 mmol) trong 4 ml DMSO ở nhiệt độ 90°C trong lọ đã bịt kín trong thời gian 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung 50 ml etyl axetat và 10 ml nước muối. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô, và làm bay hơi. Hấp thụ sản phẩm thu được trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc 0-30% trong heptan) để thu được *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)thio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,39 - 0,44 (m, 4 H) 1,37 - 1,43 (m, 3 H) 1,55 - 1,60 (m, 4 H) 1,96 - 2,04 (m, 4 H) 2,35 - 2,41 (m, 3 H) 3,01 - 3,11 (m, 4 H) 3,46 - 3,78 (m, 3 H) 3,96 - 4,05 (m, 4 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 8,12 - 8,32 (m, 1 H) 13,01 - 13,37 (m, 1 H). *m/z* (ESI): 531,4 $(M+H)^+$.

Bước 2: Bổ sung hợp chất oxon monopersulfat (0,72 g, 1,17 mmol) trong 5 ml nước vào *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)thio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,62 g, 1,17 mmol) trong 15 ml THF. Sau khi khuấy trong thời gian 1,5 giờ, LCMS thể hiện hỗn hợp của sulfon và sulfoxit được tạo thành. Bổ sung thêm 0,4 g oxon trong 3 ml nước. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ nữa, bổ sung EtOAc (50 ml) và nước muối (20 ml) vào hỗn hợp phản ứng và lấy lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô, và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô thông qua SFC điều chế bằng cách sử dụng cột (S,S) Whelk-01 (250 X 21 mm, 5mm) với pha động là 60% CO_2 Lỏng và 40% MeOH, tốc độ dòng chảy bằng 80 ml/phút để thu được *N*-(5-clo-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (337 mg, 0,58 mmol, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,30 - 0,57 (m, 4 H) 1,27 - 1,37 (m, 3 H) 1,59 - 1,72 (m, 4 H) 1,94 - 2,10 (m, 4 H) 2,40 - 2,54 (m, 3 H) 2,55 - 2,97 (m, 1 H) 3,05 - 3,23 (m, 4 H) 3,28 - 3,41 (m, 1 H) 3,84 - 4,06 (m, 6 H) 7,63 - 7,86 (m, 2 H) 8,13 - 8,37 (m, 1 H) 11,08 - 11,59 (m, 1 H). *m/z* (ESI): 598,3 $(M+H)^+$. Hỗn hợp triệt quang này được tách ra bằng SFC điều chế bằng cách sử dụng OD (250 x 21 mm, 5 mm) với pha động là 85% CO_2 Lỏng và 15% iPrOH và tốc độ dòng chảy bằng 90 ml/phút để tạo ra:

Ví dụ 13-1: (*S*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ nhất (85 mg, ee > 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 12,74 - 13,01 (m, 1 H), 8,36 - 8,54 (m, 1 H), 7,69 - 8,03 (m, 2 H), 7,41 - 7,58 (m, 1 H), 3,83 - 4,06 (m, 6 H), 3,25 - 3,43 (m, 1 H), 3,03 - 3,17 (m, 4 H), 2,50 - 2,81 (m, 1 H), 2,31 - 2,42 (m, 3 H), 1,93 - 2,10 (m, 4 H), 1,61 - 1,90 (m, 4 H), 1,28 - 1,36 (m, 3 H), 0,35 - 0,50 (m, 4 H). *m/z* (ESI): 563,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13-2: (*R*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ hai (84 mg, ee 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 12,71 - 13,05 (m, 1 H), 8,39 - 8,56 (m, 1 H), 7,74 - 8,03 (m, 2 H), 7,38 - 7,54 (m, 1 H), 3,81 - 4,04 (m, 6 H), 3,26 - 3,39 (m, 1 H), 3,03 - 3,19 (m, 4 H), 2,48 - 2,83 (m, 1 H), 2,33 - 2,41 (m, 3 H), 1,92 - 2,10 (m, 4 H), 1,60 - 1,90 (m, 4 H), 1,28 - 1,33 (m, 3 H), 0,36 - 0,46 (m, 4 H). *m/z* (ESI): 563,2 $(M+H)^+$. Hóa học lập thể được gán tùy ý.

Ví dụ 14: *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

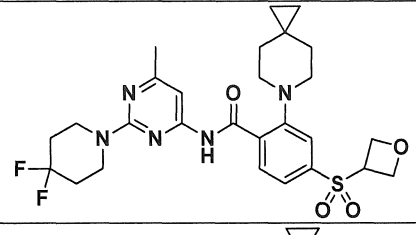
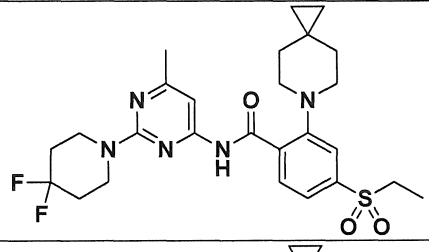
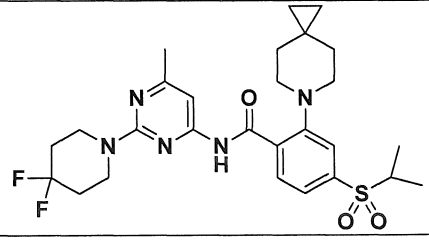
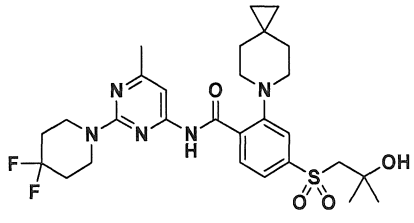


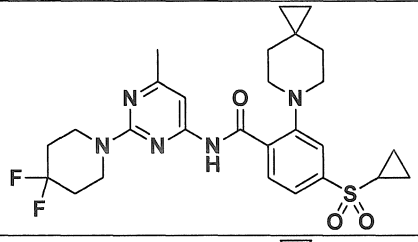
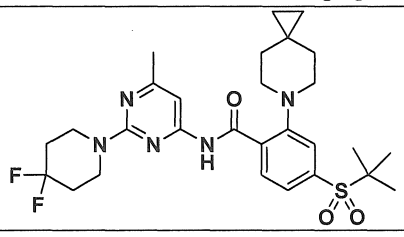
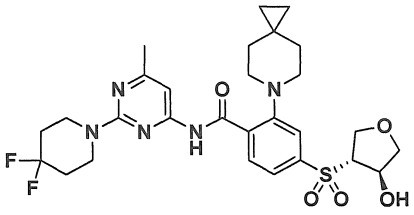
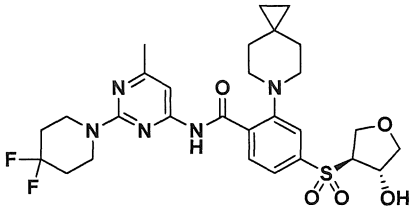
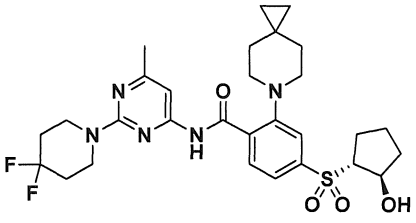
Bước 1: Cho *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,55 g, 0,967 mmol, Hợp chất trung gian 19), 4,5-bis(diphenylphos-phino)-9,9-dimetyl-xanthen (0,034 g, 0,058 mmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) cloroform (0,035 g, 0,034 mmol), DIPEA (0,4 ml, 2,29 mmol), và 2-mercapto-2-metylpropan-1-ol (0,134 g, 1,29 mmol) trong 3 ml dioxan đi qua N_2 trong thời gian 5 phút trong ống đã bịt kín. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hấp thụ sản phẩm thô thu được trên nút silicagel và tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc 0-7% trong DCM) để thu được *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)thio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,38 - 0,47 (m, 4 H) 1,25 - 1,31 (m, 6 H) 1,56 - 1,56 (m, 4 H) 1,94 - 2,04 (m, 4 H) 2,35 - 2,41 (m, 3 H) 3,03 - 3,12 (m, 4 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,95 - 4,04 (m, 4 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,48 - 7,52 (m, 1 H) 8,14 - 8,32 (m, 1 H) 12,96 - 13,41 (m, 1 H). 4H gối lên với đỉnh nước. *m/z* (ESI): 546,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Bổ sung hợp chất oxon monopersulfat (0,52 g, 0,85 mmol) trong nước (5 ml) vào *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)thio)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,36 g, 0,66 mmol) trong THF (15 ml) đã được làm lạnh xuống 0°C. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 2,5 giờ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 0,35 g oxon. Sau 1 giờ LCMS thể hiện sulfoxit hầu như đã bị tiêu thụ hết. Bổ sung etyl axetat (40 ml) và nước muối (20 ml) và

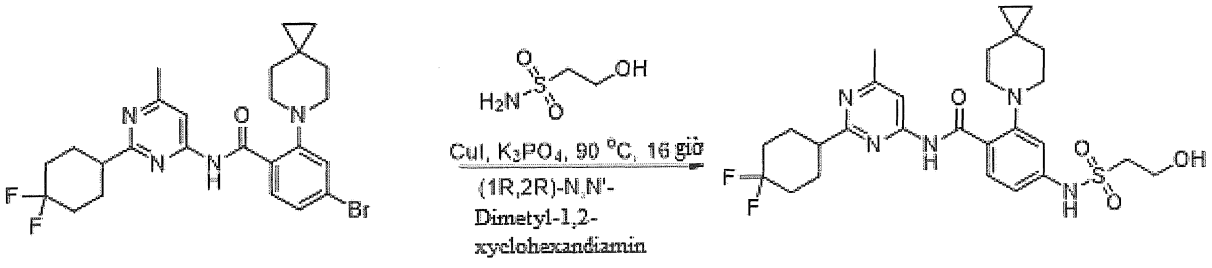
lớp hữu cơ được tách ra, làm khô và làm bay hơi. Tinh chế hỗn hợp thô thông qua SFC điều chế bằng cách sử dụng (*S,S*) Whelk-01 (250 x 21 mm, 5mm) với pha động là 60% CO_2 Lỏng và 40% MeOH bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy bằng 80 ml/phút để thu được *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,15 - 8,73 (m, 1 H), 7,64 - 7,90 (m, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 1 H), 3,94 - 4,07 (m, 4 H), 3,70 - 3,83 (m, 2 H), 3,04 - 3,20 (m, 4 H), 2,34 - 2,47 (m, 3 H), 1,96 - 2,12 (m, 4 H), 1,47 - 1,95 (m, 4 H), 1,30 - 1,41 (m, 6 H), 0,37 - 0,52 (m, 4 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm -96,68 (br s, 1 F). *m/z* (ESI): 578,2 $(M+H)^+$.

