(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) **1-0053550**

(51)[2021.01] **C07D 401/10**

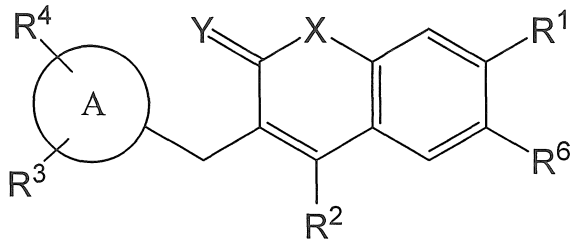
(13) **B**

(21) 1-2022-04873
(22) 07/01/2021
(86) PCT/US2021/012531 07/01/2021
(87) WO 2021/142144 15/07/2021
(30) 62/959,732 10/01/2020 US
(45) 25/11/2025 452
(43) 27/03/2023 420A
(73) IMMUNEERING CORPORATION (US)
245 Main St, 2nd Floor, Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America
(72) Brett Matthew HALL (US); Bart Lieven DECORTE (NL); Peter John KING (US); Ruben LEENDERS (NL); Anita WEGERT (NL); Kevin FOWLER (US); Sarah KOLITZ (US); Robin DOODEMAN (NL); Jarno POELAKKER (NL); Rutger Henk Adriaan FOLMER (NL).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM NHẰM ỨC CHẾ MEK

(21) 1-2022-04873

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất, chế phẩm chứa các hợp chất như vậy, và phương pháp thiết kế, phát triển, sản xuất và điều chế các hợp chất được biểu diễn bởi công thức tổng quát (I), bao gồm các muối dược dụng của nó hoặc chất trung gian tổng hợp của nó:



(I)

Hợp chất này đóng vai trò là chất ức chế MEK và có khả năng thể hiện một hoặc nhiều tác dụng điều trị có lợi, bao gồm cả điều trị ung thư.

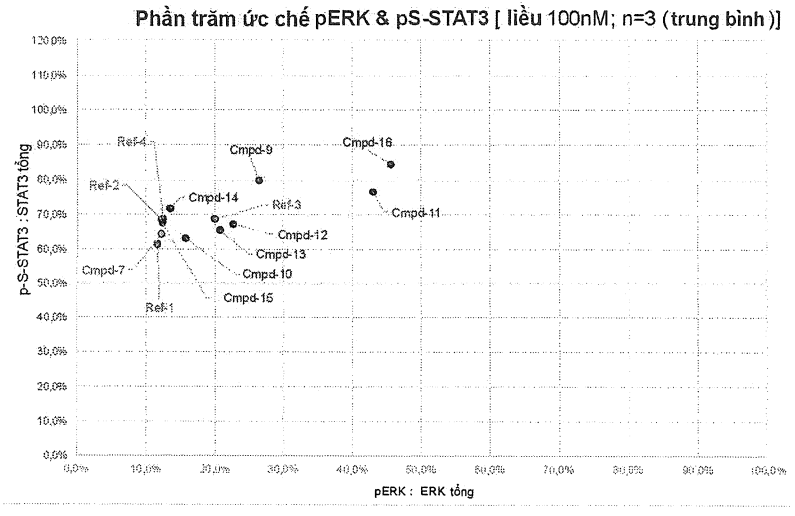


FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các lĩnh vực hóa học và y học. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chất ức chế MEK, kỹ thuật thiết kế và tổng hợp chất ức chế MEK như vậy, chế phẩm chứa chất ức chế MEK và phương pháp điều trị bệnh bao gồm bước cho dùng chất ức chế MEK.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở Hoa Kỳ. Tại Hoa Kỳ, ung thư chiếm khoảng một phần tư số trường hợp tử vong. Tỷ lệ sống sót tương đối sau 5 năm của những bệnh nhân ung thư được chẩn đoán trong giai đoạn năm 1996-2003 là khoảng 2/3, tăng từ khoảng một nửa trong giai đoạn năm 1975-1977 (Sự kiện & Số liệu về Ung thư, Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ: Atlanta, Ga. (2008)). Tỷ lệ các ca ung thư mới giảm trung bình 0,6% mỗi năm ở nam giới từ năm 2000 đến năm 2009, nhưng vẫn giữ nguyên ở nữ giới. Từ năm 2000 đến năm 2009, tỷ lệ tử vong do tất cả các bệnh ung thư kết hợp giảm trung bình 1,8% mỗi năm ở nam giới và 1,4% mỗi năm ở phụ nữ. Sự cải thiện về tỷ lệ sống sót này phản ánh sự tiến bộ trong chẩn đoán ở giai đoạn sớm hơn cũng như những cải tiến trong điều trị, vẫn còn nhu cầu. Việc phát hiện các chất chống ung thư hiệu quả cao với độc tính thấp là mục tiêu chính của nghiên cứu ung thư.

Hơn thế nữa, chứng suy mòn liên quan đến ung thư là tình trạng suy nhược liên quan đến mất khối lượng cơ, mệt mỏi, suy nhược và chán ăn ở bệnh nhân ung thư. Chứng suy mòn cũng liên quan đến các hậu quả lâm sàng nghiêm trọng bao gồm yếu cơ có thể dẫn đến khó khăn trong việc vận động và các biến chứng phổi. Chứng suy mòn là một yếu tố góp phần đáng kể vào cái chết của bệnh nhân ung thư.

Chứng suy mòn, một phần, được đặc trưng bởi sự suy giảm khối lượng cơ xương mà không được phục hồi bằng hỗ trợ dinh dưỡng thông thường, dẫn đến sụt cân rõ rệt, ảnh hưởng nghiêm trọng đến trạng thái bệnh và tử vong của bệnh nhân. Chứng suy mòn đã được xác định ở hơn 80% bệnh nhân ung thư dạ dày, tụy và thực quản; khoảng 70% những bệnh nhân ung thư đầu và cổ; và khoảng 60% bệnh nhân ung thư phổi, đại trực tràng và tuyến tiền liệt. Xem tài liệu, Muscle (2012) 3, 245-51. Bất chấp tác động của chứng suy mòn đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ung thư, các liệu pháp hiệu quả vẫn chưa được phát

triển để ngăn ngừa hoặc cản trở sự tiến triển của chứng suy mòn. Ví dụ, hơn 85% bệnh nhân ung thư tuyến tụy, bao gồm cả bệnh nhân giai đoạn đầu, ước tính giảm trung bình 14% trọng lượng trước khi bị bệnh. Xem tài liệu, BMC Cancer, ngày 8 tháng 7 năm 2010; 10: 363. Bệnh nhân ung thư tuyến tụy bị suy mòn thường yếu và mệt mỏi, khả năng chịu đựng điều trị thấp hơn và có nhiều kết quả bất lợi hơn đối với phẫu thuật. Do đó, suy mòn là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh ung thư tuyến tụy. Thật không may, tỷ lệ sống sót sau 5 năm đối với ung thư tuyến tụy đã không vượt quá 6% trong bốn thập kỷ qua, đây là tỷ lệ sống sót thấp nhất trong số tất cả các khối u ác tính.

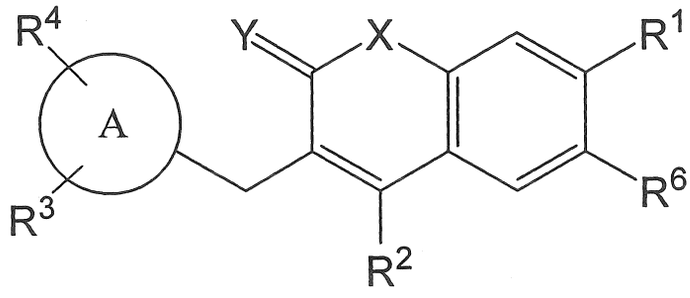
Những nỗ lực đáng kể đã được đầu tư vào việc thiết kế phương pháp điều trị cho hội chứng suy mòn, nhưng tiếc là chưa có phương pháp điều trị duy nhất, đầy đủ thỏa đáng để đảo ngược tình trạng giảm cân liên quan đến suy mòn do ung thư. Việc phát triển các chiến lược điều trị khác nhau đã tập trung vào hai mục tiêu: chống lại chứng biếng ăn và vô hiệu hóa các rối loạn chuyển hóa. Tuy nhiên, việc cung cấp đầy đủ các nhu cầu dinh dưỡng bằng tổng dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa không làm giảm cân. Thay vào đó, nhiều loại thuốc đã được đề xuất và sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, trong khi những loại thuốc khác vẫn đang được nghiên cứu bằng cách sử dụng động vật thí nghiệm để phục hồi các thay đổi về trao đổi chất. Xem tài liệu, Toledo, và đồng tác giả 2014 PloS One. Trong một nghiên cứu, Selumetinib, một chất ức chế MEK, được tìm thấy để thúc đẩy tăng cơ ở bệnh nhân ung thư đường mật. Xem tài liệu, British Journal of Cancer, (2012), 106, 1583-1586. Trong một nghiên cứu khác, binimetinib, chất ức chế MEK, được phát hiện có tác dụng thúc đẩy tăng cơ ở những bệnh nhân mắc BTC. Xem tài liệu, Inv New Drugs (2018) 36, 1037-1043.

Ngoài vai trò tiềm ẩn của nó trong chứng suy mòn, MEK là một chất trung gian truyền tín hiệu quan trọng trong con đường MAPK/ERK, được kích hoạt không thích hợp trên một loạt các khối u ở người, bao gồm cả những khối u có nguồn gốc từ phổi, tuyến tụy, buồng trứng, da và ruột kết. Mặc dù một số chất ức chế MEK đã đạt được sự chấp thuận theo quy định cho đến nay, những chất ức chế MEK này vẫn chưa mang lại hiệu quả lâm sàng so với mong đợi. Việc xác định một nhóm chất ức chế MEK mới giúp tối đa hóa sự đảo ngược bệnh lý của con đường MAPK/ERK, đồng thời hạn chế độc tính liên quan đến thuốc sẽ có tác động đáng kể đến tỷ lệ mắc và tử vong của bệnh nhân ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

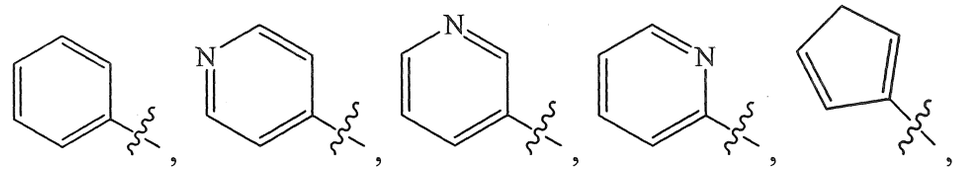
Hợp chất được bộc lộ theo sáng chế đã được phát hiện để biểu hiện các tác dụng sinh học đáng ngạc nhiên và bất ngờ. Các hợp chất này là chất ức chế MEK giúp tối đa hóa sự đảo ngược bệnh lý của con đường MAPK/ERK, và hiệu quả chống bệnh ung thư và chất chống suy mòn do ung thư thích hợp để sử dụng trong chống bệnh ung thư và dạng công thức dược phẩm chống suy mòn do ung thư.

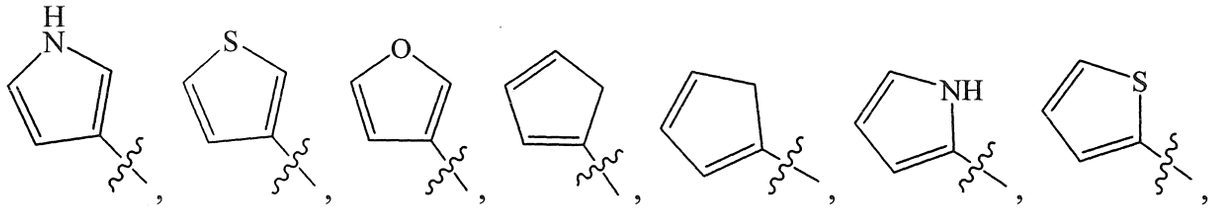
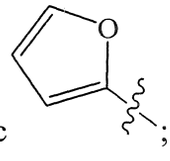
Một số phương án đề xuất hợp chất có cấu trúc theo công thức (I):



(I)

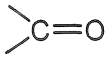
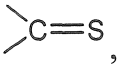
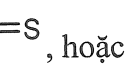
bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  , , , , ,

 ,  ;

R^1, R^2, R^3, R^4 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy

ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

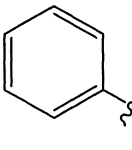
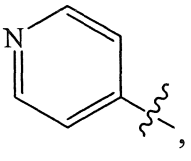
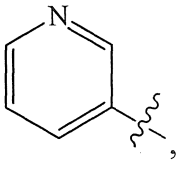
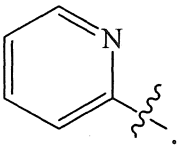
L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

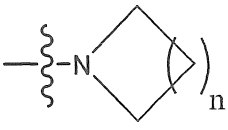
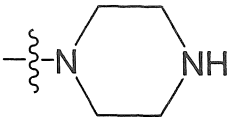
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2$-NH–, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, – $R^5S–$, R^5-S=O, – $R^5SO_2–$, R^5-C=O, – $R^5CO_2–$, – $R^5NH–$, – $R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, – $R^5NH-SO_2–$, – R^5SO_2-NH–, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, – (CO)$NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, – SO_2-$NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đơteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

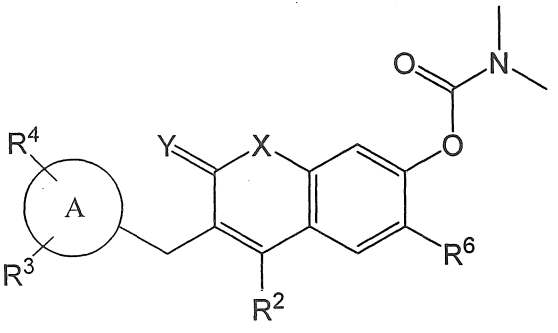
Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R1 không phải là pyrimidyl.

Theo một số phương án về công thức (I), vòng A là  ,  ,  , hoặc  . Theo một số phương án, R^2 là $–CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $–Z_1$-Z_2. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1$-Z_2-Z_3. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là -CH_2-(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là

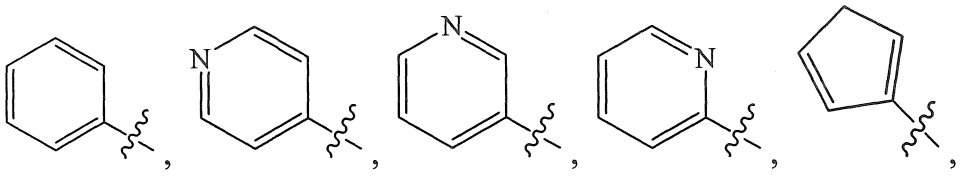
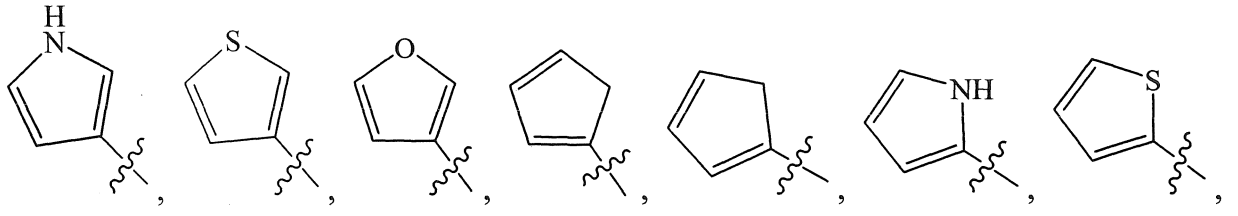
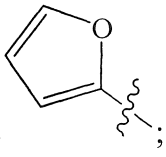
 được thế tùy ý, trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là  được thế tùy ý.

Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (Ia):



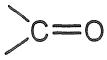
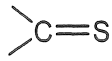
(Ia)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  ,  hoặc  ;

R^2, R^3, R^4 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy

ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

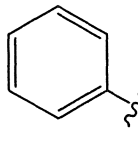
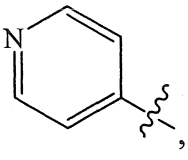
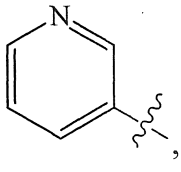
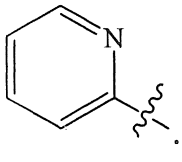
L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

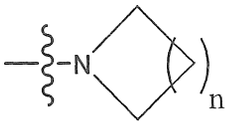
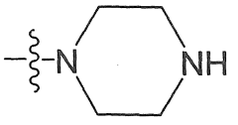
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2$-NH–, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, – $R^5S–$, R^5-S=O, – $R^5SO_2–$, R^5-C=O, – $R^5CO_2–$, – $R^5NH–$, – $R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, – $R^5NH-SO_2–$, – R^5SO_2-NH–, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, – $(CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, – SO_2-$NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý), $-CH_2$-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2$-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý) ;

mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đơteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

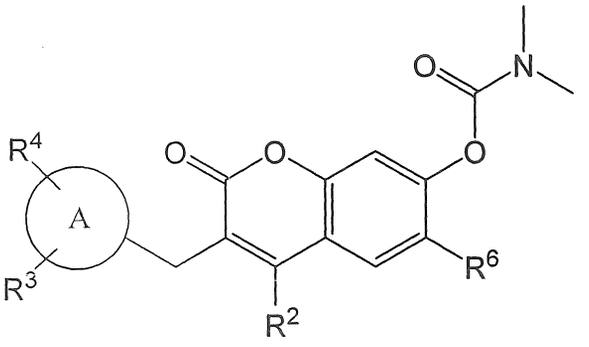
Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

Theo một số phương án về công thức (Ia), vòng A là  ,  ,  , hoặc  . Theo một số phương án, R^2 là $–CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $–Z_1$-Z_2. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1$-Z_2-Z_3. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là

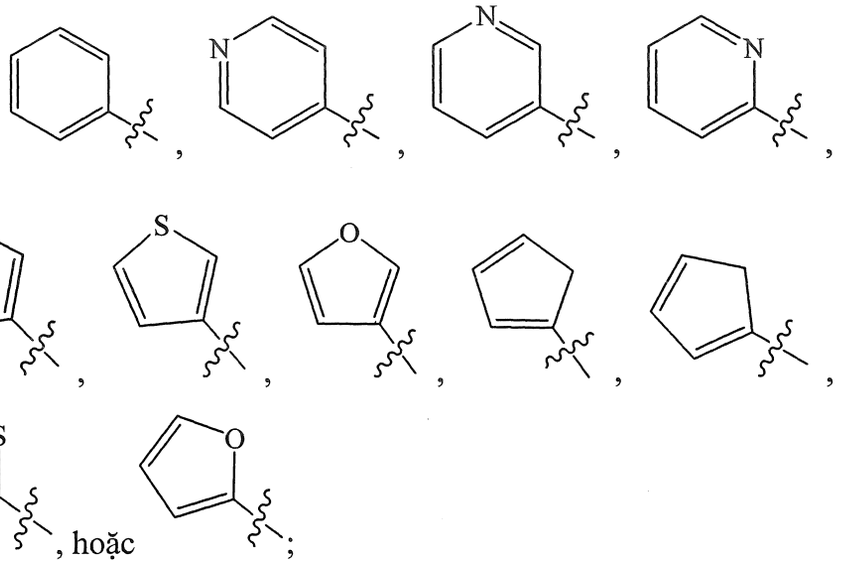
 được thế tùy ý, trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là  được thế tùy ý.

Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là 

R^2, R^3, R^4 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được

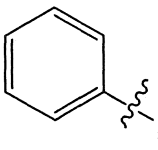
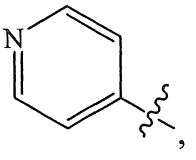
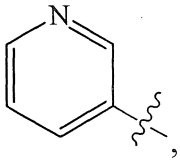
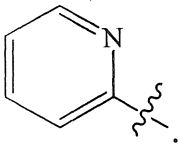
thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

L là $–Z_1-Z_2$ hoặc $–Z_1-Z_2-Z_3$;

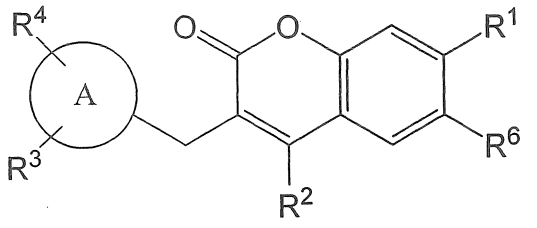
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, $R^5-S=O$, $– R^5SO_2–$, $R^5-C=O$, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O-R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

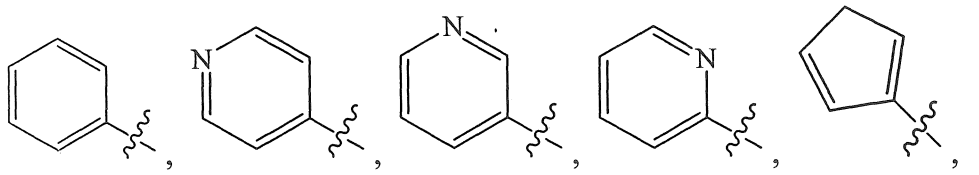
Theo một số phương án về công thức (Ib), vòng A là  ,  ,  , hoặc  . Theo một số phương án, R^2 là $–CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2-Z_3$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý).

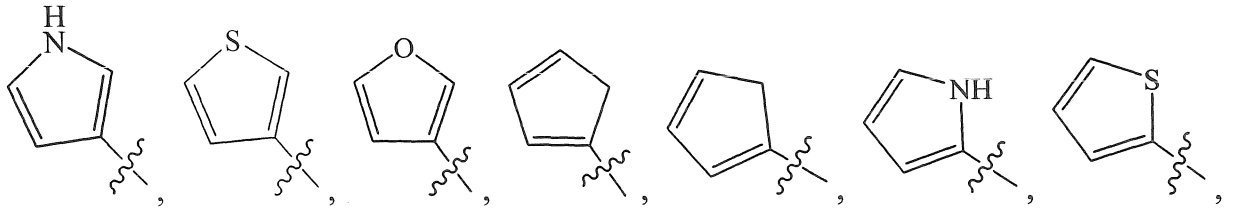
Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (Ic):

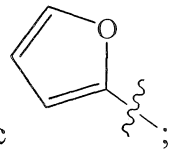


(Ic)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là 



hoặc  ;

R^1, R^2, R^3, R^4, và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

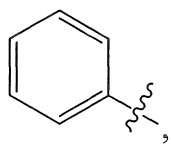
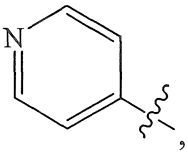
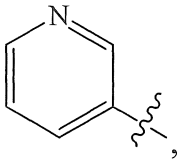
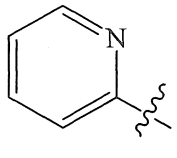
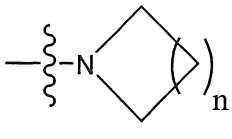
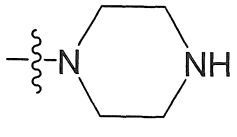
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-

R^5, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–(CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

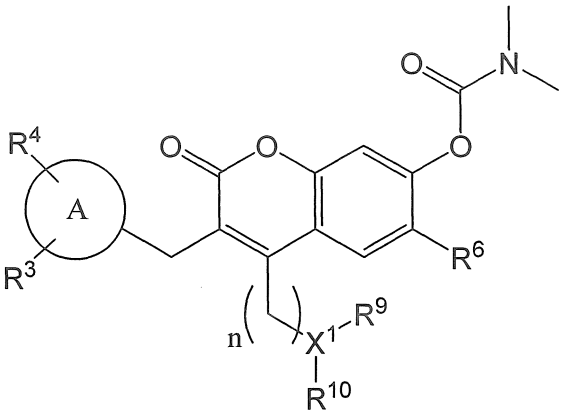
mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

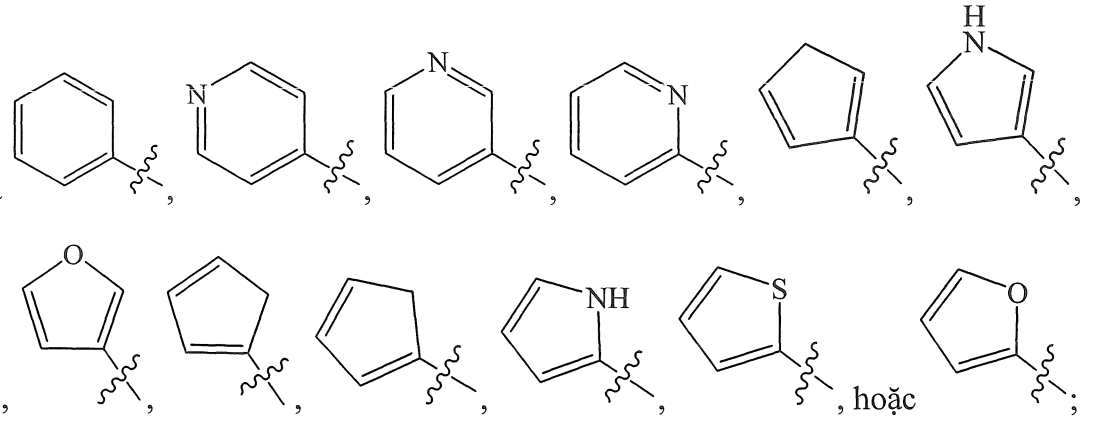
Theo một số phương án về công thức (Ic), vòng A là  ,  ,  , hoặc  . Theo một số phương án, R^2 là $–CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2-Z_3$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là  được thế tùy ý, trong đó n là số nguyên được chọn từ 1, 2, 3 và 4. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là  được thế tùy ý.

Hợp chất có công thức (I), có cấu trúc được mô tả trong công thức (Id):



(Id)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là 

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, và L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, và C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy

ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

X^1 được chọn từ nhóm gồm có CH, B, N, hoặc PO_4;

n được chọn từ 1, 2, 3, hoặc 4;

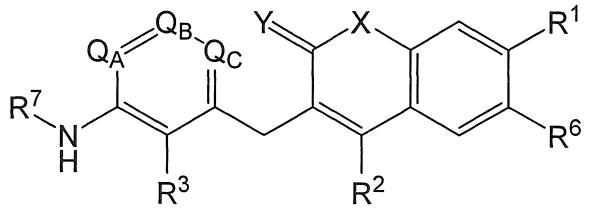
mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH, hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

Theo một số phương án, n bằng 1 hoặc 2. Theo một số phương án, trong đó X^1 là CH hoặc N. Theo một số phương án, R^9 được chọn từ C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^{10} được chọn từ C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (II):



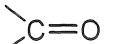
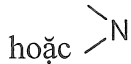
(II)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

Q_A, Q_B, Q_C độc lập là C hoặc N;

R^1, R^2, R^3, R^6, và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy

ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

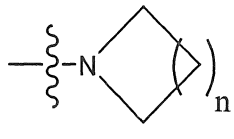
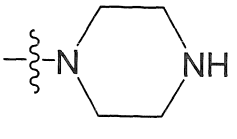
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2$-NH–, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2$-NH–, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý), $-CH_2$-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2$-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đơteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

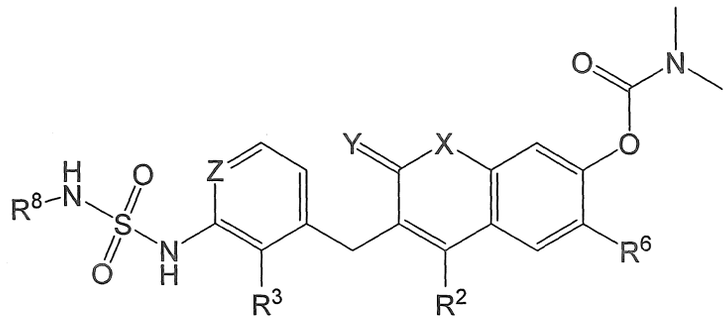
Y là CH_2, NH hoặc O; và

Z là C hoặc N,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

Theo một số phương án về công thức (II), R^2 là $–CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $–Z_1$-Z_2. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1$-Z_2-Z_3. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là  được thế tùy ý, trong đó n số nguyên được chọn từ 1, 2, 3, và 4. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là  được thế tùy ý.

Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (IIa):



(IIa)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2, R^3, R^6 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

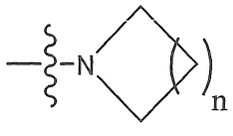
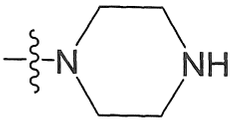
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập được chọn từ halo, $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–(CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý), $-CH_2$-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2$-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm trong số R^5 và $R^{5'}$ độc lập được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8

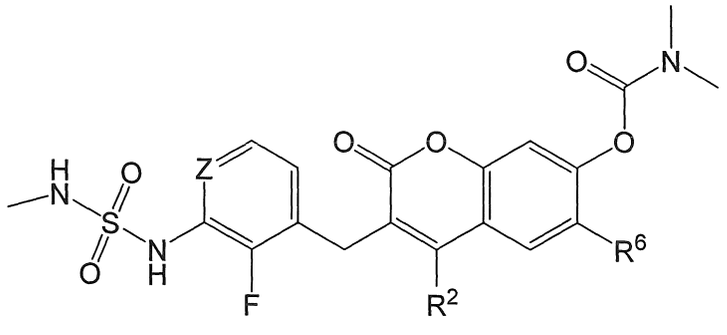
carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

Y là CH_2, NH hoặc O; và

Z là C hoặc N.

Theo một số phương án về công thức (IIa), R^2 là $-CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $-Z_1$-Z_2. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^5$, $-CH_2CCH$, hoặc $-CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $-Z_1$-Z_2-Z_3. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là -CH_2-(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là  được thế tùy ý, trong đó n được chọn từ 1, 2, 3 và 4. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là  được thế tùy ý.

Một số phương án đề xuất cấu trúc được mô tả theo công thức (IIb):



(IIb)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là L;

R^6 là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý;

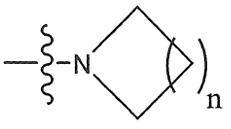
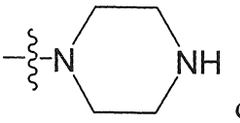
L là $-Z_1$-Z_2 hoặc $-Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, S=O, $-SO_2-$, C=O, $-CO_2-$, $-NO_2$, $-NH-$, $-CH_2CCH$, $-CH_2CN$, $-NR^5R^5$, $-NH(CO)-$, $-(CO)NH-$, $-(CO)NR^5R^5-$, $-NH$-SO_2-, $-SO_2$-$NH-$, $-R^5CH_2-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, R^5-S=O, $-R^5SO_2-$, R^5-C=O, $-R^5CO_2-$, $-R^5NH-$, $-R^5NH(CO)-$, $-R^5(CO)NH-$, $-R^5NH$-SO_2-, $-R^5SO_2$-$NH-$, $-CH_2R^5-$, $-OR^5-$, $-SR^5-$, S=O-

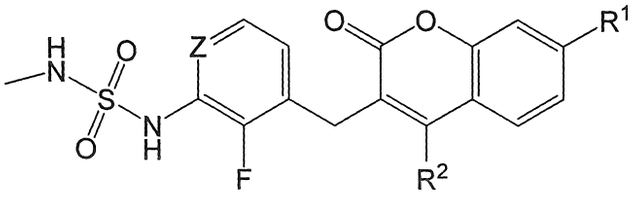
R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–(CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

Z là C hoặc N.

Theo một số phương án về công thức (IIb), L là $–Z_1-Z_2$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CCH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2-Z_3$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là  được thế tùy ý, trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là  được thế tùy ý.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) được biểu diễn bởi cấu trúc theo công thức (IIc):



(IIc)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-

sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

L là $–Z_1-Z_2$ hoặc $–Z_1-Z_2-Z_3$;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $-NHCH_2CO-$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $– NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

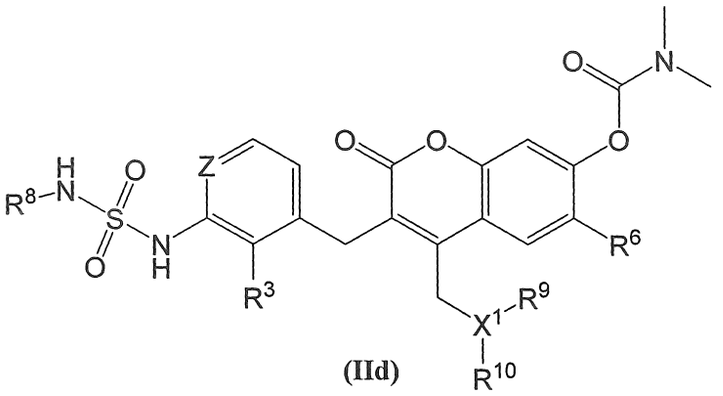
mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Z là C hoặc N,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

Theo một số phương án, R^2 không phải là $–CH_3$. Theo một số phương án, R^2 là L. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$. Theo một số phương án, Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CCH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số phương án, R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3. Theo một số phương án, L là $–Z_1-Z_2-Z_3$. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 được chọn từ N hoặc C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 được chọn từ C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) được biểu diễn bởi cấu trúc theo công thức (IId):



(IId)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, và C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

R^8 được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý); và

X^1 được chọn từ nhóm gồm có CH, B, N.

Theo một số phương án, R^3 được chọn từ H, đơteri, halogen, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

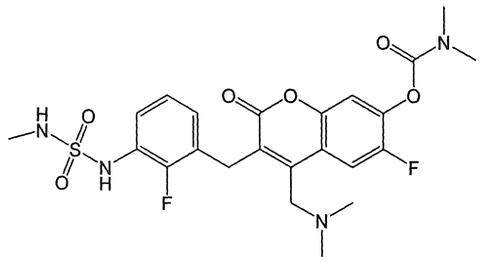
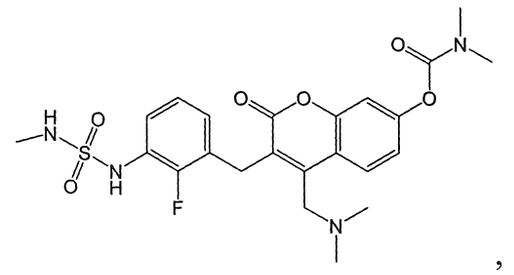
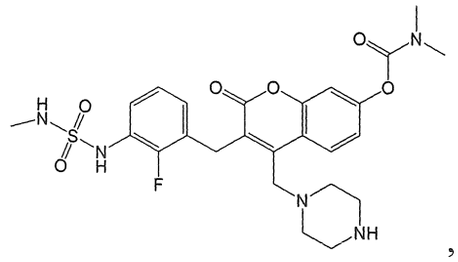
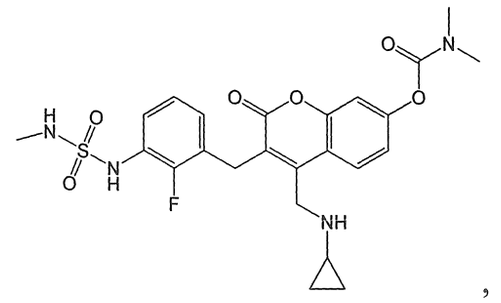
Theo một số phương án, R^6 được chọn từ H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

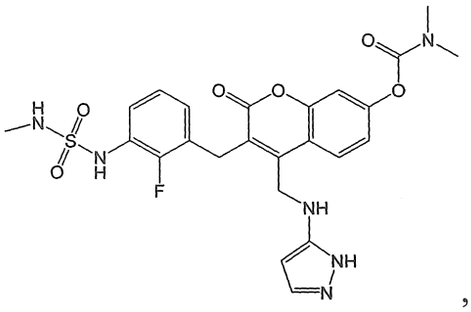
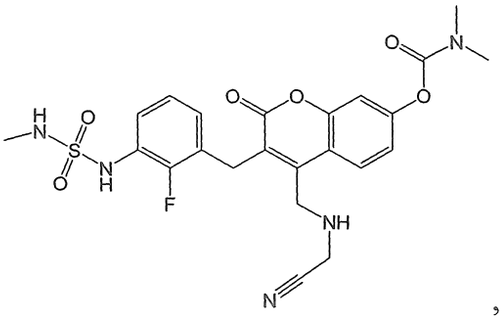
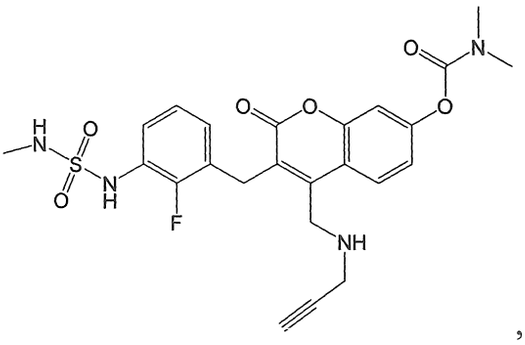
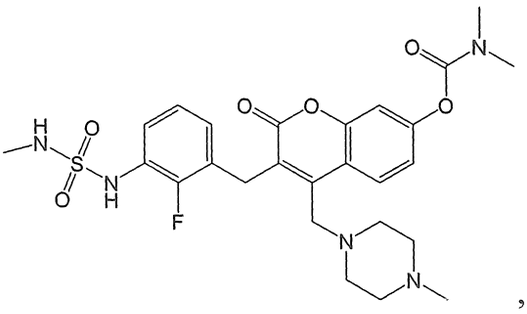
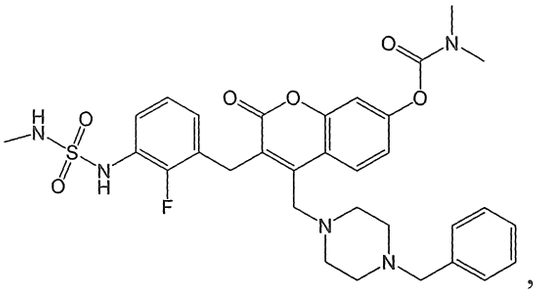
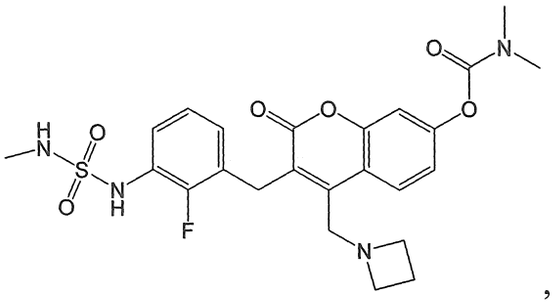
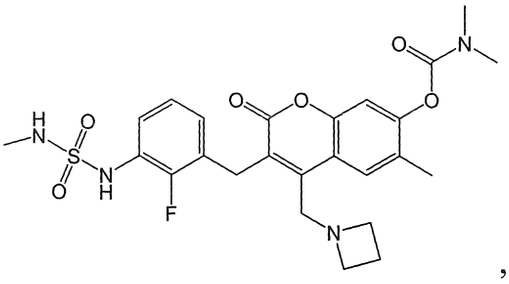
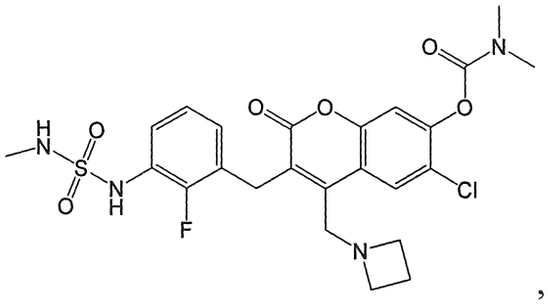
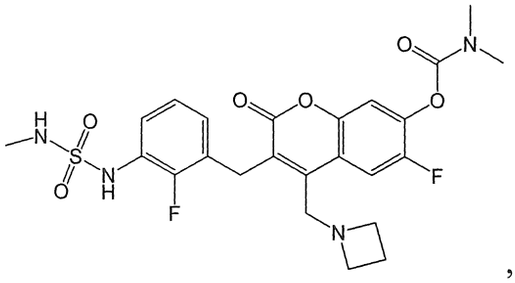
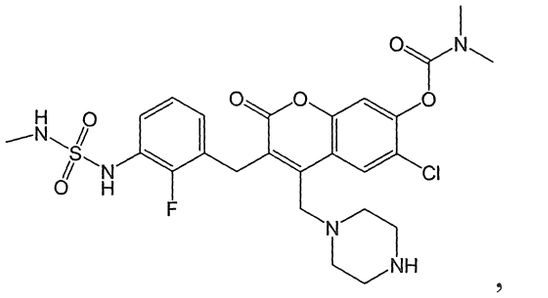
Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án, R^9 được chọn từ H, đơteri, halogen, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

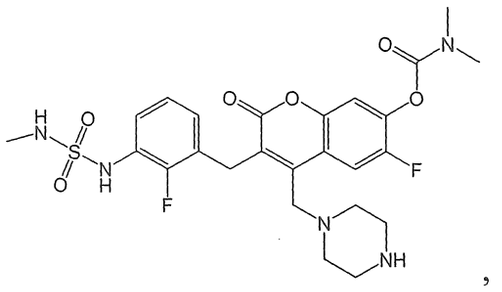
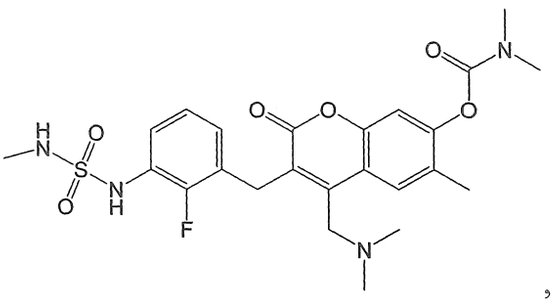
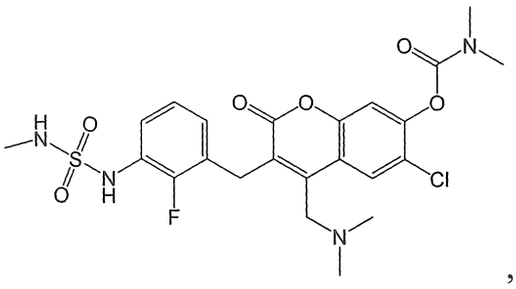
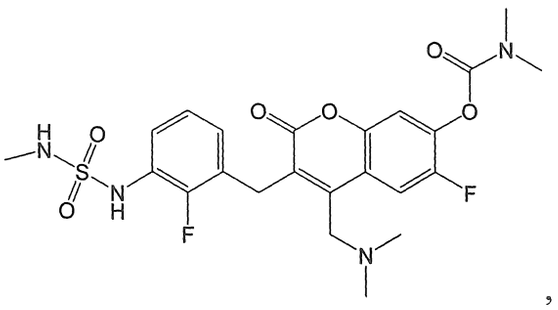
Theo một số phương án, R^{10} được chọn từ H, đơteri, halogen, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), hoặc (IId) được chọn từ hợp chất trong bảng A. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc Công thức (II) được chọn từ nhóm gồm có:


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

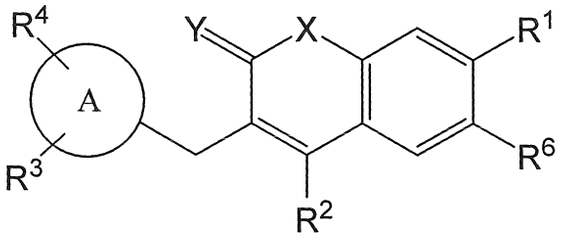
,


,

,

,

,

và muối dược dụng của chúng.

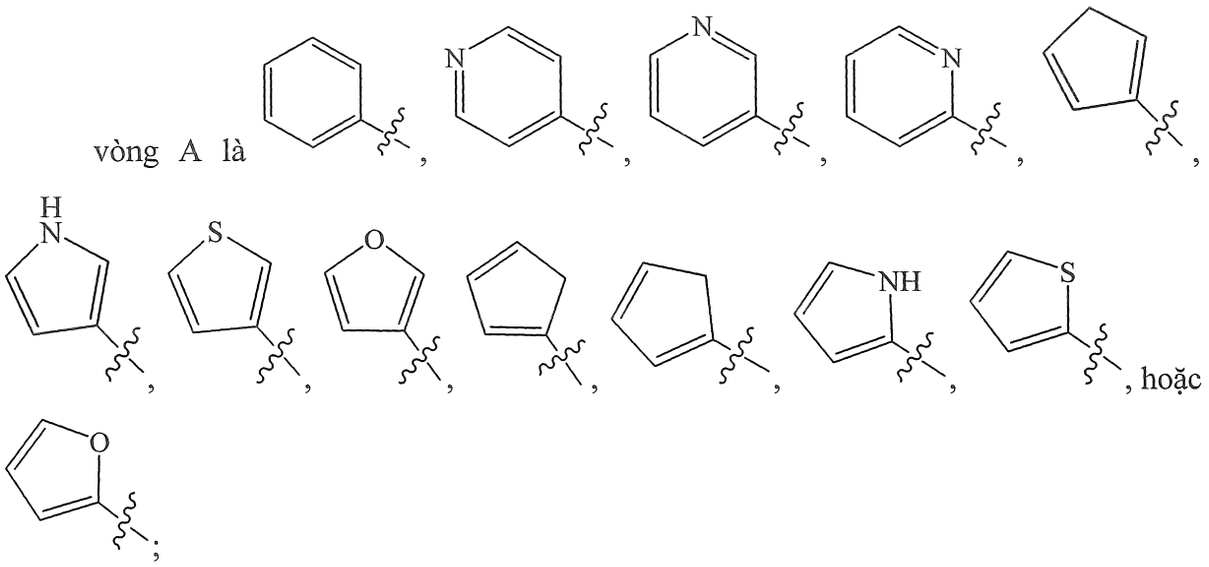
Theo một số phương án, muối dược dụng này là muối kim loại kiềm hoặc muối amoni.

Một số phương án đề xuất chế phẩm dược bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc theo công thức (I):

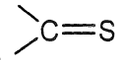


(I)

1. bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  , hoặc ;

R^1, R^2, R^3, R^4, và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý), $-CH_2$-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2$-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

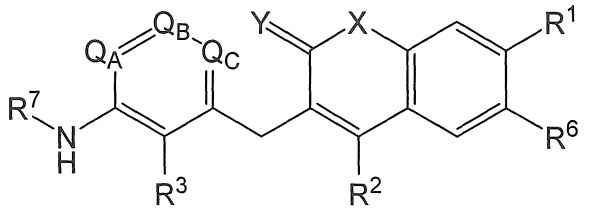
mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6

đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

Một số phương án đề xuất chế phẩm dược bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc theo công thức (II):

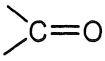
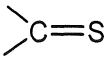
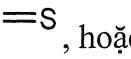


2. **(II)**

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

Q_A, Q_B, Q_C độc lập là C hoặc N;

R^1, R^2, R^3, R^6, và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2$-NH–, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, – $R^5S–$, R^5-S=O, – $R^5SO_2–$, R^5-C=O, – $R^5CO_2–$, – $R^5NH–$, – $R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, – R^5NH-$SO_2–$, – R^5SO_2-NH–, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, – $(CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, – SO_2-$NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2$-(aryl được thế tùy

ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 độc lập là H, đơteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

Y là CH_2, NH hoặc O; và

Z là C hoặc N,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

Một số phương án đề cập đến phương pháp điều trị cho động vật có vú mắc bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú này lượng hiệu quả trị liệu của hợp chất được mô tả trong đây. Một số phương án đề cập đến phương pháp điều trị cho động vật có vú mắc bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước dùng cho động vật có vú này lượng hiệu quả trị liệu của chế phẩm dược như được mô tả trong đây. Theo một số phương án, động vật có vú này là con người. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước dùng cho động vật có vú này dược phẩm bổ sung. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn nêu trên lượng hữu hiệu của hợp chất là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất như được mô tả trong đây hoặc muối dược dụng của nó.

Một số phương án đề cập đến phương pháp điều trị bệnh. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh nêu trên dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm dược như được mô tả trong đây. Theo một số phương án, bệnh này là ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, rối loạn xơ hóa di truyền là xơ cứng bì, viêm đa cơ, luput hệ thống, viêm khớp dạng thấp, chai gan, tạo thành sẹo lồi, viêm thận kẽ hoặc xơ phổi. Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến đột biến RAS. Theo một số phương án, đột biến RAS là đột biến KRAS được chọn từ nhóm gồm có G12C, G12S, G12R, G12F, G12L, G12N, G12A, G12D, G12V, G13C, G13S, G13D, G13V, G13P,

S17G, P34S, A59E, A59G, A59T, Q61K, Q61L, Q61R, và Q61H. Theo một số phương án, bệnh này là chứng suy mòn do ung thư.

Một số phương án đề cập đến phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây. Theo một số phương án, tế bào này có đột biến RAS.

Một số phương án đề cập đến phương pháp gây ra sự chết theo chương trình ở tế bào. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây.

Một số phương án đề cập đến phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza MEK. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây.

Một số phương án đề cập đến phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza RAF. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây.

Một số phương án đề cập đến phương pháp điều trị suy mòn do ung thư ở động vật có vú mắc ung thư. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng ở liều đơn. Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng liều đơn, mỗi ngày một lần.

Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng theo nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng mỗi ngày hai lần. Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng ba lần một ngày. Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả

trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng ở dạng liều trong khoảng từ 0,1 mg đến 2000 mg. Theo một số phương án, hợp chất này như được mô tả trong đây hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây có thể được sử dụng ở dạng liều trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả trong đây hồ sơ dược chất gồm kháng RAF, sử dụng liều hai lần mỗi ngày, cân bằng trao đổi chất, và hoạt tính trong khoảng từ 3 đến khoảng 6 giờ.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả trong đây tương tác với vùng thứ nhất bao gồm L115, L118, V127, và M143 của MEK Kinaza.

Theo một số phương án, hợp chất này tương tác với vùng thứ hai bao gồm K97 của MEK Kinaza.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong đây tương tác với vùng thứ ba bao gồm S212, I215 và M219 của MEK Kinaza.

Theo một số phương án, phương pháp phát triển các phân tử trên cơ sở đánh giá và cân bằng của hai đích phân tử xuôi dòng được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, phương pháp này có thể bao gồm bước cho sử dụng hợp chất nhắm đích pERK (T202/Y204) và pSTAT3(S727).

Theo một số phương án, phương pháp phòng ngừa sự hoạt hóa lại MEK bởi sự bắc cầu CRAF được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, phương pháp này có thể bao gồm bước cho sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất hoặc chế phẩm dược như được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, phương pháp thiết kế cửa sổ điều trị dược chất đối với chất ức chế RAF/MEK kép được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, phương pháp này có thể bao gồm bước cho sử dụng chất trị liệu có thời gian bán hủy trong huyết tương nhỏ hơn 12 giờ, sử dụng liều một lần mỗi ngày (QD) hoặc hai lần mỗi ngày (BID), kháng lại sự hoạt hóa lại MEK bởi sự bắc cầu CRAF, và cân bằng trao đổi chất tối ưu giữa ức chế pERK và pSTAT3(S727).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 minh họa tỷ lệ pERK(T202/Y204):ERK tổng với pSTAT3(S727):STAT3 tổng ở bệnh ung thư phổi đột biến A549 KRAS đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất (Cmpd) 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16.

FIG. 2 minh họa sự bắc cầu CRAF thông qua các tỷ lệ pMEK: MEK tổng cao ở bệnh ung thư phổi đột biến A549 KRAS sau khi điều trị bằng chất ức chế MEK tham chiếu chọn lọc.

FIG. 3 minh họa các kết quả dược động học (PK) cơ sinh đôi cẳng chân từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16.

FIG. 4 minh họa các kết quả dược động học (PK) khối u từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16.

FIG. 5 minh họa kết quả dược động học (PK) trong huyết tương từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16.

FIG. 6 minh họa kết quả dược động học (PK) trong gan từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16.

FIG. 7A minh họa sự so sánh nghiên cứu MTD mang khối u C26 giữa Hợp chất tham chiếu 1 và Hợp chất 9 100 mg/kg một lần mỗi ngày (QD).

FIG. 7B minh họa sự so sánh nghiên cứu MTD mang khối u C26 giữa Hợp chất 13 và Hợp chất 14 100 mg/kg một lần mỗi ngày (QD).

FIG. 8A minh họa sự so sánh nghiên cứu MTD mang khối u C26 giữa Hợp chất tham chiếu 1 và Hợp chất 9 ở liều 100mg/kg hai lần mỗi ngày.

FIG. 8B minh họa sự so sánh nghiên cứu MTD mang khối u C26 giữa Hợp chất 13 và Hợp chất 14 100 mg/kg hai lần mỗi ngày.

FIG. 9 minh họa sự đáp ứng liều A549 (KRAS-G12S) pERK.

FIG. 10 minh họa đồ thị mô hình colon-26 đối với hiệu quả và độ an toàn của KRAS G12D CRC.

FIG. 11A minh họa đồ thị sự phát triển khối u KRAS G12D CRC trong nghiên cứu dược lý học C26; FIG. 11B minh họa đồ thị sự giảm trọng lượng KRAS G12D CRC trong nghiên cứu dược lý học C26.

FIG. 12 minh họa đồ thị hoạt tính trong mô hình CRC đột biến KRAS Colon-26.

FIG. 13 minh họa đồ thị khả năng kháng RAF/MEK kép với liệu pháp bắc cầu CRAF.

FIG. 14A minh họa đồ thị RAF/MEK kép: Khoảng thời gian bắc cầu CRAF đối với A459 KRAS pERK:ERK tổng; FIG. 14B minh họa pMEK:MEK tổng trong mô hình NSCLC A549 KRAS(G12S).

FIG. 15A minh họa đồ thị (sự hoạt hóa) pERK:ERK tổng trong mô hình u hắc sắc tố A375 đột biến BRAF V600E; FIG. 15B minh họa pERK:ERK tổng trong mô hình A549 đột biến KRAS G12S và sự hoạt hóa nghịch thường bởi chất ức chế RAF.

FIG. 16 minh họa đồ thị hồ sơ dược động học liều đơn trong huyết tương.

FIG. 17 minh họa đồ thị hồ sơ dược động học liều đơn trong khối u Colon-26 trong mô hình CRC.

FIG. 18 minh họa đồ thị trọng lượng cơ thể tương đối được hiệu chỉnh đối với thể tích khối u A549 của mô hình NSCLC.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất ức chế MEK. Các phương án khác nhau về các hợp chất này bao gồm các hợp chất có cấu trúc theo công thức I như được mô tả trong đây hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất tiền dược chất, chất chuyển hóa, đồng phân lập thể, hydrat, solvat, chất đa hình, và các muối dược dụng của các hợp chất được bộc lộ trong đây.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất trong bản mô tả này các phương pháp trị liệu hoặc việc sử dụng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng, các phương pháp này bao gồm bước dùng ít nhất một hợp chất được bộc lộ trong đây cho đối tượng. Theo một số phương án, các phương pháp trị liệu hoặc sử dụng được đề xuất để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh ung thư bao gồm bước dùng hợp chất có

cấu trúc theo công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) (II), (IIa), (IIb), (IIc), hoặc (IId) như được mô tả trong đây. Theo một số phương án, các phương pháp trị liệu hoặc sử dụng được đề xuất để điều trị suy mòn do ung thư bao gồm bước dùng hợp chất có cấu trúc theo công thức thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) (II), (IIa), (IIb), (IIc), hoặc (IId) như được mô tả trong đây.

Định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa rõ ràng khác, các thuật ngữ kỹ thuật và/hoặc khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho một thuật ngữ trong bản mô tả này, thì những định nghĩa trong phần này sẽ được ưu tiên áp dụng trừ khi có quy định khác. Như được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít bao gồm cả các dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác. Trừ khi có chỉ định khác, các phương pháp thông thường về khối phổ, NMR, HPLC, hóa học protein, hóa sinh và dược lý học sẽ được sử dụng. Việc sử dụng kết hợp "hoặc" hoặc "và" có nghĩa là "và/hoặc" trừ khi có quy định khác. Hơn nữa, việc sử dụng thuật ngữ "bao gồm" cũng như các dạng khác, chẳng hạn như "bao gồm", "gồm" và "được bao gồm" không bị hạn chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, cho dù trong cụm từ chuyển tiếp hay trong phần nội dung của yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ "bao gồm" và "gồm" phải được hiểu là có nghĩa kết thúc mở. Nghĩa là, các thuật ngữ phải được giải thích đồng nghĩa với các cụm từ "có ít nhất" hoặc "bao gồm ít nhất". Khi được sử dụng trong ngữ cảnh của một quy trình, thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là quy trình bao gồm ít nhất các bước đã trích dẫn, nhưng có thể bao gồm các bước bổ sung. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh của hợp chất, chế phẩm hoặc thiết bị, thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là hợp chất, chế phẩm hoặc thiết bị bao gồm ít nhất các đặc điểm hoặc thành phần đã trích dẫn, nhưng cũng có thể bao gồm các đặc điểm hoặc thành phần bổ sung.

Mặc dù sáng chế đã được minh họa và mô tả chi tiết trong phần mô tả nêu trên, phần mô tả này được coi là minh họa hoặc làm ví dụ và không mang tính hạn chế. Sáng chế không giới hạn ở các phương án được bộc lộ. Các biến thể đối với các phương án được bộc lộ có thể được hiểu và thực hiện bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trong việc thực hành sáng chế được công bố, từ nghiên cứu của sáng chế và các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Đối với việc sử dụng về cơ bản thuật ngữ số nhiều và/hoặc số ít bất kỳ trong đây, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dịch từ số nhiều sang số ít và/hoặc từ số ít sang số nhiều sao cho phù hợp với ngữ cảnh và/hoặc ứng dụng. Các hoán vị số ít/số nhiều khác nhau có thể được trình bày rõ ràng ở đây vì mục đích rõ ràng. Mạo từ không xác định "một" không loại trừ số nhiều. Thực tế phổ biến là các biện pháp nhất định được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc khác nhau không cho thấy rằng sự kết hợp của các biện pháp này không thể được sử dụng để đem lại lợi ích.

Tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Trong phạm vi các công bố đơn và bằng độc quyền sáng chế hoặc đơn đăng ký sáng chế được đưa vào bằng cách viện dẫn mà mâu thuẫn với sự bộc lộ trong bản mô tả này, thì bản mô tả này được dự định là thay thế và/hoặc ưu tiên hơn so với tài liệu bất kỳ trái ngược với các tài liệu tham khảo này.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ (bao gồm cả thuật ngữ khoa học và kỹ thuật) phải mang ý nghĩa bình thường và thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và không bị giới hạn ở một ý nghĩa đặc biệt hoặc tùy chỉnh trừ khi được định nghĩa rõ ràng trong đây. Cần lưu ý rằng việc sử dụng thuật ngữ cụ thể khi mô tả các đặc điểm hoặc khía cạnh nhất định của sáng chế không được coi là ngụ ý rằng thuật ngữ đang được định nghĩa lại ở đây bị hạn chế là bao gồm đặc điểm cụ thể bất kỳ của các tính năng hoặc khía cạnh của sáng chế mà thuật ngữ đó có liên quan.

Khi một khoảng giá trị được cung cấp, điều này được hiểu rằng giới hạn trên và giới hạn dưới và mỗi giá trị xen giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng này được bao gồm trong các phương án.

Thuật ngữ "tiền dược chất," như được sử dụng trong đây, đề cập đến chất được biến đổi thành dược chất gốc *in vivo*. Tiền dược chất thường được sử dụng do, trong một số trường hợp, chúng có thể dễ sử dụng hơn so với dược chất gốc. Ví dụ, chúng có thể sinh khả dụng bằng cách dùng theo đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Tiền dược chất cũng có thể cải thiện khả năng hòa tan trong chế phẩm dược so với dược chất gốc. Một ví dụ, nhưng không giới hạn ở, tiền dược chất sẽ là một hợp chất được sử dụng dưới dạng este ("tiền dược chất") để tạo điều kiện cho quá trình truyền qua màng tế bào nơi khả năng hòa tan trong nước gây bất lợi cho tính linh động nhưng sau đó được thủy phân chuyển hóa thành axit cacboxylic, thực thể có hoạt tính, khi ở bên trong tế bào, nơi có lợi cho khả năng hòa tan trong nước. Một ví dụ khác về tiền dược chất có thể là một peptit ngắn (polyaxit

amin) được liên kết với một nhóm axit trong đó peptit được chuyển hóa để lộ gốc có hoạt tính. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu *Design of Produg*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), được đưa vào toàn bộ đây bằng cách viện dẫn.

Chất chuyển hóa của các hợp chất được bộc lộ trong đây bao gồm các loài có hoạt tính mà được tạo ra khi đưa các hợp chất này vào môi trường sinh học.

Các hợp chất được bộc lộ trong đây có ít nhất một trung tâm bất đối xứng, chúng có thể tồn tại dưới dạng raxemat hoặc dưới dạng mỗi chất đồng phân đối quang, và có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp được làm giàu đồng phân đối quang của các chất đồng phân đối quang. Cần lưu ý rằng tất cả các đồng phân như vậy và hỗn hợp của chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, các dạng tinh thể của các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể tồn tại dưới dạng các dạng đa hình thay thế. Các dạng đa hình như vậy được bao gồm trong một phương án của sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành solvat với nước (tức là hyđrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Các solvat như vậy được bao hàm trong một phương án của sáng chế.

Thuật ngữ "muối dược dụng," như được sử dụng trong đây, đề cập đến muối của hợp chất không gây kích ứng đáng kể đối với sinh vật mà nó được sử dụng và không làm phá hủy hoạt tính sinh học và đặc tính của hợp chất này. Theo một số phương án, muối này là muối cộng axit của hợp chất. Muối dược phẩm có thể thu được bằng cách cho một hợp chất phản ứng với axit vô cơ như axit hydrohalic (ví dụ, axit hydrocloric hoặc axit hydrobromic), axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và axit tương tự. Muối dược phẩm cũng có thể thu được bằng cách cho hợp chất phản ứng với axit hữu cơ như axit carboxylic hoặc sulfonic béo hoặc thơm, ví dụ axit axetic, sucxinic, lactic, malic, tartaric, xitric, ascorbic, nicotinic, metansulfonic, etansulfonic, p-toluensulfonic, salixylic hoặc naphtalensulfonic. Muối dược phẩm cũng có thể thu được bằng cách cho hợp chất phản ứng với bazơ để tạo ra muối như muối amoni, muối kim loại kiềm, như muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, như muối canxi hoặc magie, muối của bazơ hữu cơ như dixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, C_1-C_7 alkylamin, xyclohexylamin, trietanolamin, etylendiamin, và các muối với axit amin như arginin, lysin, và axit amin tương tự.

Nếu việc sản xuất các dạng công thức dược phẩm bao gồm việc trộn nhuyễn tá dược dược phẩm và thành phần hoạt tính ở dạng muối của nó, thì mong muốn là sử dụng các tá dược dược phẩm không có tính bazơ, tức là, tá dược axit hoặc trung tính.

Theo các phương án khác, các hợp chất được bộc lộ trong đây có thể được sử dụng một mình, kết hợp với các hợp chất khác được bộc lộ trong đây, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính khác trong lĩnh vực trị liệu được mô tả trong đây.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen," như được sử dụng trong đây, có nghĩa là nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử ổn định phóng xạ của cột 7 của bảng tuần hoàn các nguyên tố, *ví dụ*, flo, clo, brom, hoặc iot, với flo và clo được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "este," như được sử dụng trong đây, đề cập đến gốc hóa học có công thức $-(R)_n-COOR'$, trong đó R và R' độc lập được chọn từ nhóm gồm có alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl (được liên kết thông qua cacbon tạo vòng) và dị vòng béo (được liên kết thông qua cacbon tạo vòng), và trong đó n bằng 0 hoặc 1.

Thuật ngữ "amit," như được sử dụng trong đây, đề cập đến gốc hóa học có công thức $-(R)_n-C(O)NHR'$ hoặc $-(R)_n-NHC(O)R'$, trong đó R và R' độc lập được chọn từ nhóm gồm có alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl (được liên kết thông qua cacbon tạo vòng) và dị vòng béo (được liên kết thông qua cacbon tạo vòng), và trong đó n bằng 0 hoặc 1. Amit có thể là axit amin hoặc phân tử peptit được gắn vào phân tử theo sáng chế, nhờ đó tạo ra tiền dược chất.

Mạch bên amin, hydroxyl, hoặc carboxyl bất kỳ trên các hợp chất được bộc lộ trong đây có thể được este hóa hoặc amit hóa. Các quy trình và nhóm cụ thể được sử dụng để đạt được kết quả này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể dễ dàng tìm được trong các nguồn tham khảo như Greene và Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tái bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, mà được đưa toàn bộ vào đây.

Thuật ngữ "thơm," như được sử dụng trong đây, đề cập đến nhóm thơm mà có ít nhất một vòng có hệ electron pi liên hợp và bao gồm cả nhóm aryl vòng cacbon (ví dụ, phenyl) và aryl dị vòng (ví dụ, pyridin). Thuật ngữ này bao gồm nhóm một vòng hoặc đa vòng dung hợp (tức là, các vòng mà dùng chung các cặp các nguyên tử cacbon liền kề). Thuật ngữ "vòng cacbon" đề cập đến hợp chất có chứa một hoặc nhiều cấu trúc vòng kín cộng hóa trị, và các nguyên tử tạo thành khung của vòng này đều là nguyên tử cacbon. Do đó thuật ngữ này phân biệt vòng cacbon với các nhân dị vòng trong đó khung vòng có chứa

ít nhất một nguyên tử khác loại với nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "dị vòng thơm" đề cập đến nhóm thơm có chứa ít nhất một nhân dị vòng.