Bảng 11: Các Ví dụ từ 14-1 đến 14-8 được điều chế theo quy trình tương tự đối với Ví dụ từ 12 đến 14:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
14-1		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-ylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	562,3
14-2		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	534,2
14-3		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	548,2
14-4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	578,2

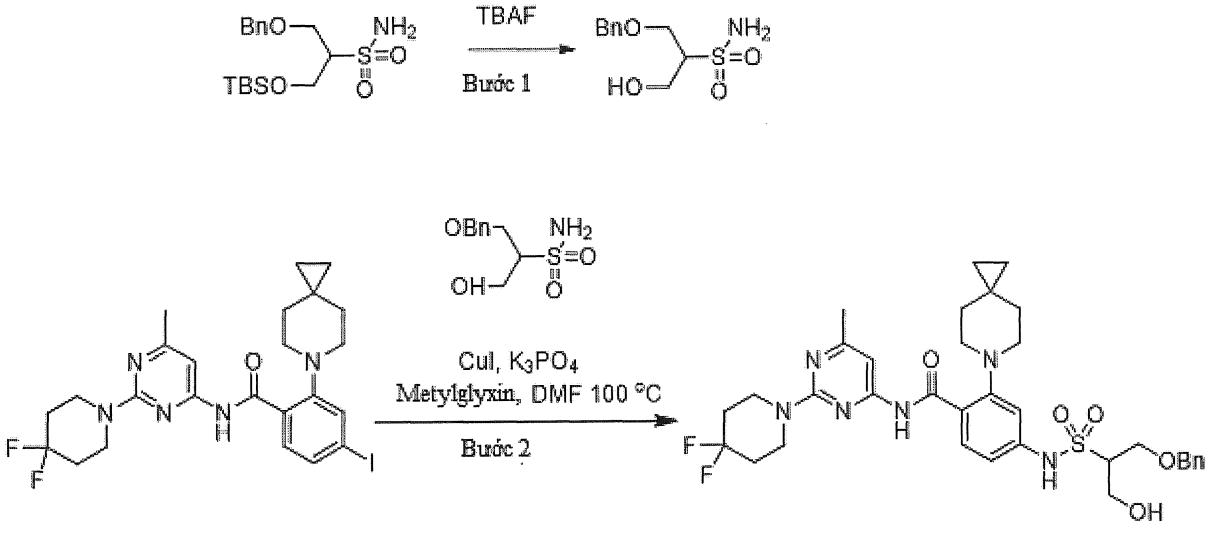
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
14-5		4-(Xyclopropylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	546,2
14-6		4-(*tert*-Butylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	562,3
14-7		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((3*R*,4*R*)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	592,2
14-8		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	592,2
14-9		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	590,2

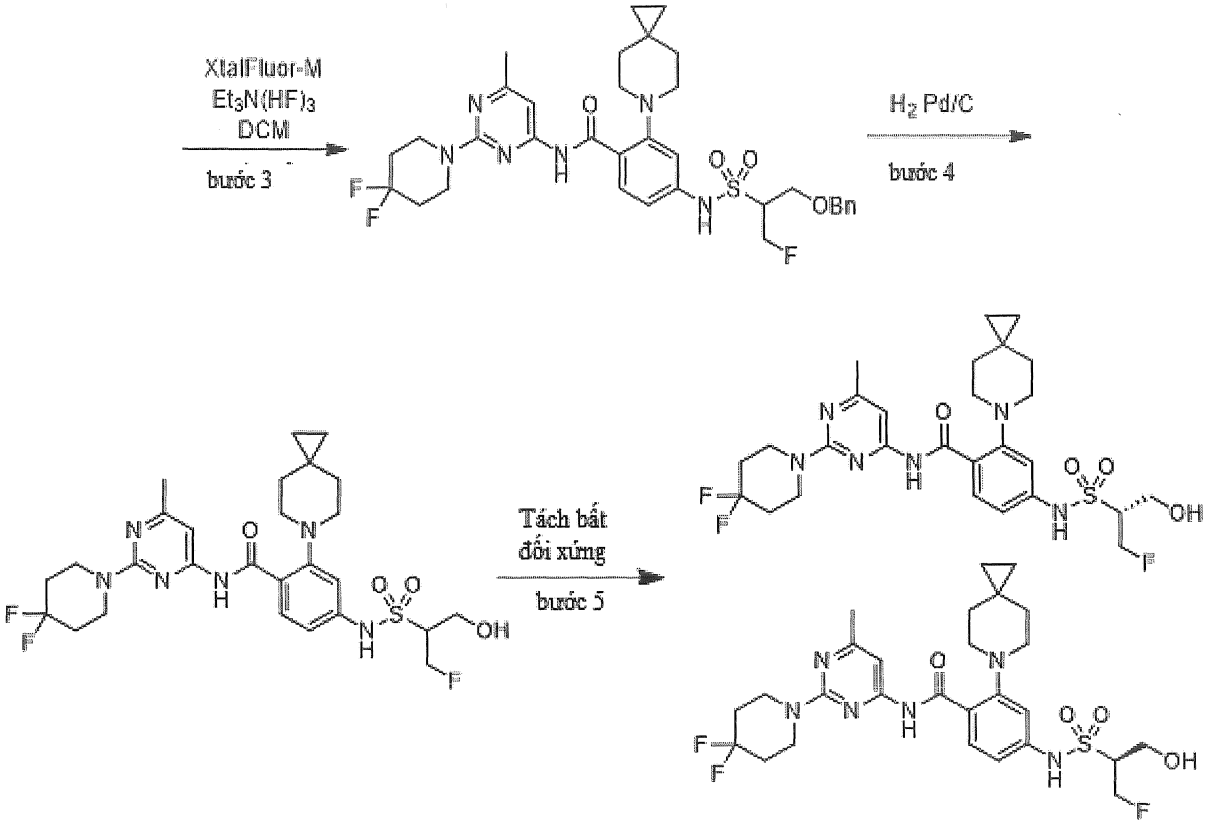
Ví dụ 15: *N*-(2-(4,4-Difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Gia nhiệt hỗn hợp của 4-bromo-*N*-(2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,055 g, 0,106 mmol, Hợp chất trung gian 21-13), 2-hydroxyetan-1-sulfonamit (0,020 g, 0,159 mmol, Wuxi), kali photphat tribazơ (0,045 g, 0,212 mmol), đồng(I) iodua (0,020 g, 0,106 mmol) và (*1R,2R*)-*N,N'*-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (7,53 mg, 0,053 mmol, Combi-Blocks) trong DMF (1,5ml) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng CELITE® và hòa tan dịch lọc bằng EtOAc. Rửa dung dịch thu được bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo bằng cách sử dụng gradien của ACN 60 % trong nước (TFA 0,1%) để thu được *N*-(2-(4,4-difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,025 g, 0,044 mmol, hiệu suất 42 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,70 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,16 – 7,08 (m, 1 H), 3,75 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,03 – 2,85 (m, 6 H), 2,44 (d, J = 4,5 Hz, 5 H), 2,05 (s, 5 H), 1,92 (d, J = 11,7 Hz, 4 H), 1,72 (s, 4 H), 0,38 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 564,1 $(M+H)^+$.

Ví dụ 16-1 và 16-2: (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit và (*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit





Bước 1: Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua (2,75 ml, 2,75 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch của 1-(benzyloxy)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propan-2-sulfonamit (0,803 g, 2,23 mmol) trong THF ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy phản ứng trong thời gian 1 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Sử dụng nguyên liệu thu được ngay lập tức trong bước tiếp theo.

Bước 2: Bổ sung đồng(I) iodua (0,196 g, 1,03 mmol), metyl glyxin (0,128 g, 1,440 mmol), kali photphat, tribazơ (0,934 g, 4,40 mmol), và *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,975 g, 1,72 mmol, Hợp chất trung gian 19) vào lọ giảm áp đã nạp với sulfonamit từ bước trước. Bịt kín lọ này và hút chân không/làm đầy lại bằng nitơ và sau đó bổ sung DMF(7 ml). Thay thế nắp, và khuấy phản ứng trong bể dầu 100°C đã được gia nhiệt từ trước trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa NH_4Cl bão hòa :NH_4OH (9:1) và EtOAc. Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu bằng sắc ký silicagel (EtOAc 20-100% trong heptan) để thu được 4-((2-(benzyloxy)-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,635 g, 0,927 mmol, hiệu suất 54,0 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 13,11 (br dd, J=4,66, 2,38 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 7,49 (br s, 1 H) 7,31 - 7,44 (m, 5 H) 7,13 (d,

J=1,87 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=8,60, 2,18 Hz, 2 H) 4,49 - 4,62 (m, 2 H) 4,08 (dt, J=11,77, 5,83 Hz, 1 H) 3,94 - 4,03 (m, 5 H) 3,88 - 3,93 (m, 1 H) 3,95 (br s, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 2,96 (br t, J=4,98 Hz, 4 H) 2,29 - 2,49 (m, 4 H) 1,95 - 2,07 (m, 4 H) 1,57 (br s, 4 H) 1,18 - 1,35 (m, 2 H) 0,85 - 0,91 (m, 1 H) 0,40 (s, 4 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 683,8 $(M+H)^+$.

Bước 3: Bổ sung trietylamin trihydroflorua (0,262 ml, 1,61 mmol) tiếp đó là dung dịch của 4-((2-(benzyloxy)-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,55 g, 0,803 mmol) trong DCM (10 ml) từng giọt qua phễu bổ sung vào dung dịch của xtalfluor-m (0,351 g, 1,446 mmol) trong DCM (6 ml) trong bể nước muối/nước đá. Làm ấm từ từ phản ứng lên nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng natri bicacbonat bão hòa (trong nước) và pha loãng bằng nước và DCM. Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc 20-100% trong heptan) để thu được hỗn hợp 1:0,8 của rac- 4-((2-(benzyloxy)-1-(flometyl)etyl)sulfonamido)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit và 4-((1-((benzyloxy)metyl)vinyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (265 mg). Đưa hỗn hợp đi tiếp mà không tinh chế thêm.

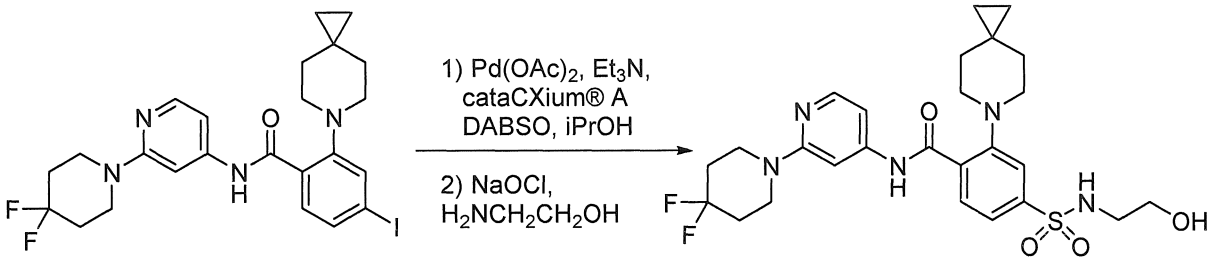
Bước 4: Bổ sung và AcOH (0,033 ml, 0,579 mmol) vào huyền phù của 265 mg của hỗn hợp sản phẩm từ bước trước và paladi hydroxit trên cacbon (0,135 g, 0,193 mmol), trong EtOH (20 ml). Hydro hóa phản ứng dưới 55 psi hydro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau khi phun rửa phản ứng bằng nitơ, bổ sung phần bổ sung của paladi hydroxit trên cacbon (0,135 ml, 0,193 mmol) tiếp đó là AcOH bổ sung (0,033 ml, 0,579 mmol). Phun rửa bình phản ứng bằng N_2 trước khi thay thế khí quyển bằng 55 psi hydro. Tiếp tục phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ nữa. Phun rửa phản ứng bằng nitơ sau đó lọc qua CELITE® và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế hỗn hợp triệt quang bằng SFC điều chế bằng cách sử dụng IE (250 x 21 mm, 5 mm) với pha động là 80% CO^2 Lỏng và 20% MeOH (tốc độ dòng chảy bằng 80 ml/phút) để tạo ra:

Ví dụ 16-1: (*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa

giải thứ nhất ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,35 (s, 1 H), 10,21 - 10,84 (m, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H), 7,29 (d, J=2,07 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J=8,50, 2,07 Hz, 1 H), 5,12 - 5,38 (m, 1 H), 4,88 - 4,97 (m, 1 H) 4,71 - 4,84 (m, 1 H), 3,85 - 4,01 (m, 5 H), 3,74 (dd, *J* = 11,30, 7,98 Hz, 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H) 2,98 (br t, *J* = 4,77 Hz, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,93 - 2,07 (m, 4 H), 1,51 - 1,91 (m, 4 H), 0,40 (s, 4 H). *m/z* (ESI, ion +ve): 597,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 16-2: *(R)-N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ hai.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,35 (s, 1 H) 10,32 - 10,70 (m, 1 H) 8,05 (d, *J* = 8,71 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,29 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 7,16 (dd, *J* = 8,71, 2,07 Hz, 1 H) 5,14 - 5,40 (m, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 1 H) 4,73 - 4,84 (m, 1 H) 3,87 - 3,98 (m, 5 H), 3,74 (dd, *J* = 11,09, 7,98 Hz, 1 H) 3,48. *m/z* (ESI, ion +ve): 597,2 $(M+H)^+$. Hóa học lập thể được gán tùy ý

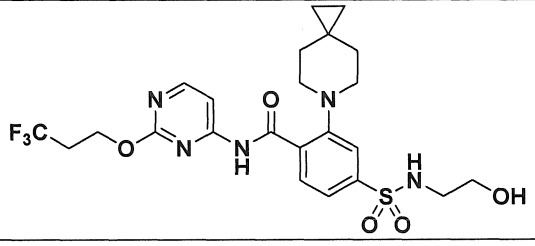
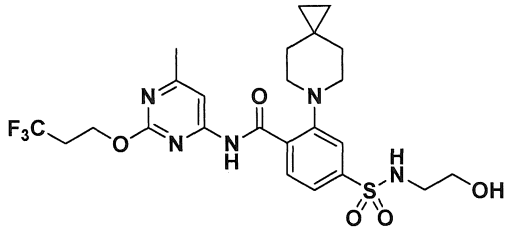
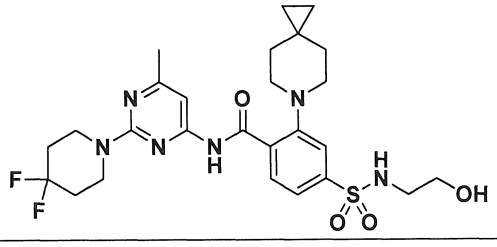
Ví dụ 17: *N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(N-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit

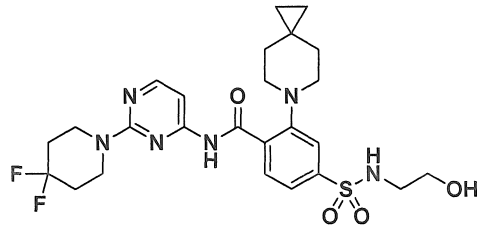
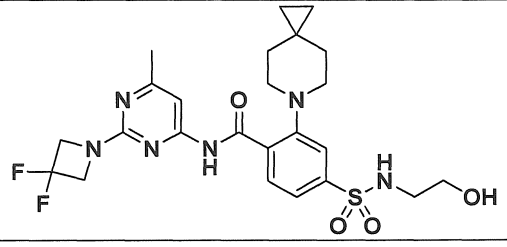
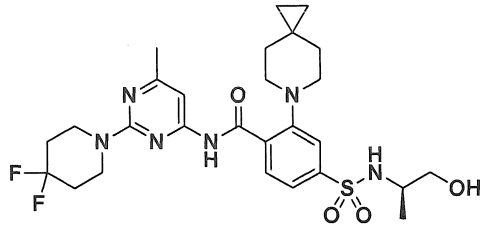
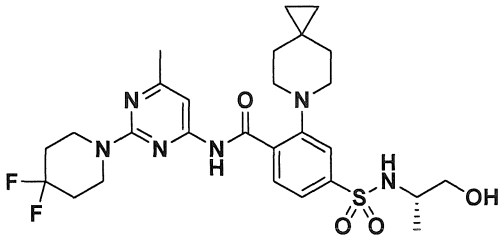
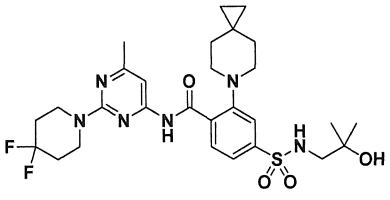


Khử khí hỗn hợp của *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (212 mg, 0,384 mmol, Hợp chất trung gian 21-14), sản phẩm cộng 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan bis(lưu huỳnh dioxit) (DABSO) (55 mg, 0,23 mmol, Sigma-Aldrich), diaxetoxypaladi (13 mg, 0,06 mmol, Strem), rac-((3R,5R,7R)-adamantan-1-yl)((3S,5S,7S)-adamantan-1-yl)(butyl)phosphan (cataCXium® A) (28 mg, 0,08 mmol, Strem), và trietylamin (107 ul, 0,77 mmol) trong IPA (3 ml) trong ống thủy tinh trong thời gian 3 phút. Bịt kín ống sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 85 °C trong bể dầu trong thời gian 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp không đồng nhất xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng 2-aminoethan-1-ol (47 mg, 0,77 mmol, Sigma-Aldrich) tiếp đó là dung dịch natri hypoclorit (10% theo khối lượng, 571 mg, 0,77 mmol, Sigma-Aldrich) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Xử lý hỗn hợp bằng 2-aminoethan-1-ol (23 mg) tiếp đó là dung dịch natri hypoclorit (10%

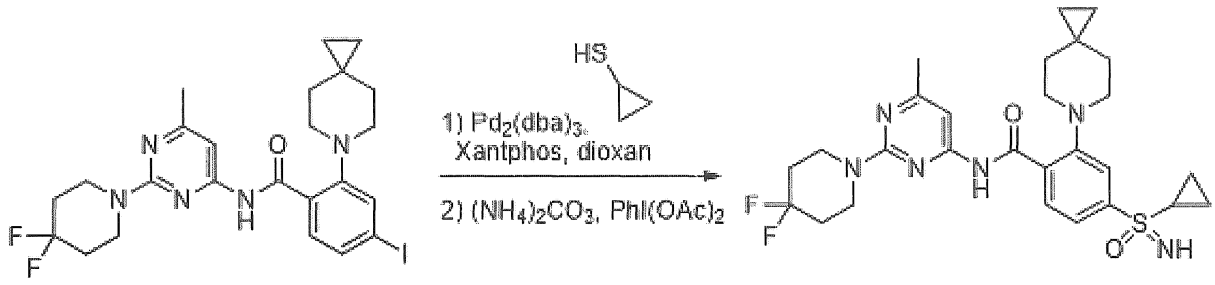
theo khối lượng, 275 mg) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Bổ sung EtOAc (20 ml) và nước (5 ml) vào hỗn hợp không đồng nhất này và lọc chất rắn không tan ra. Rửa bánh lọc bằng nước (2 x 2 ml) tiếp đó là EtOAc (2 x 4 ml). Lấy dung dịch hữu cơ và cô dưới chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (EtOAc từ 10% đến 60% trong heptan) để thu được *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(N-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (100 mg, 0,18 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,99-8,14 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* =5,29 Hz, 4H), 3,58 (t, *J* = 5,91 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 5,08 Hz, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,80 Hz, 2H), 1,98-2,11 (m, 4H), 1,62 (s, 4H), 0,42 (s, 4H). *m/z* (ESI): $(M+H)^+$ 550,1.

Bảng 12: Các Ví dụ từ 17-1 đến 17-8 được điều chế theo quy trình tương tự đối với Ví dụ 17:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
17-1		4-(*N*-(2-Hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-*N*-(2-(3,3,3-trifloropoxy)pyrimidin-4-yl)benzamit	544,2
17-2		4-(*N*-(2-Hydroxyetyl)sulfamoyl)-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-trifloropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	558,2
17-3		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	565,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
17-4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	551,2
17-5		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	537,2
17-6		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,4
17-7		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	579,4
17-8		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	593,4

Các Ví dụ 18-1 và 18-2: 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit và 2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit



Bước 1: Cho vào bình vi sóng dung tích 20 ml với *N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-iodo-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (1,00 g, 1,762 mmol, Hợp chất trung gian 19), tris (dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (0,161 g, 0,176 mmol) và 4,5-bis(diphenylphos-phino)-9,9-dimetyl-xanthen (0,102 g, 0,176 mmol) tiếp đó là 1,4-dioxan (10 ml). Khuấy hỗn hợp thu được và sục bằng nitơ trong thời gian 5 phút trước khi bổ sung 1,1'-dimetyltrietylamin (0,616 ml, 3,52 mmol) dưới nitơ tiếp đó là xyclopropanthiol (0,142 ml, 1,939 mmol). Bịt kín bình và cho vào điều kiện vi sóng (10 giờ, 90 °C). Tải trực tiếp hỗn hợp thô lên cột phụ silicagel và đưa vào sắc ký cột nhanh kết hợp trên cột vàng ISCO 40 g rửa giải bằng MeOH/DCM (5 phút ở 0% và 25 phút từ 0 đến 6%) hai lần để thu được 4-(xyclopropylthio)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,92 g, 1,791 mmol, hiệu suất 102 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DICLOMETAN-d_2) δ ppm 13,33 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 2H), 3,91-4,09 (m, 4H), 3,06 (br t, *J*=5,18 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,62-2,10 (m, 6H), 1,52 (s, 2H), 1,13-1,21 (m, 2H), 0,68-0,76 (m, 2H), 0,40 (s, 4H). *m/z* (ESI): 514,1 $(M+H)^+$.

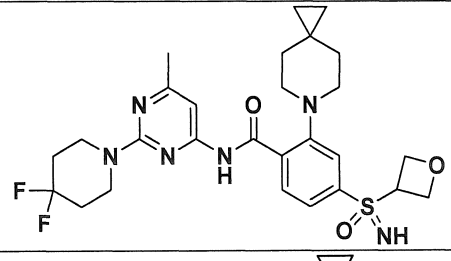
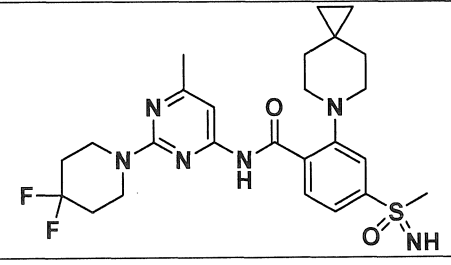
Bước 2: Bổ sung (axetyloxy)(phenyl)-iodanyl axetat (1,284 g, 3,99 mmol) trong một phần dưới dạng chất rắn vào dung dịch có khuấy của 4-(xyclopropylthio)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,89 g, 1,733 mmol) và amoni cacbonat (0,250 g, 2,60 mmol) trong MeOH (4,5 ml) và diclometan (9,0 ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong không khí mở ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Tải trực tiếp hỗn hợp thu được lên trên cột phụ silicagel (25 g) và đưa vào sắc ký cột nhanh kết hợp trên cột vàng ISCO 40 g rửa giải bằng MeOH/DCM (3 phút ở 0% và 25 phút từ 0 đến 14%) để thu được hỗn hợp triệt quang của 4-(xyclopropansulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,95 g, 1,744 mmol, hiệu suất 101 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Các chất đồng phân đối ảnh được phân tách thông qua