Như được sử dụng trong đây, "C_a đến C_b" trong đó "a" và "b" là các số nguyên đề cập đến số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, hoặc số lượng nguyên tử cacbon trong nhân của nhóm xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl. Đó là, alkyl, alkenyl, alkynyl, nhân của xycloalkyl, nhân của aryl, nhân của heteroaryl hoặc nhân của heteroxyclyl có thể có chứa từ "a" đến "b", bao gồm, nguyên tử cacbon. Do đó, ví dụ, nhóm "C_1 đến C_4 alkyl" hoặc nhóm "C_1-C_4 alkyl" đề cập đến tất cả các nhóm alkyl có từ 1 đến 4 cacbon, đó là, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- và $(CH_3)_3C$-. Cũng như vậy, ví dụ, nhóm xycloalkyl có thể có chứa từ "a" đến "b", bao gồm, tổng số nguyên tử, như nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong (các) vòng. Nếu không có "a" và "b" nào được chỉ định liên quan đến alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, thì khoảng rộng nhất được mô tả trong các định nghĩa này sẽ được giả định. Tương tự, nhóm "heteroxyclyl có 4 đến 7 cạnh" dùng để chỉ tất cả các nhóm heteroxyclyl có tổng số nguyên tử tạo vòng là bằng từ 4 đến 7 nguyên tử, ví dụ, azetidin, oxetan, oxazolin, pyrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, và các nhóm tương tự. Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "C_1-C_6" bao gồm C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 và C_6, và khoảng được xác định bởi số bất kỳ trong số hai số trên đây. Ví dụ, C_1-C_6 alkyl bao gồm C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 và C_6 alkyl, C_2-C_6 alkyl, C_1-C_3 alkyl, v.v. Tương tự, mỗi nhóm C_3-C_8 carboxyclyl hoặc xycloalkyl bao gồm vòng hydrocacbon có chứa 3, 4, 5, 6, 7 và 8 nguyên tử cacbon, hoặc khoảng được xác định bởi số bất kỳ trong số hai số này, như C_3-C_7 xycloalkyl hoặc C_5-C_6 xycloalkyl. Một ví dụ khác, heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh bao gồm 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 nguyên tử trên vòng, hoặc khoảng được xác định bởi số bất kỳ trong số hai số trên đây, như heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh hoặc 5 đến 7 cạnh.

Như được sử dụng trong đây, "alkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon bão hòa hoàn toàn (không có liên kết đôi hoặc liên kết ba) có mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh. Nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (bất kể khi nào nhóm này xuất hiện trong bản mô tả này, một khoảng số như "1 đến 20" đề cập đến từng số nguyên trong khoảng đã cho; *ví dụ*, "1 đến 20 nguyên tử cacbon" có nghĩa là nhóm alkyl có thể bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v., lên tới và bao gồm 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng đề cập đến sự xuất hiện của thuật ngữ "alkyl" trong đó không có khoảng số nào được chỉ định). Nhóm alkyl cũng có thể là

alkyl mạch có kích thước trung bình có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl cũng có thể là alkyl mạch ngắn hơn có 1 đến 5 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl của hợp chất này có thể được ký hiệu là "C_1-C_4 alkyl" hoặc các ký hiệu tương tự. Chỉ bằng cách ví dụ, "C_1-C_4 alkyl" chỉ ra rằng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trên mạch alkyl, tức là, mạch alkyl được chọn từ nhóm gồm có metyl, etyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, và t-butyl. Các nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, butyl bậc ba, pentyl, hexyl, etenyl, propenyl, butenyl, và các nhóm tương tự.

Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm riêng lẻ và độc lập được chọn từ alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, hydroxyl được bảo vệ, alkoxy, aryloxy, axyl, este, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, C-carboxy được bảo vệ, O-carboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amin được thế một lần và hai lần, và các dẫn xuất được bảo vệ của nó. Khi nhóm thế được mô tả là "được thế tùy ý" thì nhóm thế này có thể được thế bằng một trong số các nhóm thế trên đây.

Như được sử dụng trong đây, "alkenyl" đề cập đến nhóm alkyl có chứa trong mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh một hoặc nhiều liên kết đôi. Nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế có thể được chọn từ các nhóm tương tự được bộc lộ trên đây liên quan đến việc thế nhóm alkyl. Nhóm alkenyl có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ "alkenyl" khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm alkenyl cũng có thể là alkenyl mạch có kích thước trung bình có 2 đến 9 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl cũng có thể là alkenyl mạch ngắn hơn có 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl của hợp chất này có thể được ký hiệu là "C_{2-4} alkenyl" hoặc các ký hiệu tương tự. Chỉ bằng cách ví dụ, "C_{2-4} alkenyl" chỉ ra rằng có từ hai đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch alkenyl, tức là, mạch alkenyl được chọn từ nhóm gồm có etenyl, propen-1-yl, propen-2-yl, propen-3-yl, buten-1-yl, buten-2-yl, buten-3-yl, buten-4-yl, 1-metyl-propen-1-yl, 2-metyl-propen-1-yl, 1-etyl-

eten-1-yl, 2-metyl-propen-3-yl, buta-1,3-dienyl, buta-1,2,-dienyl, và buta-1,2-dien-4-yl. Các nhóm alkenyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, và hexenyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong đây, "alkynyl" đề cập đến nhóm alkyl có chứa trong mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh một hoặc nhiều liên kết ba. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế có thể được chọn từ các nhóm tương tự được bộc lộ trên đây liên quan đến việc thế nhóm alkyl. Nhóm alkynyl có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ "alkynyl" khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm alkynyl cũng có thể là alkynyl mạch có kích thước trung bình có 2 đến 9 nguyên tử cacbon. Nhóm alkynyl cũng có thể là alkynyl mạch ngắn hơn có 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkynyl của hợp chất này có thể được ký hiệu là "C_{2-4} alkynyl" hoặc các ký hiệu tương tự. Chỉ bằng cách ví dụ, "C_{2-4} alkynyl" chỉ ra rằng có từ hai đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch alkynyl, tức là, mạch alkynyl được chọn từ nhóm gồm có etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, butyn-1-yl, butyn-3-yl, butyn-4-yl, và 2-butynyl. Các nhóm alkynyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và hexynyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong đây, "heteroalkyl" đề cập đến mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh có chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, đó là, nguyên tố khác ngoài cacbon, bao gồm nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong khung mạch. Nhóm heteroalkyl có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ "heteroalkyl" khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm heteroalkyl cũng có thể là heteroalkyl mạch có kích thước trung bình có 1 đến 9 nguyên tử cacbon. Nhóm heteroalkyl cũng có thể là heteroalkyl mạch ngắn hơn có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm heteroalkyl của hợp chất này có thể được ký hiệu là "C_{1-4} heteroalkyl" hoặc các ký hiệu tương tự. Nhóm heteroalkyl có thể có chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Chỉ bằng cách ví dụ, "C_{1-4} heteroalkyl" chỉ ra rằng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch heteroalkyl và ngoài ra một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong khung của mạch này.

Như được sử dụng trong đây, "aryl" đề cập đến vòng cacbon (tất cả nguyên tử cacbon) hoặc hai hoặc nhiều vòng dung hợp (các vòng dùng chung hai nguyên tử cacbon liền kề) có hệ pi-electron bất định xứ hoàn toàn. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzen, naphtalen và azulen. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không

được thế. Khi được thế, nguyên tử hydro được thay thế bởi (các) nhóm thế đó là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, hydroxyl được bảo vệ, alkoxy, aryloxy, axyl, este, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, C-carboxy được bảo vệ, O-carboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amin được thế một lần và hai lần, và các dẫn xuất được bảo vệ của nó. Khi được thế, nhóm thế trên nhóm aryl có thể tạo thành vòng không thơm được dung hợp với nhóm aryl, bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, và heteroxyclyl.

Như được sử dụng trong đây, "heteroaryl" đề cập đến hệ vòng thơm một vòng hoặc đa vòng (hệ vòng có hệ pi-electron bất định xứ hoàn toàn), một hoặc hai hoặc nhiều vòng dung hợp có chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, đó là, nguyên tố khác ngoài cacbon, bao gồm nhưng không giới hạn ở, nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về các vòng heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furan, thiophen, phthalazin, pyrol, oxazol, thiazol, imidazol, pyrazol, isoxazol, isothiazol, triazol, thiadiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin và triazin. Nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, nguyên tử hydro được thay thế bởi (các) nhóm thế đó là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, hydroxyl được bảo vệ, alkoxy, aryloxy, axyl, este, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, C-carboxy được bảo vệ, O-carboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amin được thế một lần và hai lần, và các dẫn xuất được bảo vệ của nó. Khi được thế, nhóm thế trên nhóm heteroaryl có thể tạo thành vòng không thơm được dung hợp với nhóm aryl, bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, và heteroxyclyl.

Như được sử dụng trong đây, "aralkyl" hoặc "arylalkyl" đề cập đến nhóm aryl được nối, làm nhóm thế, thông qua nhóm alkylen. Nhóm alkylen và aryl của aralkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở benzyl, benzyl

được thế, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, và naphtylalkyl. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen mạch ngắn hơn.

Như được sử dụng trong đây, "heteroaralkyl" hoặc "heteroarylalkyl" là nhóm heteroaryl được nối, làm nhóm thế, thông qua nhóm alkylen. Nhóm alkylen và heteroaryl của heteroaralkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở 2-thienylmetyl, 3-thienylmetyl, furylmetyl, thienyletyl, pyrolylalkyl, pyridylalkyl, isoxazollylalkyl, và imidazolylalkyl, và các chất tương tự của chúng được thế cũng như là các chất tương tự được dung hợp với benzo. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen mạch ngắn hơn.

Như được sử dụng trong đây, "alkylen" đề cập đến nhóm hóa học gốc bậc hai bão hòa hoàn toàn có mạch thẳng hoặc phân nhánh chỉ chứa cacbon và hydro mà được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua hai điểm gắn (tức là, alkandiyl). Nhóm alkylen có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ alkylen khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm alkylen cũng có thể là alkylen mạch có kích thước trung bình có 1 đến 9 nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen cũng có thể là alkylen mạch ngắn hơn có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen có thể được ký hiệu là "C_{1-4} alkylen" hoặc các ký hiệu tương tự. Chỉ bằng cách ví dụ, "C_{1-4} alkylen" chỉ ra rằng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch alkylen, tức là, mạch alkylen được chọn từ nhóm gồm có metylen, etylen, etan-1,1-diyl, propylen, propan-1,1-diyl, propan-2,2-diyl, 1-metyl-etylen, butylen, butan-1,1-diyl, butan-2,2-diyl, 2-metyl-propan-1,1-diyl, 1-metyl-propylen, 2-metyl-propylen, 1,1-dimetyl-etylen, 1,2-dimetyl-etylen, và 1-etyl-etylen.

Như được sử dụng trong đây, "alkenylen" đề cập đến nhóm hóa học gốc bậc hai có mạch thẳng hoặc phân nhánh chỉ chứa cacbon và hydro và có chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon mà được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua hai điểm gắn. Nhóm alkenylen có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ alkenylen khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm alkenylen cũng có thể là alkenylen mạch có kích thước trung bình có 2 đến 9 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenylen cũng có thể là alkenylen mạch ngắn hơn có 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenylen có thể được ký hiệu là "C_{2-4} alkenylen" hoặc các ký hiệu tương tự. Chỉ bằng cách ví dụ, "C_{2-4} alkenylen" chỉ ra rằng có từ hai đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch alkenylen, tức là, mạch alkenylen được chọn từ nhóm gồm có etenylen, eten-1,1-diyl, propenylen, propen-1,1-diyl, prop-2-en-1,1-diyl, 1-metyl-etenylen, but-1-enylen, but-2-

enylen, but-1,3-dienylen, buten-1,1-diyl, but-1,3-dien-1,1-diyl, but-2-en-1,1-diyl, but-3-en-1,1-diyl, 1-metyl-prop-2-en-1,1-diyl, 2-metyl-prop-2-en-1,1-diyl, 1-etyl-etenylen, 1,2-dimetyl-etenylen, 1-metyl-propenylen, 2-metyl-propenylen, 3-metyl-propenylen, 2-metyl-propen-1,1-diyl, và 2,2-dimetyl-eten-1,1-diyl.

Như được sử dụng trong đây, "alkyliden" đề cập đến nhóm hóa trị hai, như =CR'R'', được gắn vào một cacbon của nhóm khác, tạo thành liên kết đôi, nhóm alkyliden bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyliden ($=CH_2$) và etyliden ($=CHCH_3$). Như được sử dụng trong đây, "arylalkyliden" đề cập đến nhóm alkyliden trong đó R' và R'' là nhóm aryl. Nhóm alkyliden có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, "alkoxy" đề cập đến công thức –OR trong đó R là alkyl được xác định nêu trên, ví dụ metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metyletoxy (isopropoxy), n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, amoxy, tert-amoxy và các nhóm tương tự. Alkoxy có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, "alkylthio" đề cập đến công thức –SR trong đó R là alkyl được xác định nêu trên, ví dụ metylmercapto, etylmercapto, n-propylmercapto, 1-metyletylmercapto (isopropylmercapto), n-butylmercapto, iso-butylmercapto, sec-butylmercapto, tert-butylmercapto, và các nhóm tương tự. Alkylthio có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, "aryloxy" và "arylthio" đề cập đến RO- và RS-, một cách tương ứng, trong đó R là aryl, như nhưng không giới hạn ở phenyl. Cả aryloxyl và arylthio có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, "axyl" đề cập đến –C(=O)R, trong đó R là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carboxyclyl, aryl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxyclyl có 5-10 cạnh, như được xác định trong đây. Các ví dụ không giới hạn bao gồm formyl, axetyl, propanoyl, benzoyl, và acryl.

Như được sử dụng trong đây, "xycloalkyl" đề cập đến hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng (không có liên kết đôi) bão hòa hoàn toàn. Khi được cấu thành từ hai hoặc nhiều vòng, các vòng này có thể được liên kết với nhau theo kiểu được nối dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể nằm trong khoảng từ C_3 đến C_{10}, theo các phương án khác nhóm này có thể nằm trong khoảng từ C_3 đến C_6. Nhóm xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế. Các nhóm xycloalkyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và các nhóm tương tự. Nếu

được thế, (các) nhóm thế có thể là alkyl hoặc được chọn từ các nhóm được chỉ ra trên đây liên quan đến việc thế nhóm alkyl trừ khi được chỉ ra khác. Khi được thế, nhóm thế trên nhóm xycloalkyl có thể tạo thành vòng thơm được dung hợp với nhóm xycloalkyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng trong đây, "xycloalkenyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl có chứa một hoặc nhiều liên kết đôi trên vòng mặc dù, nếu có nhiều hơn một, chúng không thể tạo thành hệ pi-electron bất định xứ hoàn toàn trên vòng này (cách khác nhóm này có thể là "aryl," như được xác định trong đây). Khi được cấu thành từ hai hoặc nhiều vòng, các vòng này có thể được nối với nhau theo kiểu được nối dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn. Nhóm xycloalkenyl có thể không được thế hoặc được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế có thể là alkyl hoặc được chọn từ các nhóm được mô tả trên đây liên quan đến việc thế nhóm alkyl trừ khi được chỉ ra khác. Khi được thế, nhóm thế trên nhóm xycloalkenyl có thể tạo thành vòng thơm được dung hợp với nhóm xycloalkenyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng trong đây, "xycloalkynyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl có chứa một hoặc nhiều liên kết ba trên vòng này. Khi được cấu thành từ hai hoặc nhiều vòng, các vòng này có thể được liên kết với nhau theo kiểu được nối dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn. Nhóm xycloalkynyl có thể không được thế hoặc được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế có thể là alkyl hoặc được chọn từ các nhóm được mô tả trên đây liên quan đến việc thế nhóm alkyl trừ khi được chỉ ra khác. Khi được thế, nhóm thế trên nhóm xycloalkynyl có thể tạo thành vòng thơm được dung hợp với nhóm xycloalkynyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng trong đây, "dị vòng béo" hoặc "heteroalixyclyl" đề cập đến vòng có 3 đến 18 cạnh ổn định gồm có nguyên tử cacbon và từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh. "Dị vòng béo" hoặc "heteroalixyclyl" có thể là hệ nhân một vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc bốn vòng, có thể được nối với nhau theo kiểu được nối dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn; và các nguyên tử nitơ, cacbon và lưu huỳnh trong "dị vòng béo" hoặc "heteroalixyclyl" có thể tùy ý được oxy hóa; nitơ có thể tùy ý được tạo cấu trúc bậc bốn; và các vòng cũng có thể có chứa một hoặc nhiều liên kết đôi với điều kiện là chúng không tạo ra hệ pi-electron bất định xứ hoàn toàn xuyên suốt tất cả các vòng. Các heteroalixyclyl có thể không được thế hoặc được thế. Khi được thế, (các) nhóm thế có thể là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, heteroaralkyl, (heteroalixyclyl)alkyl, hydroxy, hydroxyl được bảo

vệ, alkoxy, aryloxy, axyl, este, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halogen, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, C-carboxy được bảo vệ, O-carboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, nitro, silyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, và amino, bao gồm các nhóm amin được thế một lần và hai lần, và các dẫn xuất được bảo vệ của nó. Các ví dụ về "dị vòng béo" hoặc "heteroalixyclyl" như vậy bao gồm nhưng không giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dioxolanyl, imidazolinyl, morpholinyl, oxiranyl, piperidinyl *N*-oxit, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, 4-piperidonyl, pyrazolidinyl, 2-oxopyrolidinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, và thiamorpholinyl sulfon. Khi được thế, nhóm thế trên nhóm heteroalixyclyl có thể tạo thành vòng thơm được dung hợp với nhóm heteroalixyclyl, bao gồm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "(xycloalkenyl)alkyl" đề cập đến nhóm xycloalkenyl được nối, làm nhóm thế, thông qua nhóm alkylen. Alkylen và xycloalkenyl của (xycloalkenyl)alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen mạch ngắn hơn.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "(xycloalkynyl)alkyl" đề cập đến nhóm xycloalkynyl được nối, làm nhóm thế, thông qua nhóm alkylen. Alkylen và xycloalkynyl của (xycloalkynyl)alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen mạch ngắn hơn.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "O-carboxy" đề cập đến nhóm "RC(=O)O-" trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, hoặc (heteroalixyclyl)alkyl, như được xác định trong đây. O-carboxy có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "C-carboxy" đề cập đến nhóm "-C(=O)R" trong đó R có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. C-carboxy có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "trihalometansulfonyl" đề cập đến nhóm "X_3CSO_2-" trong đó X là halogen.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "xyano" đề cập đến nhóm "-CN".

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "xyanato" đề cập đến nhóm "-OCN".

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "isoxyanato" đề cập đến nhóm "-NCO".

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "thioxyanato" đề cập đến nhóm "-SCN".

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "isothioxyanato" đề cập đến nhóm "-NCS".

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "sulfinyl" đề cập đến nhóm "-S(=O)-R" trong đó R có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. Sulfinyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "sulfonyl" đề cập đến nhóm "-SO_2R" trong đó R có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. Sulfonyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "S-sulfonamido" đề cập đến nhóm "-$SO_2NR_AR_B$" trong đó R_A và R_B có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. S-sulfonamido có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "N-sulfonamido" đề cập đến nhóm "-$SO_2N(R_A)(R_B)$" trong đó R, R_A, và R_B có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. Sulfonyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "trihalometansulfonamido" đề cập đến nhóm "$X_3CSO_2N(R)$-" có X là halogen và R có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. Trihalometansulfonamido có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "O-carbamyl" đề cập đến nhóm "-$OC(=O)NR_AR_B$" trong đó R_A và R_B có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. O-carbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "N-carbamyl" đề cập đến nhóm "$ROC(=O)NR_A$-" trong đó R và R_A có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. N-carbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "O-thiocarbamyl" đề cập đến nhóm "-$OC(=S)$-NR_AR_B" trong đó R_A và R_B có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. O-thiocarbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "N-thiocarbamyl" đề cập đến nhóm "$ROC(=S)NR_A$-" trong đó R và R_A có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. N-thiocarbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "C-amido" đề cập đến nhóm "-C(=O)NR_AR_B" trong đó R_A và R_B có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. C-amido có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "N-amido" đề cập đến nhóm "RC(=O)NR_A-" trong đó R và R_A có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. N-amido có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "amino" đề cập đến nhóm "-NR_AR_B" trong đó R_A và R_B mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} carboxyclyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5-10 cạnh, và heteroxyclyl có 5-10 cạnh, như được xác định trong đây.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "aminoalkyl" đề cập đến nhóm amin được nối thông qua nhóm alkylen.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "este" đề cập đến nhóm "–C(=O)OR" trong đó R có thể là giống như được xác định đối với O-carboxy. Este có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "aminoalkyl mạch ngắn hơn" đề cập đến nhóm amin được nối thông qua nhóm alkylen mạch ngắn hơn. Aminoalkyl mạch ngắn hơn có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "alkoxyalkyl mạch ngắn hơn" đề cập đến nhóm alkoxy được nối thông qua nhóm alkylen mạch ngắn hơn. Alkoxyalkyl mạch ngắn hơn có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "axetyl" đề cập đến nhóm -C(=O)CH_3.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "trihalometansulfonyl" đề cập đến nhóm $X_3CS(=O)_2$- trong đó X là halogen.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "O-carbamyl" đề cập đến -OC(=O)-NR, trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, hoặc (heteroalixyclyl)alkyl, như được xác định trong đây. O-carbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "N-carbamyl" đề cập đến nhóm ROC(=O)NH-, trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, hoặc

(heteroalixyclyl)alkyl, như được xác định trong đây. N-carbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "O-thiocarbamyl" đề cập đến -OC(=S)-NR, trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, hoặc (heteroalixyclyl)alkyl, như được xác định trong đây. O-thiocarbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "N-thiocarbamyl" đề cập đến nhóm ROC(=S)NH-, trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, heteroalixyclyl, aralkyl, hoặc (heteroalixyclyl)alkyl, như được xác định trong đây. N-thiocarbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "perhaloalkyl" đề cập đến nhóm alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bởi các nguyên tử halogen.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "halogen" hoặc "halo," đề cập đến nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử ổn định phóng xạ của cột 7 của bảng tuần hoàn các nguyên tố, *ví dụ*, flo, clo, brom, hoặc iot, với flo và clo được ưu tiên hơn.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "carboxyclyl" đề cập đến nhân vòng hoặc hệ nhân vòng không thơm chỉ chứa nguyên tử cacbon trên khung hệ vòng này. Khi carboxyclyl là hệ vòng, hai hoặc nhiều vòng có thể được nối với nhau theo kiểu được nối dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn. Carboxyclyl có thể có mức độ bão hòa bất kỳ với điều kiện là ít nhất một vòng trong hệ vòng là không thơm. Do đó, carboxyclyl bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, và xycloalkynyl. Nhóm carboxyclyl có thể có 3 đến 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ "carboxyclyl" khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm carboxyclyl cũng có thể là carboxyclyl kích thước trung bình có 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm carboxyclyl cũng có thể là carboxyclyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm carboxyclyl có thể được ký hiệu là "C_{3-6} carboxyclyl" hoặc các ký hiệu tương tự. Các ví dụ về các vòng carboxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, 2,3-dihydro-inden, bicycle[2.2.2]octanyl, adamantyl, và spiro[4.4]nonanyl.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "(xycloalkyl)alkyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl được nối, làm nhóm thế, thông qua nhóm alkylen. Alkylen và xycloalkyl của (xycloalkyl)alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopropyletyl, xyclopropylbutyl,

xyclobutyletyl, xyclopropylisopropyl, xyclopentylmetyl, xyclopentyletyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, xycloheptylmetyl, và các nhóm tương tự. Trong một số trường hợp, nhóm alkylen là nhóm alkylen mạch ngắn hơn.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến vòng hoặc hệ vòng carboxyclyl bão hòa hoàn toàn. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "xycloalkenyl" có nghĩa là vòng hoặc hệ vòng carboxyclyl có ít nhất một liên kết đôi, trong đó không có vòng trên hệ vòng này là thơm. Một ví dụ là xyclohexenyl.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "heteroxyclyl" đề cập đến vòng có ba, bốn, năm, sáu, bảy, và tám hoặc nhều hơn tám cạnh trong đó nguyên tử cacbon cùng với từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại tạo thành vòng này. Tuy nhiên heteroxyclyl có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết không bão hòa theo cách sao cho không tạo thành hệ pi-electron thơm. Nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ.

Heteroxyclyl có thể còn chứa một hoặc nhiều nhóm chức carbonyl hoặc thiocarbonyl, để làm cho định nghĩa này bao gồm hệ oxo và hệ thio như lactam, lacton, imit vòng, thioimit vòng, carbamat vòng, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong đây, "heteroxyclyl" đề cập đến nhân vòng hoặc hệ nhân vòng không thơm có chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trên khung vòng. Heteroxyclyl có thể được nối với nhau theo kiểu được nối dung hợp, có cầu nối hoặc xoắn. Heteroxyclyl có thể có mức độ bão hòa bất kỳ với điều kiện là ít nhất một vòng trên hệ vòng này là không thơm. (Các) nguyên tử khác loại có thể có mặt trên vòng không thơm hoặc vòng thơn trong hệ vòng này. Nhóm heteroxyclyl có thể có 3 đến 20 thành phần vòng (tức là, lượng nguyên tử tạo thành khung vòng, bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại), mặc dù định nghĩa theo sáng chế cũng bao hàm sự xuất hiện thuật ngữ "heteroxyclyl" khi khoảng số không được chỉ định. Nhóm heteroxyclyl cũng có thể là heteroxyclyl có kích thước trung bình có 3 đến 10 thành phần vòng. Nhóm heteroxyclyl cũng có thể là heteroxyclyl có 3 đến 6 thành phần vòng. Nhóm heteroxyclyl có thể được ký hiệu là "heteroxyclyl có 3-6 cạnh" hoặc các ký hiệu tương tự. Trong các heteroxyclyl một vòng sáu cạnh được ưu tiên, (các) nguyên tử khác loại được chọn từ một lên tới ba nguyên tử là O, N hoặc S, và trong các heteroxyclyl một vòng năm cạnh được ưu tiên, (các) nguyên tử khác loại được chọn từ một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S. Các ví dụ

về vòng heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dioxolanyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, morpholinyl, oxiranyl, oxepanyl, thiepanyl, piperidinyl, piperazinyl, dioxopiperazinyl, pyrolidinyl, pyrolidonyl, pyrolidionyl, 4-piperidonyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, 1,3-dioxinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathianyl, 1,4-oxathiinyl, 1,4-oxathianyl, 2*H*-1,2-oxazinyl, trioxanyl, hexahydro-1,3,5-triazinyl, 1,3-dioxolyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dithiolyl, 1,3-dithiolanyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, oxazolidinonyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, 1,3-oxathiolanyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, thiamorpholinyl, dihydrobenzofuranyl, benzimidazolidinyl, và tetrahydroquinolin.

Như được sử dụng trong đây, thuật ngữ "(heteroxyclyl)alkyl" đề cập đến nhóm heteroxyclyl được nối, làm nhóm thế, thông qua nhóm alkylen. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, imidazolinylmetyl và indolinyletyl.

Thuật ngs "tinh khiết," "gần như tinh khiết," và "được tách" như được sử dụng trong đây, đề cập đến các hợp chất được bộc lộ trong đây không chứa các hợp chất khác, mà các hợp chất theo sáng chế thường được liên kết với ở trạng thái tự nhiên của chúng, do đó các hợp chất theo sáng chế bao gồm ít nhất 0,5%, 1%, 5%, 10%, hoặc 20%, và tốt nhất là ít nhất 50% hoặc 75% khối lượng, theo trọng lượng, của mẫu đã cho.

Các nhóm được thế dựa trên hoặc được dẫn xuất từ nhóm gốc không được thế trong đó có sự trao đổi một hoặc nhiều nguyên tử hydro cho một nguyên tử hoặc nhóm khác. Trừ khi được chỉ ra khác, khi một nhóm được coi là "được thế," nhóm này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkynyl, C_1-C_6 heteroalkyl, C_3-C_7 carboxyclyl (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), C_3-C_7-carboxyclyl-C_1-C_6-alkyl (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), heteroxyclyl có 5-10 cạnh (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), heteroxyclyl có 5-10 cạnh-C_1-C_6-alkyl (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), aryl (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), aryl(C_1-C_6)alkyl (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), heteroaryl có 5-10 cạnh (tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), heteroaryl có 5-10 cạnh(C_1-C_6)alkyl (tùy ý

được thế bằng halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, và C_1-C_6 haloalkoxy), halo, xyano, hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkoxy(C_1-C_6)alkyl (tức là, ether), aryloxy, sulfhydryl (mercapto), halo(C_1-C_6)alkyl (ví dụ, $-CF_3$), halo(C_1-C_6)alkoxy (ví dụ, $-OCF_3$), C_1-C_6 alkylthio, arylthio, amino, amino(C_1-C_6)alkyl, nitro, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, axyl, xyanato, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, sulfinyl, sulfonyl, và oxo (=O). Bất cứ nơi nào một nhóm được mô tả là "được thế tùy ý" thì nhóm đó có thể được thế bằng nhóm thế trên đây.

Theo một số phương án, nhóm thế được thế bằng một hoặc nhiều (các) nhóm thế riêng lẻ và độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl, amino, hydroxy, và halogen.

Cần phải hiểu rằng một số quy ước đặt tên gốc nhất định có thể bao gồm gốc bậc một hoặc gốc bậc hai, tùy thuộc vào ngữ cảnh. Ví dụ, khi một nhóm thế yêu cầu hai điểm gắn vào phần còn lại của phân tử, thì cần hiểu rằng nhóm thế đó là một gốc bậc hai. Ví dụ, một nhóm thế được xác định là alkyl yêu cầu hai điểm gắn bao gồm các gốc bậc hai như $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, và các gốc tương tự. Các quy ước đặt tên gốc khác chỉ ra rõ ràng rằng gốc này là một gốc bậc hai, chẳng hạn như "alkylen" hoặc "alkenylen."

Trừ khi được chỉ ra khác, khi nhóm thế được coi là "được thế tùy ý," nó có nghĩa là nhóm thế này" là nhóm mà có thể được thế với một hoặc nhiều nhóm riêng lẻ và độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, dị vòng béo, hydroxyl, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, xyano, halo, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, nitro, silyl, trihalometansulfonyl, và amino, bao gồm các nhóm amin được thế một lần và hai lần, và các dẫn xuất được bảo vệ của nó. Các nhóm bảo vệ có thể tạo thành các dẫn xuất bảo vệ của nhóm thế trên đây là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể tìm thấy trong các tài liệu tham khảo như Greene và Wuts, trên đây.

Thuật ngữ "tác nhân" hoặc "chất thử nghiệm," như được sử dụng trong đây, bao gồm chất, phân tử, nguyên tố, hợp chất, thực thể hoặc dạng kết hợp của chúng bất kỳ. Nó bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, protein, polypeptit, peptit hoặc chất bắt chước, phân tử hữu cơ nhỏ, polysacarit, polynucleotit, và chất tương tự. Nó có thể là một sản phẩm tự nhiên, hợp chất tổng hợp hoặc hợp chất hóa học, hoặc sự kết hợp của hai hoặc nhiều

chất. Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ "tác nhân", "chất" và "hợp chất" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây.

Thuật ngữ "chất tương tự," như được sử dụng trong đây, đề cập đến phân tử có cấu trúc giống phân tử tham chiếu nhưng đã được sửa đổi theo cách hướng mục tiêu và được kiểm soát, bằng cách thay thế nhóm thế cụ thể của phân tử tham chiếu bằng nhóm thế thay thế. So với phân tử tham chiếu, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dự đoán là chất tương tự sẽ thể hiện cùng một công dụng, công dụng tương tự hoặc được cải thiện. Tổng hợp và sàng lọc các chất tương tự, để xác định các biến thể của các hợp chất đã biết có các đặc tính được cải thiện (chẳng hạn như ái lực liên kết cao hơn với phân tử đích) là một cách tiếp cận được biết rõ trong hóa dược.

Thuật ngữ "động vật có vú," như được sử dụng trong đây, được sử dụng theo nghĩa sinh học thông thường. Do đó, nó bao gồm cụ thể, nhưng không giới hạn ở các loài linh trưởng, bao gồm cả simian (tinh tinh, vượn, khỉ) và người, gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn, thỏ, chó, mèo, chuột cống và chuột nhắt mà còn bao gồm nhiều loài khác loài.