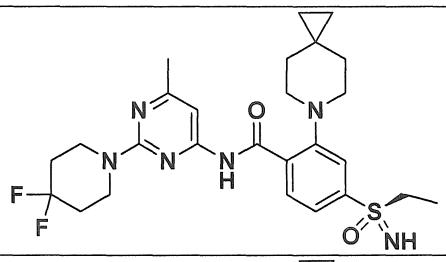
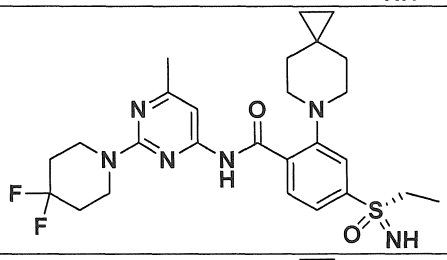
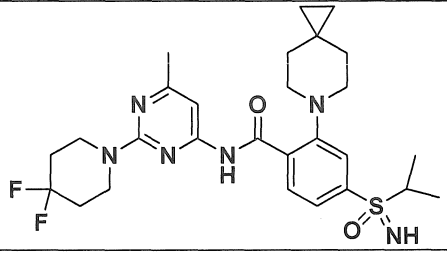
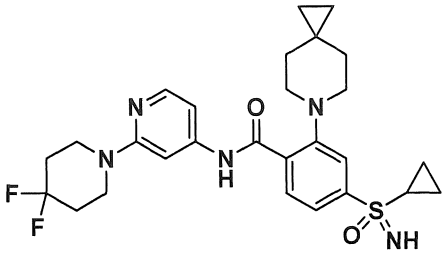
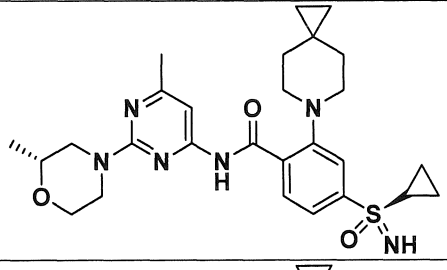
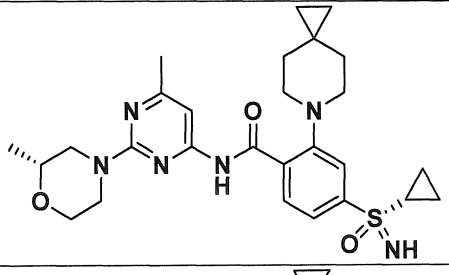
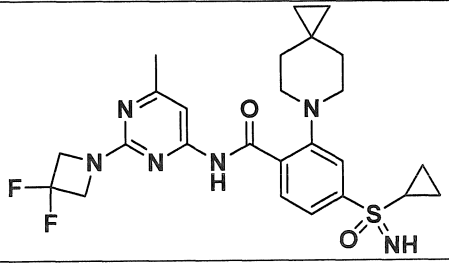
SFC điều chế bằng cách sử dụng Regis (S,S) Whelk-01 (250 X 21 mm, 5mm) với pha động là 50% CO_2 Lỏng và 50% MeOH bằng cách sử dụng tốc độ dòng chảy bằng 60 ml/phút để tạo ra:

Ví dụ 18-1: 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ nhất, ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 13,20 (br d, J=3,73 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,45 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=1,66, 8,29 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,03 (br s, 4H), 3,14 (t, J=5,29 Hz, 4H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,53-1,89 (m, 5H), 1,45 (tdd, J=5,08, 6,92, 10,29 Hz, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,07-1,17 (m, 1H), 0,93-1,03 (m, 1H), 0,44 (s, 4H). *m/z* (ESI): 545,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 18-2: 2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit. Đỉnh rửa giải thứ hai. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 13,20 (br d, J=3,73 Hz, 1H), 8,44 (d, J=8,29 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,45 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=1,66, 8,29 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,03 (br s, 4H), 3,14 (t, J=5,29 Hz, 4H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,53-1,89 (m, 5H), 1,45 (tdd, J=5,08, 6,92, 10,29 Hz, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,07-1,17 (m, 1H), 0,93-1,03 (m, 1H), 0,44 (s, 4H). *m/z* (ESI): 545,2 **$(M+H)^+$.** Sự gán hóa học lập thể là tùy ý.

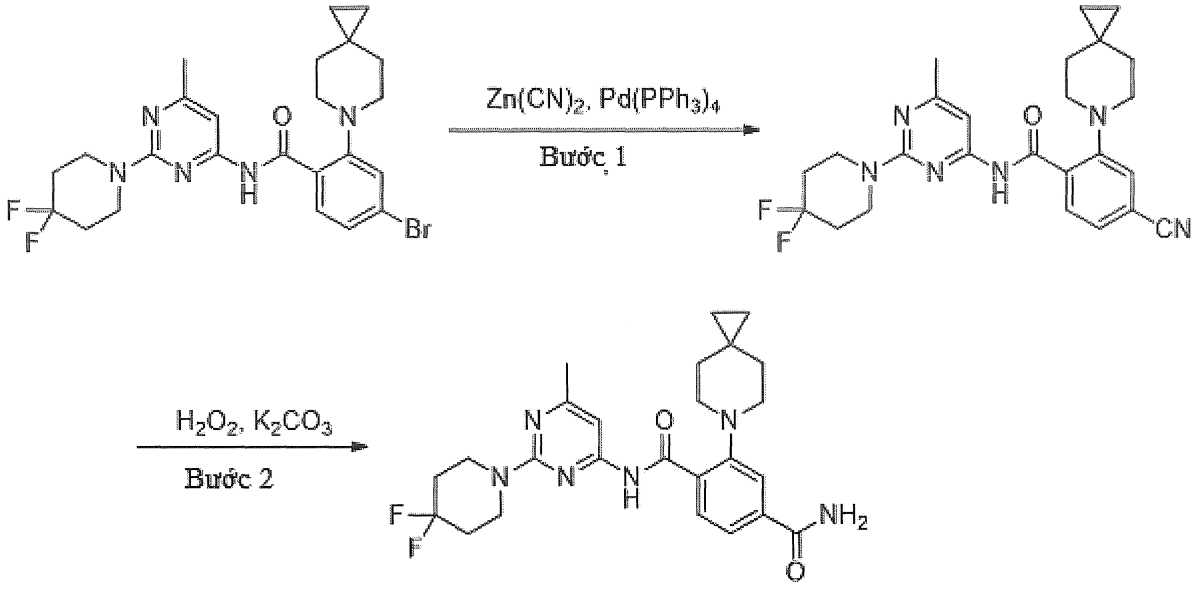
Bảng 13: Các Ví dụ từ 19-1 đến 19-9 được điều chế theo quy trình được mô tả đối với các Ví dụ 18-1 và 18-2:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
19-1		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-sulfonimidoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	561,2
19-2		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonimidoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	519,2

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
19-3		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-pieridinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)-4-(*S*-etylsulfonimidoyl)benzamit	533,2
19-4		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-pieridinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)-4-(*R*-etylsulfonimidoyl)benzamit	533,2
19-5		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(propan-2-ylsulfonimidoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	547,3
19-6		4-(Xyclopropansulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	530,0
19-7		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(6-methy-2-((2R)-2-metyl-4-moprpholinyl)-4-pyrimidinyl)benzamit	525,2
19-8		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(6-methy-2-((2*R*)-2-metyl-4-moprpholinyl)-4-pyrimidinyl)benzamit	525,2
19-9		4-(Xyclopropansulfonimidoyl)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-	517,3

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên	LRMS: (ESI ion + ve) *m/z*
		(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	

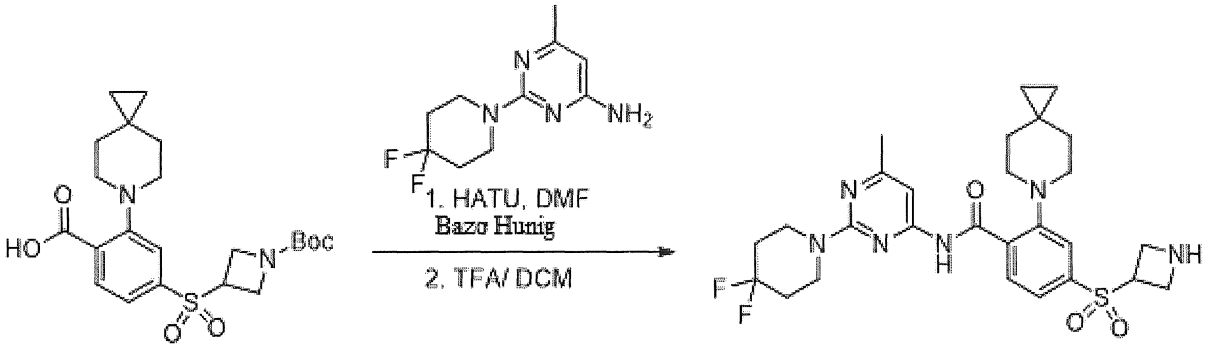
Ví dụ 20: (N^1-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)terephthalamit



Bước 1: Bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 4,8 μmol) và $Zn(CN)_2$ (113 mg, 0,961 mmol) vào dung dịch của 4-bromo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (250 mg, 0,48 mmol, Hợp chất trung gian 21-3) trong DMF (2,5 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và lọc qua tầng CELITE®. Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của EtOAc 30% trong ete dầu mỏ để tạo ra 4-xyano-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (160 mg, 0,343 mmol, hiệu suất 71,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,20 (s, 1 H), 8,18 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,79 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,00 – 3,80 (m, 4 H), 3,07 (t, *J*=5,2 Hz, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,99 (tt, *J*=13,3, 5,7 Hz, 4 H), 1,69 (s, 4 H), 0,38 (s, 4 H). *m/z* (ESI): 467,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: Bổ sung K_2CO_3 (6,52 mg, 0,047 mmol) và H_2O_2 (103 µl, 1,179 mmol) vào dung dịch của 4-xyano-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (110 mg, 0,236 mmol) trong dimetyl sulfoxit (2 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ trước khi dập tắt nó bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng gradien của metanol 10% trong diclometan để tạo ra N^1-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)terephthalamit (108 mg, 0,223 mmol, hiệu suất 95 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,75 (s, 1 H), 8,26 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 – 7,78 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 3,94 (d, *J*=5,8 Hz, 4 H), 3,06 (d, *J*=6,0 Hz, 4 H), 2,34 (d, *J*=2,3 Hz, 3 H), 2,01 (q, *J*=8,5, 8,1 Hz, 4 H), 1,74 (s, 4 H), 0,41 (d, *J*=2,3 Hz, 4 H). *m/z* (ESI): 485,2 $(M+H)^+$.

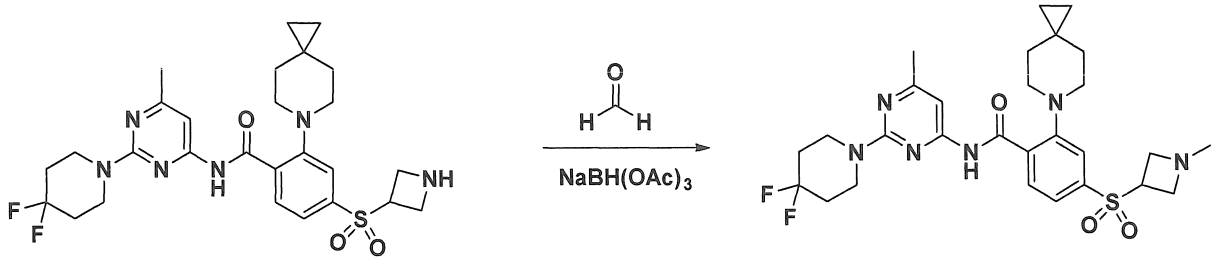
Ví dụ 21: 4-(Azetidin-3-ylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bổ sung 2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-amin (1,93 g, 8,46 mmol, Hợp chất trung gian 4) và DIPEA (2,46 ml, 14,09 mmol) vào dung dịch của axit 4-((1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzoic (2,54 g, 5,64 mmol, Hợp chất trung gian 16) và HATU (3,22 g, 8,46 mmol, ChemPep) trong DMF (35 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng Na_2CO_3 bão hòa và EtOAc. Chất hữu cơ được tách ra và rửa bằng Na_2CO_3, nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế chất thô bằng sắc ký silicagel: EtOAc 0-30%-60% trong heptan. *m/z* (ESI): 661,3 $(M+H)^+$. Xử lý phần cặn bằng DCM (8 ml) và TFA (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và cô trong chân không. Tạo huyền phù chất rắn thu được trong

EtOAc và rửa bằng dung dịch NaOH 1N và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơbằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế chất thô bằng sắc ký silicagel: MeOH 0-20% trong DCM với NH4OH 2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,35 (d, *J*=8,09 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=1,24 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=1,66, 8,09 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,46-4,60 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 6H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,93-2,01 (m, 4H), 1,73-1,88 (m, 4H), 0,45 (s, 4H). *m/z* (ESI): 561,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 22: 4-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylazetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit



Bổ sung AcOH (0,037 ml, 0,642 mmol, Aldrich), tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (0,204 g, 0,963 mmol, Aldrich) vào hỗn hợp của 4-(azetidin-3-ylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit (0,045 g, 0,080 mmol, ví dụ 21), MeOH (1 ml), và formaldehyt với MeOH 10-15% (0,016 g, 0,482 mmol, Fisher). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và cô trong chân không. Trung hòa axit này bằng dung dịch NaOH 1N và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký silicagel: EtOAc/EtOH 0-100% (3/1) trong heptan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 12,82 (br s, 1H), 8,44 (d, *J*=8,29 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=1,66 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=1,76, 8,19 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,97-4,11 (m, 5H), 3,60-3,90 (m, 4H), 3,12 (t, *J*=5,29 Hz, 4H), 2,44-2,57 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,68-2,06 (m, 8H), 0,43 (s, 4H). *m/z* (ESI): 575,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ sinh học

Các thử nghiệm sau đây được sử dụng trong việc thử nghiệm các hợp chất ví dụ theo sáng chế. Dữ liệu đối với các ví dụ này được thử nghiệm theo các quy trình được mô tả dưới đây được thể hiện trong Bảng A dưới đây.

Thử Nghiệm Enzym KIF18A: Thử nghiệm hoạt tính ATPaza được kích thích bằng vi ống được sử dụng để đo hoạt tính enzym KIF18A sau khi xử lý bằng hợp chất. Các hợp chất được pha loãng theo dãy 2 lần trong DMSO (Sigma Inc) trong khoảng nồng độ 22 điểm. Protein KIF18A người tái tổ hợp (1-467 được gắn đuôi His) được biểu hiện bằng cách sử dụng hệ thống baculovirut và tinh chế bằng sắc ký ái lực của Amgen Inc. Nồng độ của protein KIF18A, vi ống (MT), và ATP trong phản ứng được tối ưu hóa đối với thử nghiệm enzym đồng nhất được chuẩn hóa bằng cách sử dụng bộ Kit Thử Nghiệm Kinaza/ATPaza ADP-Glo™ (Promega Inc). Thử nghiệm này đo ADP được tạo thành từ phản ứng ATPaza. Điều chế chất đệm phản ứng [(15 mM Tris, độ pH 7,5 (Teknova Inc), 10 mM MgCl2 (JT Baker Inc), 0,01% Pluronic F-68 (Life Technologies Inc), 1 µM Taxol (Cytoskeleton Inc), và 30 µg/ml vi ống lợn (Cytoskeleton Inc)]. Bổ sung hợp chất và protein KIF18A (30 nM) vào chất đệm phản ứng đã được điều chế và ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó bổ sung ATP (ở K_m, 75 µM) vào hỗn hợp phản ứng và ủ trong thời gian 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Trộn 5 µl chất phản ứng ADP-Glo™ và 2,5 µl của hỗn hợp phản ứng và ủ trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 10 µl Chất Phản Ứng Phát Hiện ADP-Glo™ và ủ trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Đọc độ phát quang bằng cách sử dụng máy đọc vi đĩa EnVision với mô đun siêu phát quang (Perkin Elmer Inc). Việc làm khớp đường cong đáp ứng nồng độ và sự xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Genedata Screener (Tiêu Chuẩn 15.0.1, Genedata Inc) với mô hình làm khớp hồi quy logistic bốn tham số.

Bảng A nêu dữ liệu đối với các hợp chất được lấy ví dụ trong đơn này và tài liệu ưu tiên của chúng, làm các hợp chất đại diện theo sáng chế, như sau: tên hợp chất và dữ liệu sinh học. (IC_{50} theo uM, khi có sẵn. Ví dụ # dùng để chỉ Ví Dụ Số)

Bảng A: Dữ liệu sinh học

Ví dụ #	Tên hợp chất	KIF18A ATPaza IC_{50} (µM)
1	*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,186
1-1	(*R*)-*N*-(2-((1-Hydroxypropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,216

1-2	(*S*)-*N*-(2-((1-Hydroxypropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,491
1-3	*N*-(2-((2-Hydroxyetyl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,849
1-4	(*R*)-*N*-(2-((2-Hydroxypropyl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,580
1-5	(*S*)-*N*-(2-((2-Hydroxypropyl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,451
1-6	*N*-(6-Metyl-2-(3,3,3-trifloprropoxy)pyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,032
1-7	*N*-(2-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,168
2	*N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,143
2-1	*N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,065
2-2	(*R*)-*N*-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,068
2-3	(*R*)-*N*-(6-Metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,115
2-4	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,029
2-5	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,103
2-6	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,260
2-7	(*R*)-*N*-(2-(2-Metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,240
2-8	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,713
3	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,057
4	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,071

5-1	(*R*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,062
5-2	(*S*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,070
6-1	4-((Flometyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4-flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,062
6-2	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((flometyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,042
6-3	(*R*)-4-((flometyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,079
6-4	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,032
6-5	(*R*)-*N*-(6-Metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,120
6-6	(*R*)-4-(Etylsulfonamido)-N-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,067
6-7	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,122
6-8	(*R*)-4-((3-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,107
6-9	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(3,3-dioxido-1,3,4-oxathiazinan-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,246
6-10	4-(Xyclopentansulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	2,42
6-11	4-(Xyclobutanesulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,127
6-12	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,040
6-13	4-(xyclobutanesulfonamido)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,052
6-14	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1,1-dimetyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,413
6-15	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((3-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,086

6-16	4-(Xyclopropansulfonamido)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,052
6-17	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-metoxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,032
6-18	4-((Xyclopropylmetyl)sulfonamido)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,085
6-19	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((3-hydroxyoxetan-3-yl)metyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,039
6-20	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1,1-dimetyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,049
6-21	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,039
6-22	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,151
6-23-1	4-(((*S*)-2-Hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,039
6-23-2	4-(((*R*)-2-Hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0373
6-24-1	4-(((*S*)-2-Hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-*N*-(2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0174
6-24-2	4-(((*R*)-2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-N-(2-((R)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,028
6-25-1	(*S*)-*N*-(2-(4-flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,047
6-25-2	(*R*)-*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,041
6-26-1	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,031
6-26-2	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,021
6-27-1	4-(((*R*)-2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-((R)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,162

6-27-2	4-(((*S*)-2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-((R)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,151
6-28-1	(*R*)-4-((2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,068
6-28-2	(*S*)-4-((2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,071
6-29	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,017
6-30	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0384
6-31-1	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(1-hydroxyetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,324
6-31-2	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(1-hydroxyetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,281
6-32-1	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,112
6-32-2	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,141
6-33-1	4-(((*S*)-2-Hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(2-((*R*)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,115
6-33-2	4-(((R)-2-hydroxypropyl)sulfonamido)-*N*-(2-((R)-2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,086
6-34	5-Clo-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0922
6-35	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-5-metyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,144
6-36	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-5-metoxy-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,114
6-37	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,125
6-38	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-etylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,060

6-39	*N*-(6-Xyclopropyl-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,225
6-40	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,161
7	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,023
8-1	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,091
8-2	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,073
9-1	(*R*)-5-Flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,078
9-2	(*R*)-5-Flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,158
10-1	(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,083
10-2	(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,073
11-1	(*S*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,037
11-2	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-isopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,027
11-3	*N*-(2-Xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,049
11-4	*N*-(2-Xyclobutoxy-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,018
11-5	*N*-(2-(3-Floazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,032
11-6	*N*-(2-(3-Floazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,068
11-7	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,023

11-8	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,640
11-9	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptan-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,128
11-10	*N*-(2-(3-(Diflometoxy)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,192
11-12	*N*-(2-(1,1-Diflo-5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,093
11-13	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(3-(triflometyl)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,067
11-14	*N*-(2-(3-Xyanoazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,172
11-15	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(2-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,935
11-16	*N*-(2-(3-Hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	1,01
11-17	*N*-(2-(3-Xyclopropyl-3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	1,09
11-18	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(5-azaspiro[2,3]hexan-5-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,064
11-19	*N*-(2-(3-Hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,205
11-20	*N*-(2-(Azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0483
11-21	(*S*)-*N*-(2-(3-(1-Hydroxyetyl)azetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,704
11-22	4-(Xyclopropansulfonamido)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,788
11-23	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0489
11-24	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0551

11-25	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(5-azaspiro[2,4]heptan-5-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0176
11-26	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(pyrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,0716
11-27	(*R*)-*N*-(2-(3-Flo-3-metylpyrolidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,020
11-28	*N*-(2-(2-Azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,059
11-29	*N*-(2-((1*R*,5*S*)-3-Azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,020
11-30	*N*-(2-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,033
11-31	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-N-(6-metyl-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,146
11-32	*N*-(2-((1*R*)-1-Hydroxy-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,193
11-33	*N*-(2-(4-Xyanopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,088
11-34	(*R*)-*N*-(2-(3-Xyanopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,092
11-35	(*S*)-*N*-(2-(3-Xyanopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,043
11-36	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,082
11-37	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,144
11-38	*N*-(2-(4-Hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,065
11-39	*N*-(2-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,045
11-40	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)benzamit	0,109

11-41	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(4,4-dimetylpiperidin-1-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)benzamit	0,127
11-42	*N*-(2-((1*R*)-1-Hydroxy-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,034
11-43	*N*-(2-((1*R*,6*R*)-3-Azabixyclo[4.1.0]heptan-3-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,035
11-44	*N*-(2-((1S,6R)-2-Azabixyclo[4.1.0]heptan-2-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,033
11-45	(*S*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,035
11-46	*N*-(2-(2,2-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,150
11-47	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,095
11-48	*N*-(2-((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,095
11-49	*N*-(2-((3S,5S)-3,5-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,245
11-50	*N*-(2-((3*R*,5*R*)-3,5-Dimetylmorpholino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,187
11-51	*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,020
11-52	*N*-(2-(4-Flo-4-metylpiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,063
11-53	(*S*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,105
11-54	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,074
11-55	(*R*)-*N*-(2-(3-Flo-3-metylpiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,041
11-56	*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,022

11-57	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,022
11-58	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-6-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,071
11-59	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-N-(2-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl)benzamit	0,058
11-60	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-metyl-6-(3,3,3-triflopropoxy)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,084
11-61	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,070
11-62	*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,018
11-63	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-3-flopyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,022
11-64	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-3-flo-6-metylpyridin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,054
11-65	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(2-metylmorpholino)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,151
11-66	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-metyl-6-(2-metylmorpholino)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,148
11-67	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,034
11-68	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(hydroxymetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,053
11-69	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-(hydroxymetyl)xyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,099
11-70	(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	0,072
11-71	(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	0,042
11-72	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	0,135

11-73	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-((tetrahydrofuran)-3-sulfonamido)benzamit	0,079
11-74	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,094
11-75	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,056
11-76	(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,020
11-77	(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,034
11-78	4-((Xyclopropylmetyl)sulfonamido)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,125
11-79	4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(2-isopropoxy-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,057
11-80	(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,117
11-81	*N*-(2-(4-Flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,060
11-82	4-(Etylsulfonamido)-*N*-(2-(4-flopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,051
11-83	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1,1-dimetyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,098
12	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,076
13-1	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,057
13-2	(*R*)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,064
14	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,122
14-1	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-ylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,182
14-2	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,108
14-3	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,128

14-4	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-2-metylpropyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,806
14-5	4-(xyclopropylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,826
14-6	4-(*tert*-Butylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	1,88
14-7	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((3*R*,4*R*)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,094
14-8	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,097
14-9	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(((1R,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,195
15	*N*-(2-(4,4-Difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,017
16-1	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,089
16-2	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,096
17	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(N-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,023
17-1	4-(*N*-(2-Hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-*N*-(2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)benzamit	0,027
17-2	4-(*N*-(2-Hydroxyetyl)sulfamoyl)-*N*-(6-metyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,042
17-3	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,063
17-4	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,023
17-5	*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,133
17-6	(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,127
17-7	(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,147

17-8	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(2-hydroxy-2-metylpropyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,286
18-1	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit	0,064
18-2	2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit	0,057
19-1	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(oxetan-3-sulfonimidoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,163
19-2	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(*S*-metylsulfonimidoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,438
19-3	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-pieridinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)-4-(*S*-etylsulfonimidoyl)benzamit	0,078
19-4	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-pieridinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)-4-(*R*-etylsulfonimidoyl)benzamit	0,035
19-5	*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(propan-2-ylsulfonimidoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,175
19-6	4-(xyclopropansulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,042
19-7	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(6-methy-2-((2R)-2-metyl-4-moprpholinyl)-4-pyrimidinyl)benzamit	0,195
19-8	2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(6-methy-2-((2*R*)-2-metyl-4-moprpholinyl)-4-pyrimidinyl)benzamit	0,078
19-9	4-(xyclopropansulfonimidoyl)-*N*-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,069
20	(N^1-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)terephthalamit	0,119
21	4-(Azetidin-3-ylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,040
22	4-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylazetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit	0,406

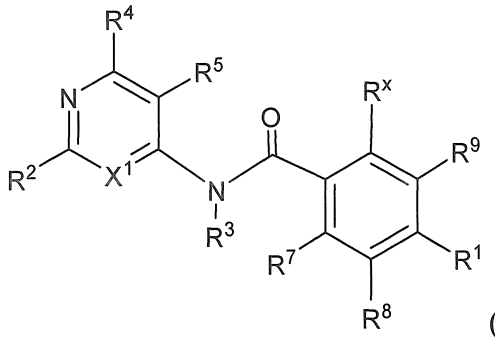
Sáng chế được mô tả ở mức độ chi tiết nào đó bằng cách minh họa và lấy ví dụ, để cho rõ ràng và dễ hiểu. Người có tình độ trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng các thay đổi và cải biến có thể được thực hành trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, cần hiểu rằng phần mô tả trên đây được dự định là để minh họa và không làm giới hạn. Phạm vi của sáng chế, do đó, cần được xác định mà không tham chiếu đến phần mô tả trên đây, mà thay vì thế được xác định bằng cách tham chiếu đến các yêu

cầu bảo hộ kèm theo sau đây, cùng với phạm vi đầy đủ của các dạng tương đương với các yêu cầu bảo hộ được nêu trên.

Tất cả các bằng sáng chế, đơn sáng chế và tài liệu công bố được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng cho mọi mục đích đến cùng phạm vi như thể mỗi bằng sáng chế, đơn sáng chế hoặc tài liệu công bố riêng lẻ được chỉ ra riêng lẻ như vậy.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



(I);

hoặc muối dược dụng bất kỳ của chúng, trong đó:

X^1 là N hoặc $-CR^6$;

R^1 là -CN, hoặc nhóm $-Z-R^{12}$ trong đó Z là $-C_{0-4}alk-$, $-NR^{11}-$, $-NR^{11}SO_2-$, $-SO_2NR^{11}-$, $-NR^{11}-S(=O)(=NH)$, $-S(=O)(=NH)-$, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, $C_{0-4}alk-O-$, -(C=O)-, $-(C=O)NR^{11}-$, -C=N(OH)-, hoặc $-NR^{11}(C=O)$; hoặc

nhóm $-Z-R^{12}$ là $-N=S(=O)-(R^{12})_2$, trong đó cặp hai R^{12} theo cách khác có thể kết hợp với nguyên tử lưu huỳnh được gắn vào mỗi trong số chúng để tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh no hoặc no một phần chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S;

R^2 là halo hoặc nhóm $-Y-R^{13}$, trong đó Y là $-C_{0-4}alk-$, $-NH-(CH_2)_{0-4}-$, $-C(=O)NR^a(C_{1-4}alk)$, $-O-C_{0-4}alk-$, S, S=O, $S(=O)_2$, $-SO_2NR^{13}$, hoặc -S(=O)(=NH)-;

R^3 là H, $C_{1-4}alk$, hoặc $C_{1-4}haloalk$;

R^4 là H, halo, R^{4a} hoặc R^{4b};

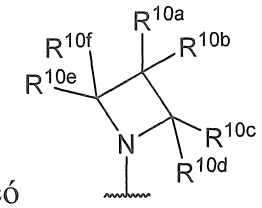
R^5 là H, halo, $C_{1-8}alk$, hoặc $C_{1-4}haloalk$;

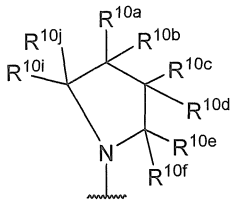
R^6 là H, halo, $C_{1-8}alk$, $C_{1-4}haloalk$, $-O-C_{1-8}alk$, hoặc $-O-R^{6a}$; trong đó R^{6a} là vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh no hoặc no một phần chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S;

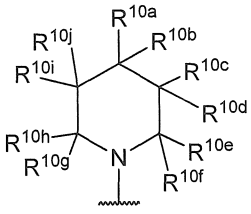
R^7 là H, halo, $C_{1-8}alk$, hoặc $C_{1-4}haloalk$;

R^8 là H, halo, $C_{1-8}alk$, $C_{1-4}haloalk$, -OH, $-O-R^{8a}$, hoặc $-O-R^{8b}$;

R^9 là H, halo, $C_{1-8}alk$, hoặc $C_{1-4}haloalk$;

R^x được chọn từ nhóm gồm có 

, 

, và 

;

mỗi trong số R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, và R^{10j} là H, halo, R^{10k}, hoặc R^{10l};

hoặc theo cách khác, mỗi trong số cặp R^{10a} và R^{10b}, cặp R^{10c} và R^{10d}, cặp R^{10e} và R^{10f}, cặp R^{10g} và R^{10h}, hoặc cặp R^{10i} và R^{10j}, độc lập, có thể kết hợp với nguyên tử cacbon được gắn vào mỗi trong số chúng để tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6 cạnh no hoặc no một phần tạo spiro với vòng R^x; trong đó vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6 cạnh này chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S, và ngoài ra trong đó vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6 cạnh này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OR^a, -OC_{1-4}haloalk, CN, -NR^aR^a, và oxo;

R^{11} là H, R^{11a}, hoặc R^{11b};

R^{12} là H, R^{12a}, hoặc R^{12b};

R^{13} là R^{13a} hoặc R^{13b};

R^{4a}, R^{8a}, R^{10k}, R^{11a}, R^{12a}, và R^{13a} độc lập, trong mỗi trường hợp, là vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OR^a, -OC_{1-4}haloalk, CN, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^a$, -$C(=O)NR^aR^a$, -$C(=NR^a)NR^aR^a$, -$OC(=O)R^b$, -$OC(=O)NR^aR^a$, -OC_{2-6}alkNR^aR^a, -OC_{2-6}alkOR^a, -SR^a, -$S(=O)R^b$, -$S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aR^a, -$N(R^a)C(=O)R^b$, -$N(R^a)C(=O)OR^b$, -$N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, -$N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, -$N(R^a)S(=O)_2R^b$, -$N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, -NR^aC

$_{2-6}$alkNR^{a}R^a, -NR^{a}C$_{2-6}$alkOR^a, -C$_{1-6}$alkNR^{a}R^a, -C$_{1-6}$alkOR^a, -C$_{1-6}$alkN(R^a)C(=O)R^b, -C$_{1-6}$alkOC(=O)R^b, -C$_{1-6}$alkC(=O)NR^{a}R^a, -C$_{1-6}$alkC(=O)OR^a, R^{14}, và oxo;

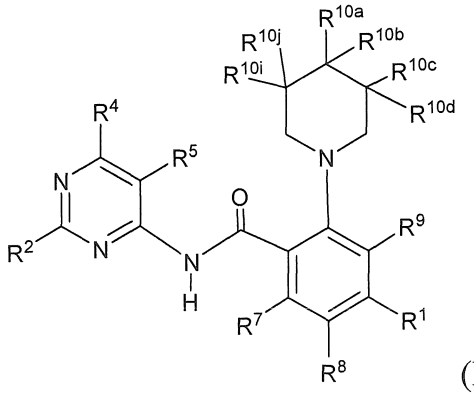
R^{4b}, R^{8b}, R^{10l}, R^{11b}, R^{12b}, và R^{13b} độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm gồm có C$_{1-6}$alk được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, -OR^a, -OC$_{1-4}$haloalk, và CN;

R^{14} độc lập, trong mỗi trường hợp, là vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, C$_{1-6}$alk, C$_{1-4}$haloalk, -OR^a, -OC$_{1-4}$haloalk,CN, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^{a}R^a, -C(=NR^a)NR^{a}R^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^{a}R^a, -OC$_{2-6}$alkNR^{a}R^a, -OC$_{2-6}$alkOR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)$_2$R^b, -S(=O)$_2$NR^{a}R^a, -NR^{a}R^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^{a}R^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^{a}R^a, -N(R^a)S(=O)$_2$R^b, -N(R^a)S(=O)$_2$NR^{a}R^a, -NR^{a}C$_{2-6}$alkNR^{a}R^a, -NR^{a}C$_{2-6}$alkOR^a, -C$_{1-6}$alkNR^{a}R^a, -C$_{1-6}$alkOR^a, -C$_{1-6}$alkN(R^a)C(=O)R^b, -C$_{1-6}$alkOC(=O)R^b, -C$_{1-6}$alkC(=O)NR^{a}R^a, -C$_{1-6}$alkC(=O)OR^a, và oxo;

R^a độc lập, trong mỗi trường hợp, là H hoặc R^b; và

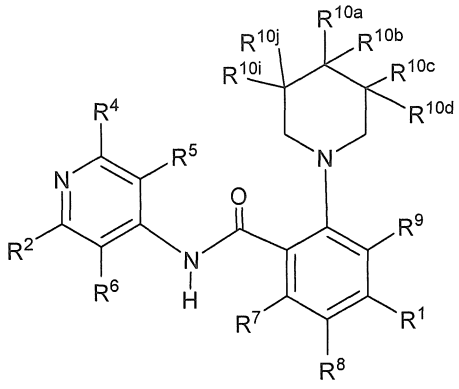
R^b độc lập, trong mỗi trường hợp, là C$_{1-6}$alk, phenyl, hoặc benzyl, trong đó C$_{1-6}$alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, -OC$_{1-4}$alk, -NH$_2$, -NHC$_{1-4}$alk, -OC(=O)C$_{1-4}$alk, và -N(C$_{1-4}$alk)C$_{1-4}$alk; và phenyl hoặc benzyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C$_{1-4}$alk, C$_{1-3}$haloalk, -OH, -OC$_{1-4}$alk, -NH$_2$, -NHC$_{1-4}$alk, -OC(=O)C$_{1-4}$alk, và -N(C$_{1-4}$alk)C$_{1-4}$alk.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia).

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có có công thức (Ib):

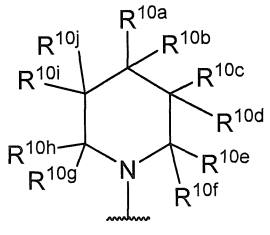


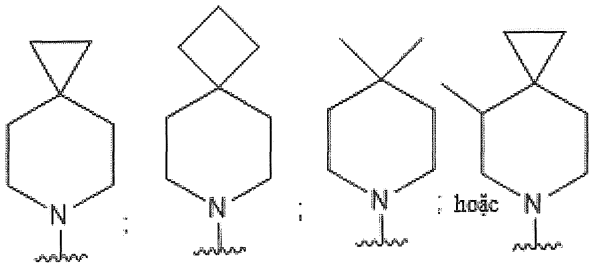
(Ib).

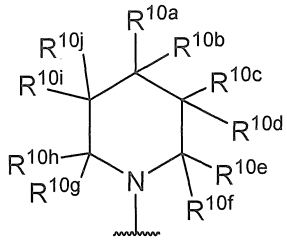
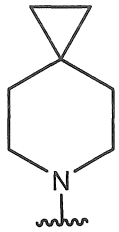
4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^3 là H hoặc metyl.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 4, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi trong số R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, và R^{10j} là H, halo, C_{1-6}alk, hoặc C_{1-4}haloalk; và mỗi trong số cặp R^{10a} và R^{10b} kết hợp với nguyên tử cacbon được gắn vào mỗi trong số chúng tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, hoặc 5 cạnh no tạo spiro với vòng R^x; trong đó vòng này chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 và 5, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó mỗi trong số R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, và R^{10j} là H, metyl, hoặc etyl; và mỗi trong số cặp R^{10a} và R^{10b} kết hợp với nguyên tử cacbon được gắn vào mỗi trong số chúng tạo thành vòng xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclopentyl tạo spiro với vòng R^x.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 4 đến 6, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm  là:



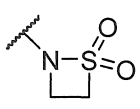
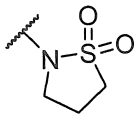
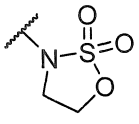
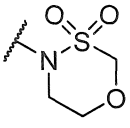
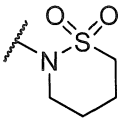
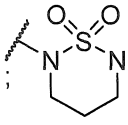
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 4 đến 7, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm  là  .

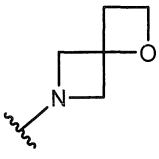
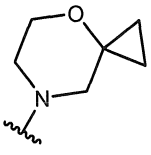
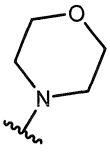
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là -CN, hoặc nhóm -Z-R^{12}, trong đó Z là liên kết, -NH-, -$NHSO_2$-, -SO_2NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO_2-, -(C=O)-, -(C=O)NH-, hoặc -NH(C=O)-; và

R^{12} là:

(a) H;

(b) xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, azetidinyl, imidazolyl, morpholinyl, pyrolidinyl, piperazinyl,

 ;  ;  ;  ;  ;  ;

 ,  , hoặc  ; trong đó mỗi vòng này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm OH, F, metyl, -CH_2OH, -C(=O)OCH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, NH_2, CN, và oxo; hoặc

(c) C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 OH hoặc F.

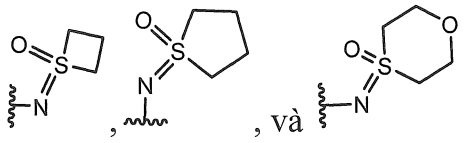
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là -CN, hoặc nhóm -Z-R^{12}, trong đó Z là liên kết, -NH-, -$NHSO_2$-, -SO_2NH-, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, -SO_2-, -(C=O)-, -(C=O)NH-, hoặc -NH(C=O)-; và

(a) R^{12} là H;

(b) R^{12} là oxetanyl hoặc xyclopropyl; hoặc

(c) R^{12} là C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm OH.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm -Z-R^{12} là -N=S(=O)-$(R^{12})_2$, trong đó cặp hai R^{12} theo cách khác có thể kết hợp với nguyên tử lưu huỳnh được gắn vào mỗi trong số chúng để tạo thành vòng đơn vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh no hoặc no một phần chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S; mà được chọn từ nhóm bao gồm:



12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là nhóm -Z-R^{12}, trong đó Z là -$NHSO_2$- hoặc -SO_2NH-; và R^{12} là oxetanyl, xyclopropyl, hoặc C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm OH.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và 12, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^1 là nhóm -Z-R^{12}, trong đó Z là -$NHSO_2$- và R^{12} là –CH_2-CH_2-OH.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là halo hoặc nhóm –Y-R^{13}, trong đó Y là liên kết, -NH-$(CH_2)_{0-4}$-, hoặc -O-$(CH_2)_{0-4}$; và

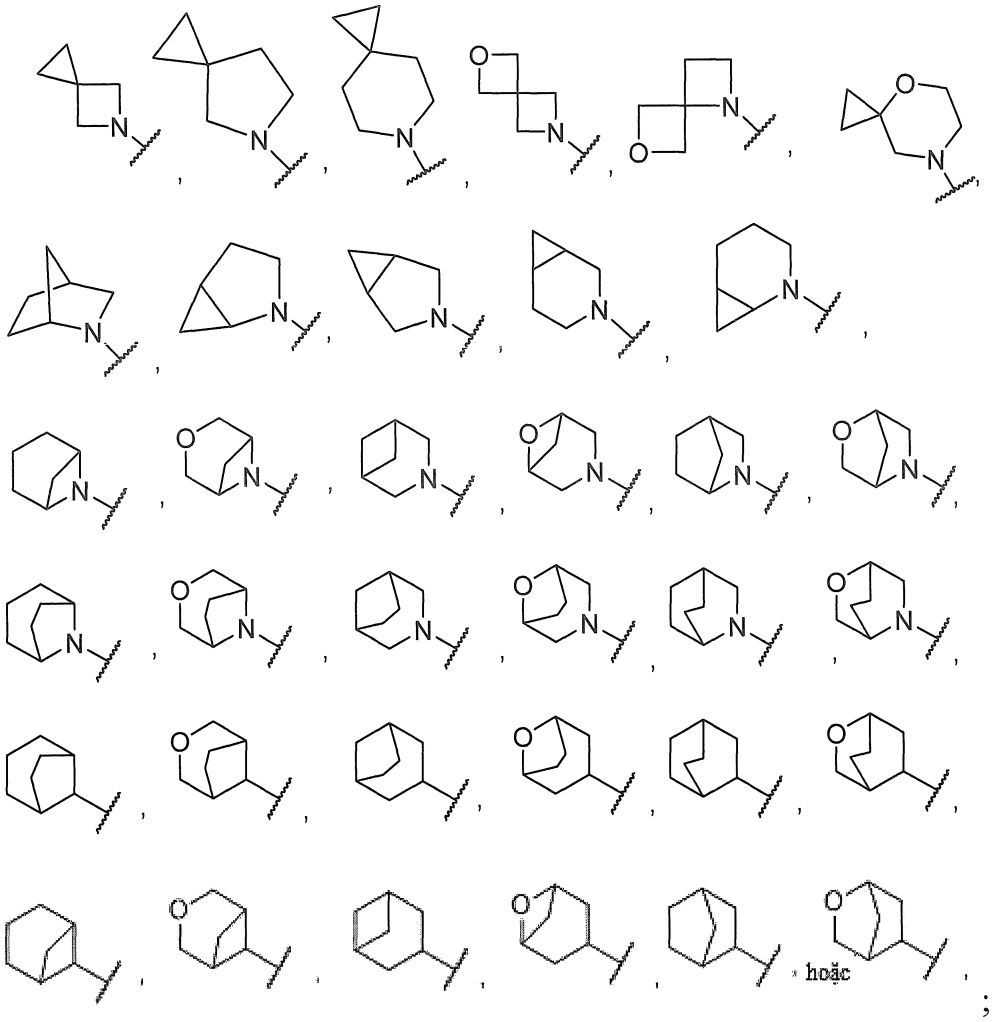
R^{13} là vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OH, -OC_{1-4}haloalk, CN, R^{14}, và oxo; hoặc

R^{13} là C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, -OH, -OC_{1-4}haloalk, và CN.

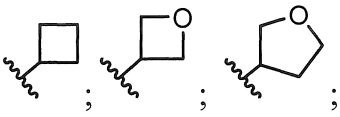
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là vòng đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh no trong đó mỗi vòng này chứa 0, 1, hoặc 2 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử O, và trong đó mỗi vòng này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, -OH, -OC_{1-4}haloalk, CN, R^{14}, và oxo.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

R^2 là (a) halo; (b) nhóm –Y-R^{13}, trong đó Y là liên kết; và R^{13} là morpholinyl, piperidinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl,



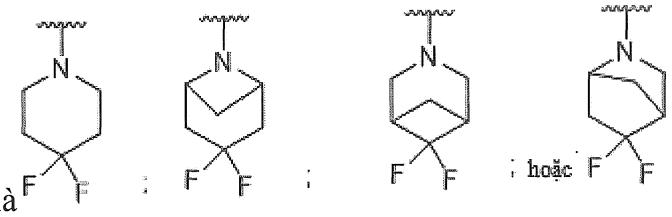
; trong đó mỗi vòng này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, metyl, CF_3, -OH, -$OCHF_2$, CN, và oxo; hoặc

(c) nhóm –Y-R^{13}, trong đó Y là NH, -O-, -O-(CH_2)-, -O-(CH_2)-(CH_2)-, hoặc -O-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-, và trong đó R^{13} là  ; hoặc C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, -OH, và CN.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là morpholinyl hoặc piperidinyl được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, metyl, CF_3, -OH, -$OCHF_2$, CN, và oxo.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là morpholinyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm metyl.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là piperidinyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm floro.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^2 là 

.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Z là liên kết, -NH-, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$, -S(=O)(=NH)-, -S-, -S(=O)-, $-SO_2-$, -(C=O)-, -(C=O)NH-, hoặc -NH(C=O)-.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc 21, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{12} là (a) H; (b) C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, -OH, và $-OCH_3$; hoặc (c) vòng đơn vòng có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh no, no một phần hoặc chưa no chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O và S, mà được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, C_{1-6}alk, C_{1-4}haloalk, $-C_{1-6}$alkOH, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, và oxo.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, 21 và 22, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, và 1,3,4-oxathiazinanyl.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là (a) H; (b) C_{1-6}alk được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm OH; hoặc (c) xyclopropyl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^4 là H hoặc metyl.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^5 là H.

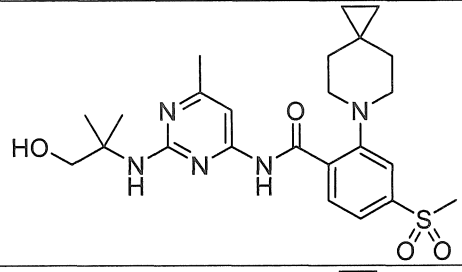
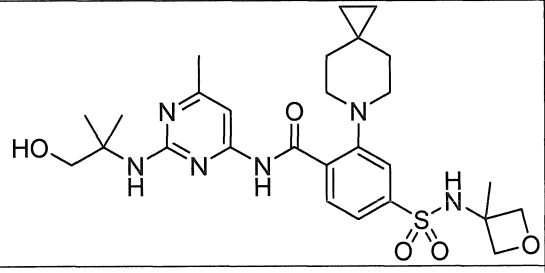
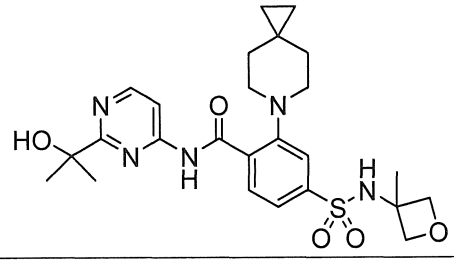
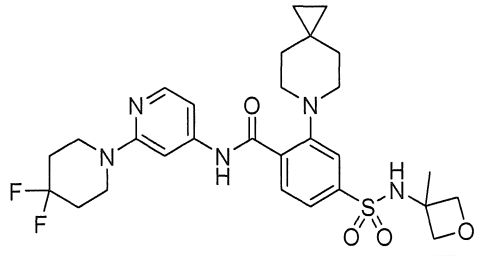
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và từ 3 đến 26, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^6 là H hoặc F.

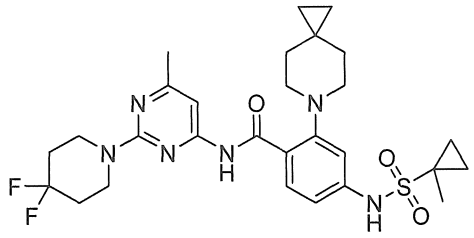
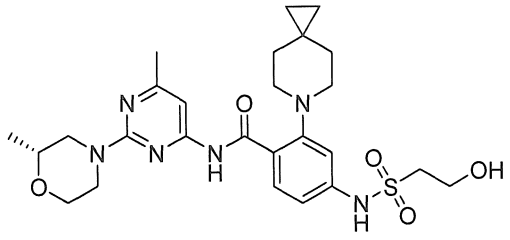
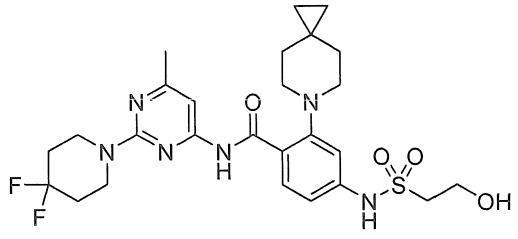
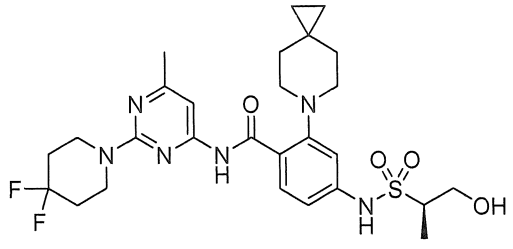
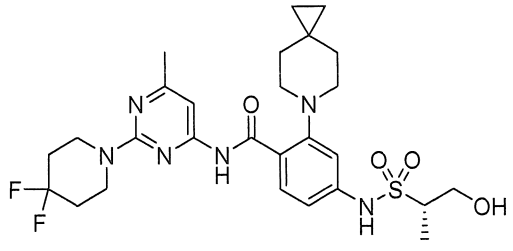
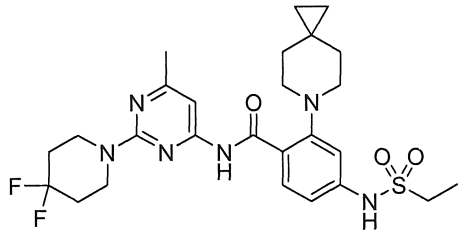
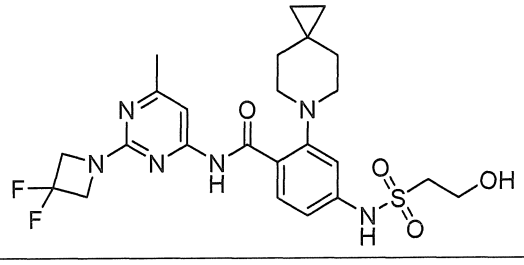
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^7 là H hoặc F.

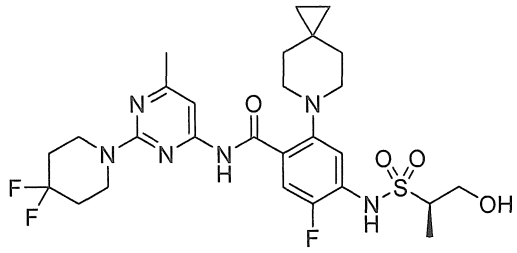
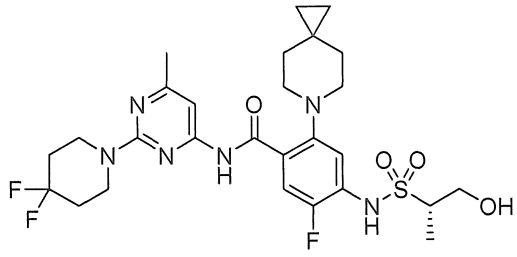
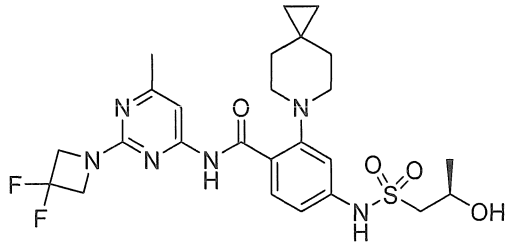
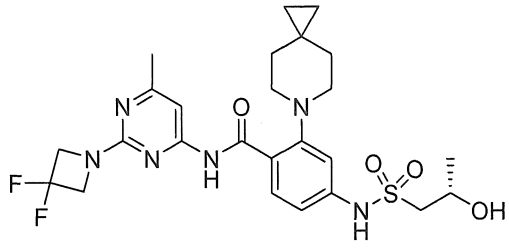
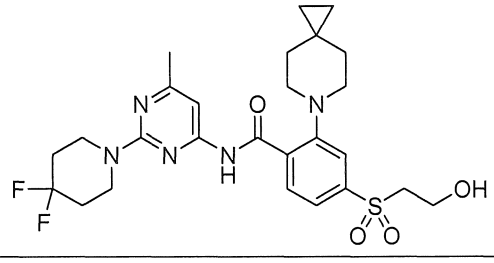
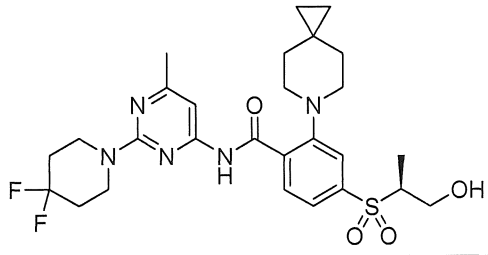
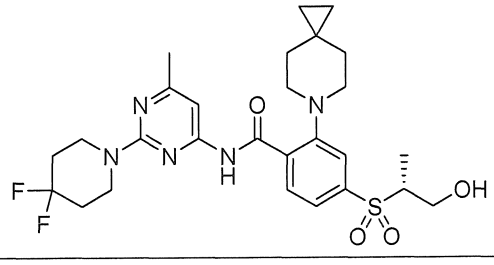
29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 28, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^8 là H.

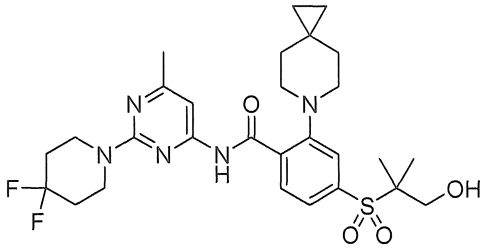
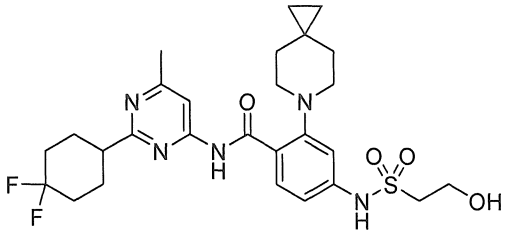
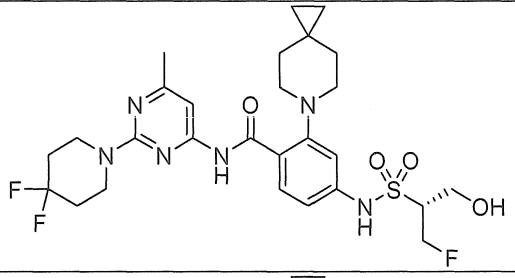
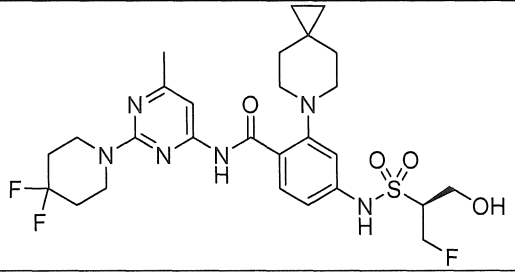
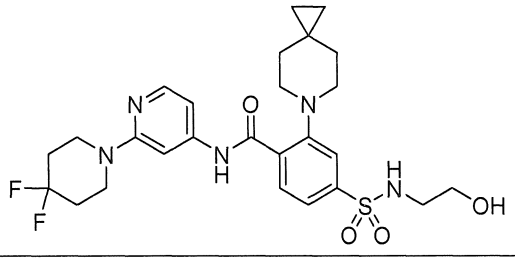
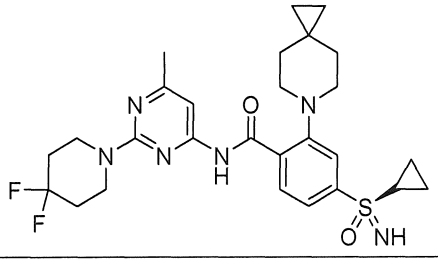
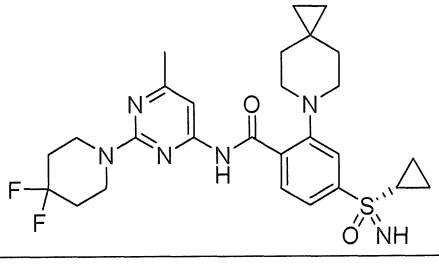
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R^9 là H.

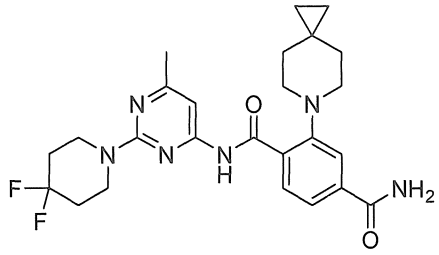
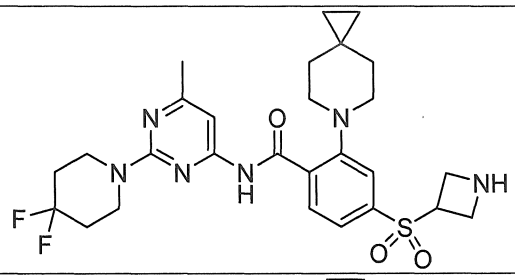
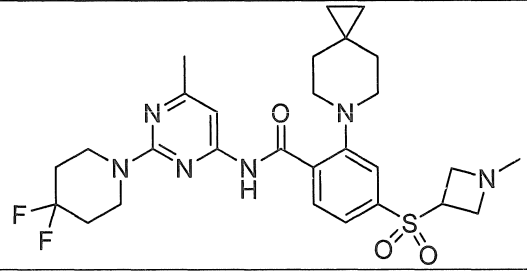
31. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
1		*N*-(2-((1-Hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(metylsulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
1-7		N-(2-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
2		*N*-(2-(2-Hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
2-4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(*N*-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;

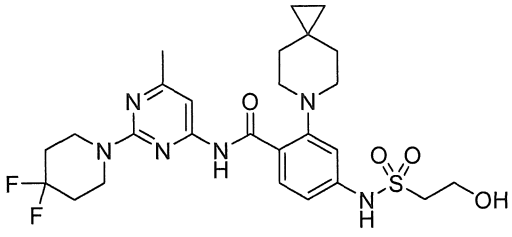
Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
2-8		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylxyclopropan)-1-sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
3		(*R*)-4-((2-Hydroxyetyl)sulfonamido)-*N*-(6-metyl-2-(2-metylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
5-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
5-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
6-7		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-(etylsulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
7		*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
8-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
8-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-5-flo-4-((2-hydroxy-1-metyletyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
10-1		(*R*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
10-2		(*S*)-*N*-(2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxypropyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
12		*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
13-1		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
13-2		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxypropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
14		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
15		*N*-(2-(4,4-Difloxyclohexyl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
16-1		(*R*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
16-2		(*S*)-*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-flo-1-(hydroxymetyl)etyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
17		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-4-(N-(2-hydroxyetyl)sulfamoyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit;
18-1		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*R*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit;
18-2		2-(6-Azaspiro[2.5]octan-6-yl)-4-(*S*-xyclopropylsulfonimidoyl)-*N*-(2-(4,4-diflo-1-piperidinyl)-6-metyl-4-pyrimidinyl)benzamit;

Ví dụ #	Cấu trúc hóa học	Tên
20		(N^1-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)terephthalamit;
21		4-(Azetidin-3-ylsulfonyl)-*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit; và
22		*N*-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((1-metylazetidin-3-yl)sulfonyl)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit.

32. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó hợp chất này là:

4		*N*-(2-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-((2-hydroxyetyl)sulfonamido)-2-(6-azaspiro[2.5]octan-6-yl)benzamit.

33. Dược phẩm có chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

34. Dược phẩm có chứa hợp chất theo điểm 32, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.