Thuật ngữ "nhiễm vi sinh vật," như được sử dụng trong đây, đề cập đến sự xâm nhập sinh vật chủ, cho dù sinh vật đó là động vật có xương sống, không xương sống, cá, thực vật, chim hoặc động vật có vú, bởi các vi sinh vật gây bệnh. Điều này bao gồm sự phát triển quá mức của các vi sinh vật thường có trong hoặc trên cơ thể của động vật có vú hoặc sinh vật khác. Nói một cách tổng quát hơn, nhiễm vi sinh vật có thể là tình huống bất kỳ mà sự hiện diện của (các) quần thể vi sinh vật gây hại cho động vật có vú là vật chủ. Do đó, động vật có vú đang "bị" nhiễm vi sinh vật khi số lượng quần thể vi sinh vật quá lớn có trong hoặc trên cơ thể động vật có vú, hoặc khi tác động của sự hiện diện của (các) quần thể vi sinh vật đang làm hỏng các tế bào hoặc mô khác của động vật có vú. Cụ thể, mô tả này áp dụng cho bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn. Lưu ý rằng các hợp chất theo các phương án được ưu tiên cũng hữu ích trong việc điều trị sự phát triển của vi sinh vật hoặc sự nhiễm bẩn của môi trường nuôi cấy tế bào hoặc môi trường khác, hoặc các bề mặt hoặc vật thể vô tri, và không có gì ở đây chỉ giới hạn các phương án được ưu tiên đối với việc điều trị các sinh vật bậc cao, ngoại trừ khi được quy định rõ ràng như vậy trong các yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng," như được sử dụng trong đây, bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu và các chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và tác nhân như vậy cho các chất có hoạt tính dược đã

được biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trong chừng mực vì môi trường hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong các chế phẩm điều trị sẽ được dự tính. Ngoài ra, các chất phụ trợ khác nhau như thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được bao gồm. Các cân nhắc về việc đưa các thành phần khác nhau vào chế phẩm dược được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Gilman và đồng tác giả (Eds.) (1990); Goodman và Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, tái bản lần thứ 8, Pergamon Press, được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "đối tượng," như được sử dụng trong đây, đề cập đến người hoặc động vật có vú không phải người, ví dụ: chó, mèo, chuột, chuột cống, bò, cừu, lợn, dê, linh trưởng không phải người hoặc chim, ví dụ, gà, cũng như động vật có xương sống hoặc không xương sống bất kỳ khác.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả" hoặc "lượng hiệu quả trị liệu." như được sử dụng trong đây, đề cập đến lượng của tác nhân trị liệu có hiệu quả để làm giảm, ở một mức độ nào đó, hoặc để giảm khả năng khởi phát một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng, và bao gồm việc chữa khỏi bệnh hoặc tình trạng bệnh. "Chữa khỏi" có nghĩa là các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng được loại bỏ; tuy nhiên, một số tác dụng lâu dài hoặc vĩnh viễn nhất định có thể tồn tại ngay cả sau khi đã chữa khỏi (chẳng hạn như tổn thương mô rộng).

Thuật ngữ "điều trị", "sự điều trị" hoặc "quá trình điều trị", như được sử dụng ở đây, đề cập đến việc sử dụng chế phẩm dược cho các mục đích dự phòng và/hoặc trị liệu. Thuật ngữ "điều trị dự phòng" đề cập đến việc điều trị một đối tượng chưa biểu hiện các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng, nhưng người đó dễ mắc hoặc có nguy cơ mắc một bệnh hoặc tình trạng cụ thể, theo đó việc điều trị làm giảm khả năng bệnh nhân sẽ phát triển bệnh hoặc tình trạng này. Thuật ngữ "điều trị trị liệu" dùng để chỉ việc sự dụng điều trị cho một đối tượng.

Cần phải hiểu rằng nếu các hợp chất bộc lộ ở đây có các hóa trị chưa được lấp đầy, thì các hóa trị đó phải được lấp đầy bằng hydro và/hoặc đoteri.

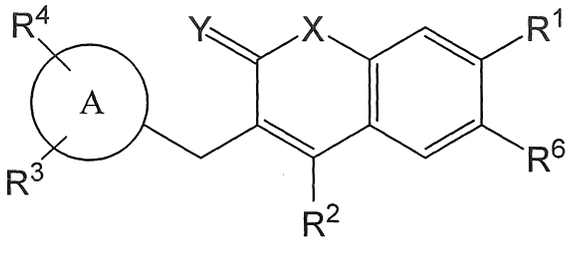
Điều này được hiểu rằng các hợp chất được mô tả ở đây có thể được dán nhãn đồng vị hoặc bằng cách khác, bao gồm nhưng không giới hạn ở việc sử dụng gốc mang màu hoặc gốc huỳnh quang, nhãn phát quang sinh học hoặc nhãn phát quang hóa học. Việc thay thế bằng các đồng vị như đoteri có thể mang lại những lợi ích điều trị nhất định do ổn định chuyển hóa cao hơn, chẳng hạn như, tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu

về liều lượng. Mỗi nguyên tố hóa học được thể hiện trong cấu trúc hợp chất có thể bao gồm đồng vị bất kỳ của nguyên tố đó. Ví dụ, trong cấu trúc hợp chất, nguyên tử hydro có thể được bộc lộ rõ ràng hoặc được hiểu là có trong hợp chất này. Tại vị trí bất kỳ của hợp chất mà nguyên tử hydro có thể có mặt, nguyên tử hydro có thể là đồng vị bất kỳ của hydro, bao gồm nhưng không giới hạn ở hydro-1 (proti), hydro-2 (đoteri) và hydro-3 (triti). Do đó, ở đây tham chiếu đến một hợp chất là bao gồm tất cả các dạng đồng vị tiềm năng trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác.

Thuật ngữ "khoảng", như được sử dụng ở đây, đề cập đến số lượng, mức, giá trị, số, tần suất, tỷ lệ phần trăm, kích cỡ, kích thước, lượng, trọng lượng hoặc chiều dài thay đổi nhiều bằng 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 hoặc 1% với số lượng, mức, giá trị, số, tần suất, tỷ lệ phần trăm, kích cỡ, kích thước, lượng, trọng lượng hoặc chiều dài tham chiếu. Khi một giá trị đứng trước thuật ngữ khoảng, thành phần này không được dự định giới hạn chặt chẽ cho giá trị đó, nhưng nó được dự định là bao gồm các số lượng khác với giá trị này.

Các hợp chất

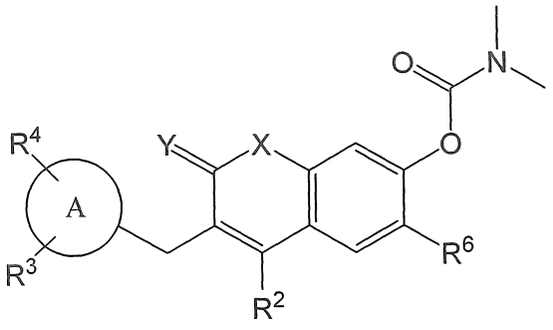
Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (I):



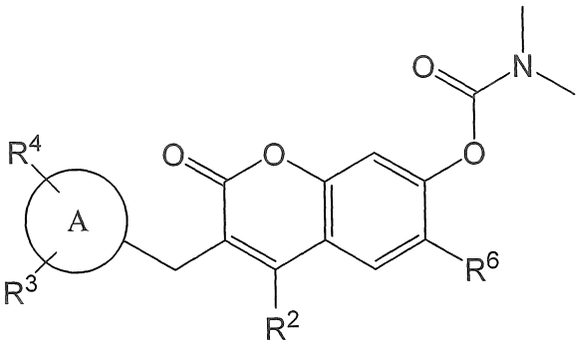
(I)

Theo một số phương án, Công thức (I) là muối dược dụng như được mô tả trong đây.

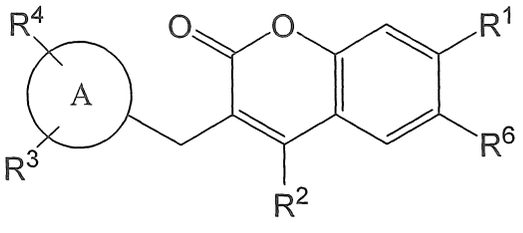
Theo một số phương án, Công thức (I) được biểu diễn bởi công thức (Ia), Công thức (Ib), Công thức (Ic), hoặc Công thức (Id):



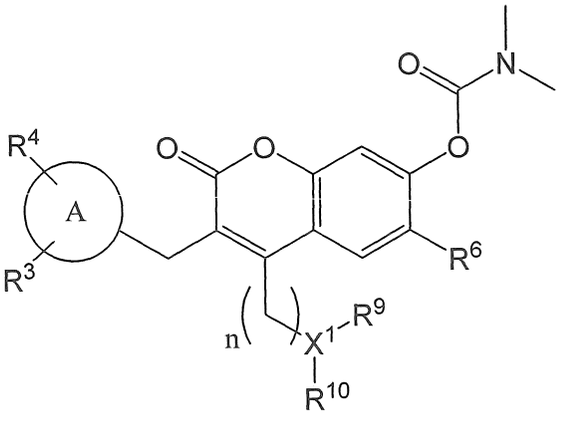
(Ia)



(Ib)

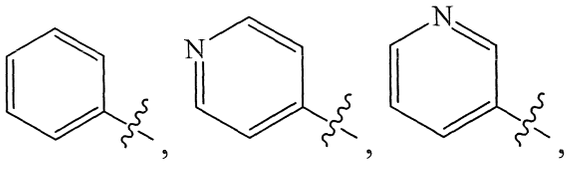
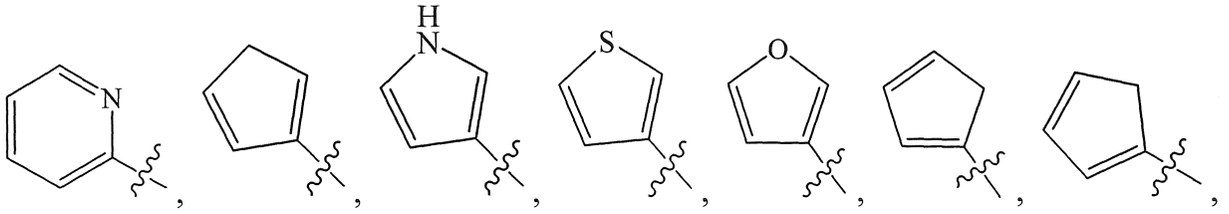
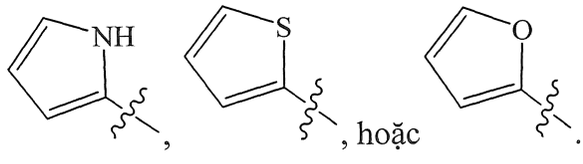


(Ic)



(Id)

Theo một số phương án, Công thức (Ia), Công thức (Ib), Công thức (Ic), hoặc Công thức (Id) là muối dược dụng như được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, vòng A là  ,  ,  , hoặc .

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I) hoặc (Ic), R^1 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl

được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, O-aryl, O-heteroaryl, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L.

Theo một số phương án, R^1 không phải là O-pyrimidinyl. Theo một số phương án, R^1 không phải là pyrimidyl được liên kết với ete.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), hoặc (Ib), R^2 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L. Theo một số phương án khác, R^2 là L. Theo một số phương án khác, R^2 là $-CH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất này Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id), R^3 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), hoặc (Id), R^4 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6

alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), R^5 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^5 là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), $R^{5'}$ có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, $R^{5'}$ là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), R^6 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^6 là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I) hoặc (Ia), X có thể được chọn từ $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  , , hoặc . Theo một số phương án khác, X là CH_2 hoặc –O–. Theo một số phương án khác, X là –O–.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), L có thể được chọn từ $–Z_1-Z_2$. Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), L có thể được chọn từ $–Z_1-Z_2-Z_3$.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), Z_1 có thể được chọn từ $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5\ R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5\ R^{5'}–$, $–NH–SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $–\ R^5S–$, $R^5-S=O$, $–R^5SO_2–$, $R^5-C=O$, $–\ R^5CO_2–$, $–\ R^5NH–$, $–R^5NH(CO)–$, $-NHCH_2CO-$, $–R^5(CO)NH–$, $–\ R^5NH-SO_2–$, $–\ R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O-R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–\ (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10}

heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_1 là –CH_2–.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), Z_2 có thể được chọn từ hydro, đoteri, halo, –CH_2–, –O–, –S–, S=O, –SO_2–, C=O, –CO_2–, –NO_2, –NH–, –CH_2CCH, –CH_2CN, –$NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, –(CO)NR^5R^5–, -$NHCH_2CO$-, –NH–SO_2–, –SO_2-NH–, –R^5CH2–, –R^5O–, – R^5S–, R^5-S=O, –R^5SO_2–, R^5-C=O, – R^5CO_2–, – R^5NH–, – $R^5NH(CO)$– , –R^5(CO)NH–, – R^5NH-SO_2–, – R^5SO_2-NH–, –CH_2R^5–, –OR^5–, –SR^5–, S=O-R^5, –SO_2R^5–, C=O-R^5, –CO_2R^5–, –NHR^5–, –NH(CO)R^5–, –(CO)NHR^5–, –NH-SO_2R^5–, –SO_2-NHR^5–, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, –NR^5R^5, –CH_2CH, hoặc –CH_2CN. Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, Z_2 là –CH_2- và Z_2 là –$NR^5R^{5'}$. Theo một số phương án, Z_2 là C_3 đến C_8 heterocycyl được thế tùy ý.

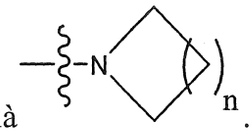
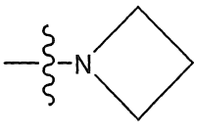
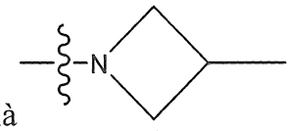
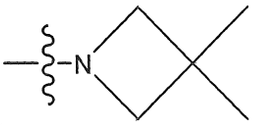
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), Z_3 có thể được chọn từ hydro, đoteri, halo, –COH, –CO_2H, –NO_2, –CH_2CCH, –CH_2CN, –$NR^5R^{5'}$, –(CO)NH_2, –(CO)$NR^5R^{5'}$, –SO_2-NH_2, –R^5CH_3, –R^5-COH, – R^5CO_2H, – R^5NH_2, – $R^5NH(COH)$, –R^5(CO)NH_2, – R^5NH-SO_2H, – R^5SO_2-NH_2, –CH_2R^5, –OR^5, –SO_2R^5–, –CO_2R^5, –NHR^5, –NH(CO)R^5, – (CO)NHR^5, –NH-SO_2R^5, –SO_2-NHR^5, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_4 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý).

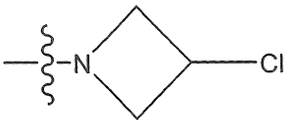
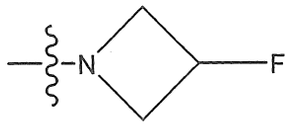
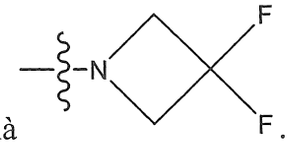
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), n bằng 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, n bằng 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n bằng 2 hoặc 3. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2. Theo một số phương án, n bằng 3. Theo một số phương án, n bằng 4.

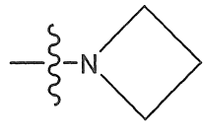
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), X^1 có thể được chọn từ –CH, B, N, hoặc PO_4. Theo một số phương án, X^1 là $-CO_2-$, N, hoặc $–SO_2–$. Theo một số phương án, X^1 là N.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), R^9 có thể được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$.

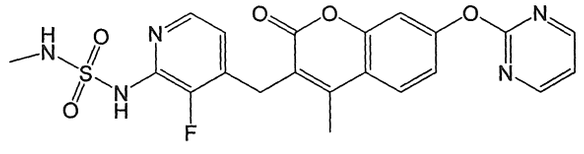
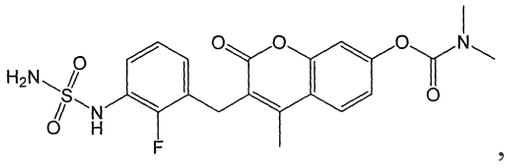
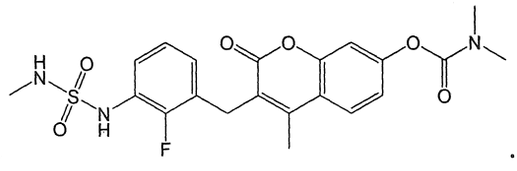
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), R^{10} có thể được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$.

Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, n bằng 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2. Theo một số phương án, n bằng 3. Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8

heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, Z_2 là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

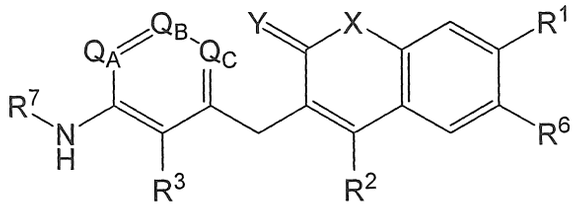
Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là aryl được thế tùy ý. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là hydro. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là alkyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là  .

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), hoặc (Ia), Y là CH_2, NH hoặc O.

Theo một số phương án, Công thức (I) là hợp chất có công thức được bộc lộ, ví dụ Công thức (I), Công thức (Ia), Công thức (Ib), Công thức (Ic), Công thức (Id), Công thức (II), Công thức (IIa), Công thức (IIb), Công thức (IIc), hoặc Công thức (IId) nhưng loại trừ các hợp chất:  ,  , và  . Theo một số phương án, Công thức (I) là hợp chất có công thức được bộc lộ, ví dụ Công thức (I), Công thức (Ia), Công thức (Ib), Công thức (Ic), Công thức (Id), Công thức (II), Công thức (IIa), Công thức (IIb), Công thức (IIc), hoặc Công thức (IId) nhưng loại trừ R^2 là C_1 đến C_6 alkyl. Theo một số phương án, Công thức (I) là hợp chất có công thức được bộc lộ, ví dụ Công thức (I), Công thức (Ia), Công thức (Ib), Công thức (Ic), Công thức (Id), Công

thức (II), Công thức (IIa), Công thức (IIb), Công thức (IIc), hoặc Công thức (IId) nhưng loại trừ R^2 là metyl. Theo một số phương án, Công thức (I) là hợp chất có công thức được bộc lộ, ví dụ Công thức (I), Công thức (Ia), Công thức (Ib), Công thức (Ic), Công thức (Id), Công thức (II), Công thức (IIa), Công thức (IIb), Công thức (IIc), hoặc Công thức (IId) nhưng loại trừ R^2 là etyl.

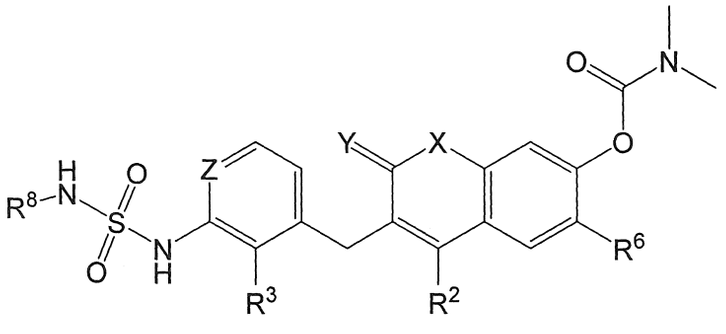
Một số phương án đề xuất hợp chất có công thức (II):



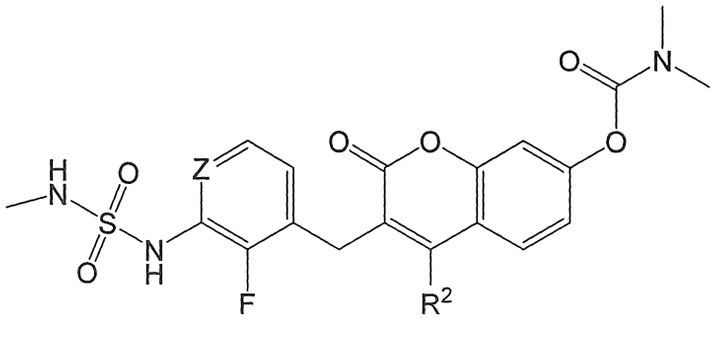
(II)

Theo một số phương án, Công thức (II) là muối dược dụng như được mô tả trong đây.

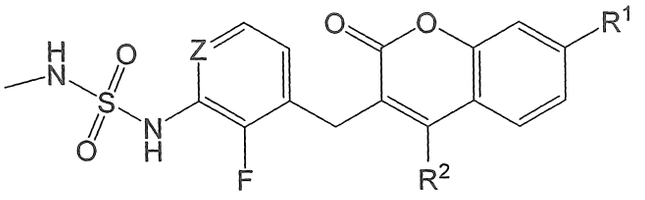
Theo một số phương án, Công thức (II) được biểu diễn bởi công thức (IIa), Công thức (IIb), Công thức (IIc):



(IIa)

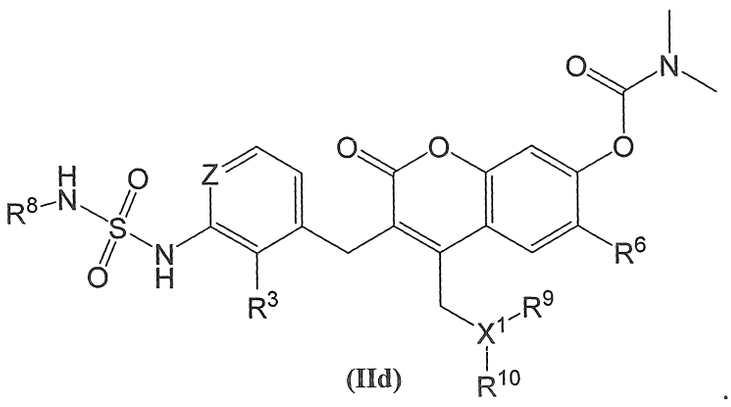


(IIb)



(IIc)

,



(IId)

.

Theo một số phương án, Công thức (IIa), Công thức (IIb), Công thức (IIc), Công thức (IId) có thể là muối dược dụng như được mô tả trong đây.

Theo một số phương án về công thức (II), Q_A, Q_B, Q_C độc lập là C hoặc N.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II) hoặc (IIc), R^1 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, O-aryl, O-heteroaryl, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L.

Theo một số phương án, R^1 không phải là O-pyrimidinyl. Theo một số phương án, R^1 không phải là pyrimidyl được liên kết với ete.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), hoặc (IIb), R^2 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6

alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L. Theo một số phương án khác, R^2 là L. Theo một số phương án khác, R^2 là $-CH_3$.

Theo một số phương án của hợp chất này Công thức (II), (IIa), hoặc (IId), R^3 là H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II) hoặc (IIa), R^4 có thể được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc), R^5 là H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^5 là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc), $R^{5'}$ là H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^5 là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), (IIc), hoặc (IId), R^6 là H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, R^6 là H, đoteri, halo, hoặc C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II) hoặc (IIa), X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  , , hoặc . Theo một số phương án khác, X là CH_2 hoặc –O–. Theo một số phương án khác, X là –O–.

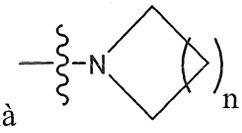
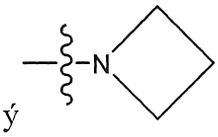
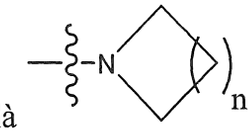
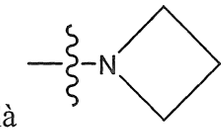
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc), L là $–Z_1-Z_2$. Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa) hoặc (IIb) $–Z_1-Z_2-Z_3$.

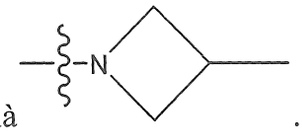
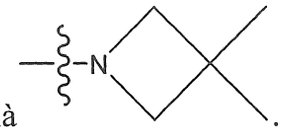
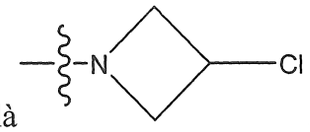
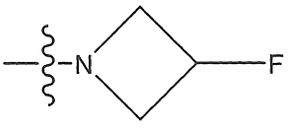
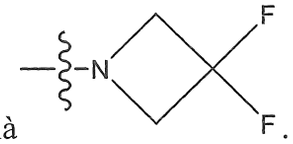
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc), Z_1 là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH–SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, $R^5-S=O$, $–R^5SO_2–$, $R^5-C=O$, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O-R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_1 là $–CH_2–$.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc), Z_2 là halo, $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH–SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, $R^5-S=O$, $–R^5SO_2–$, $R^5-C=O$, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O-R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$. Theo một số

phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2$- và Z_2 là $–NR^5R^5$. Theo một số phương án, Z_2 là C_3 đến C_7 heteroxyclyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc), Z_3 là hydro, halo, –COH, $–CO_2H$, $–NO_2$, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, $–(CO)NH_2$, $–(CO)NR^5R^5$, $–SO_2$-NH_2, $–R^5CH_3$, $–R^5$-COH, $– R^5CO_2H$, $– R^5NH_2$, $– R^5NH(COH)$, $– R^5(CO)NH_2$, $– R^5NH$-SO_2H, $– R^5SO_2$-NH_2, $–CH_2R^5$, $–OR^5$, $–SO_2R^5–$, $–CO_2R^5$, $–NHR^5$, $–NH(CO)R^5$, $– (CO)NHR^5$, $–NH$-SO_2R^5, $–SO_2$-NHR^5, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_4 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý).

Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2$- và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là aryl được thế tùy ý. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2$- và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là hydro. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2$- và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là alkyl được thế tùy ý. Theo một số phương án, Z_1 là $–CH_2$- và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là -CH_2-(aryl được thế tùy ý). Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, n bằng 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, n bằng 1 hoặc 2. Theo một số phương án, n bằng 1. Theo một số phương án, n bằng 2. Theo một số phương án, n bằng 3. Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  được thế tùy ý. Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  được thế tùy ý. Theo

một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  . Theo một số phương án, Z_2 là  . Theo một số phương án, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), R^7 độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L. Theo một số phương án khác, R^7 được chọn từ halo, H hoặc CH_3.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (IIa), R^8 được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý. Theo một số phương án khác, R^8 được chọn từ halo, H, đoteri, hoặc CH_3.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), X^1 có thể được chọn từ –CH, $-CO_2-$, N, hoặc $–SO_2–$. Theo một số phương án, X^1 là $-CO_2-$, N, hoặc $–SO_2–$. Theo một số phương án, X^1 là N.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), R^9 có thể được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8

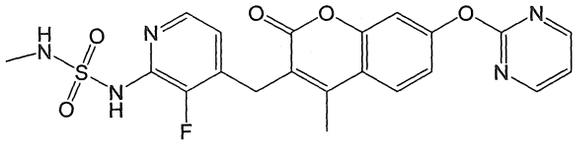
xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^{5'}$, $-CH_2CH$, hoặc $-CH_2CN$.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (Id), R^{10} có thể được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý). Theo một số phương án khác, Z_2 là C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^{5'}$, $-CH_2CH$, hoặc $-CH_2CN$.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), hoặc (IIa), Y là CH_2, NH hoặc O.

Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), hoặc (IIa), X là CH_2 hoặc O.

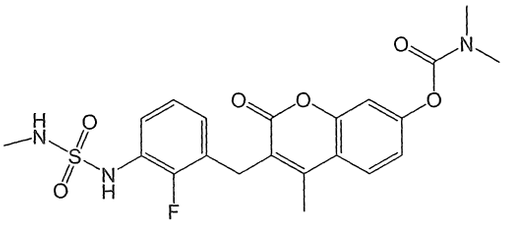
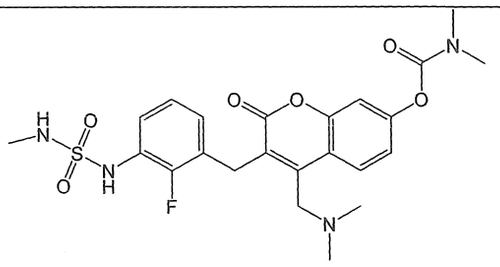
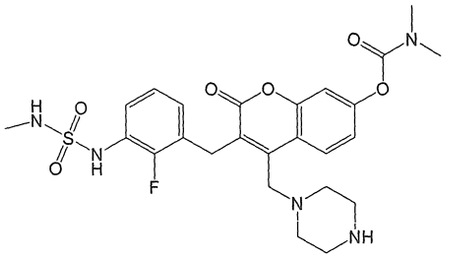
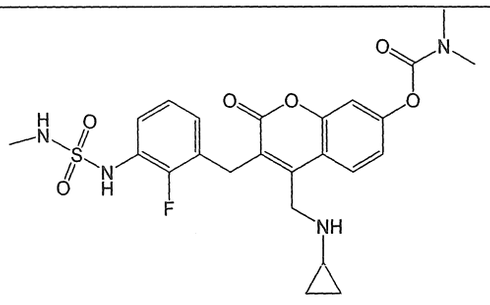
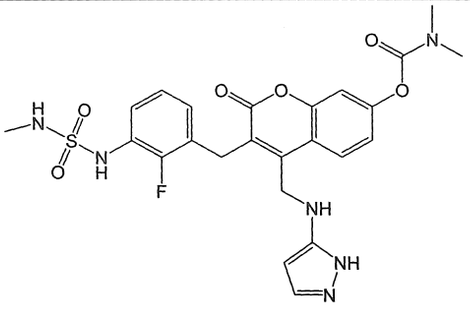
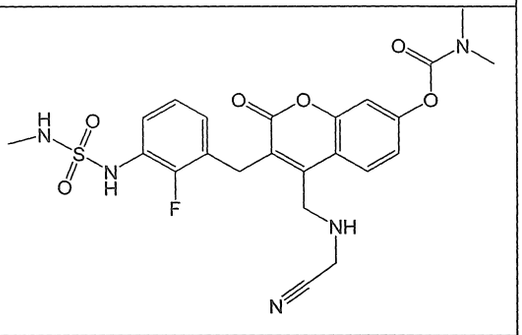
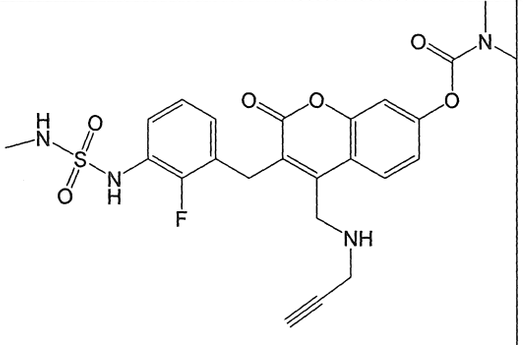
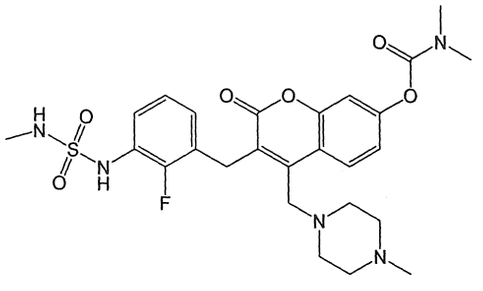
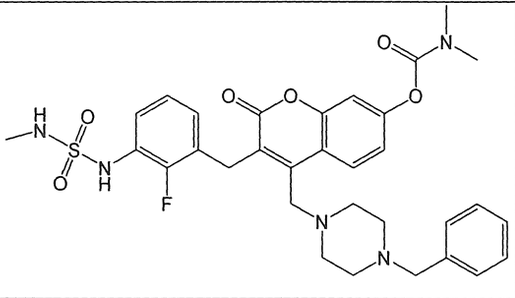
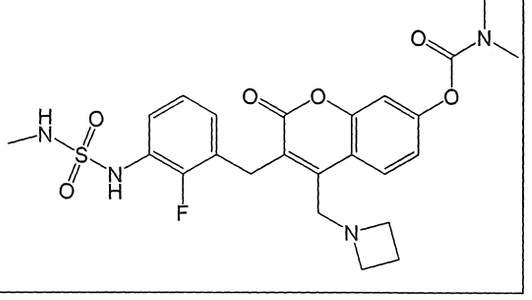
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (II), (IIa), hoặc (IId), Z là C hoặc N.

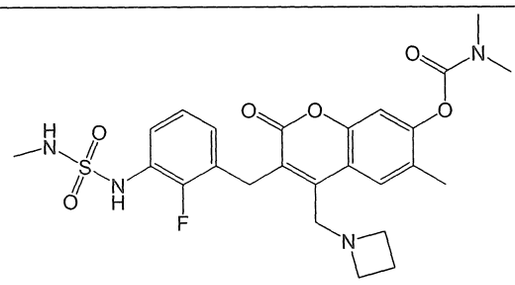
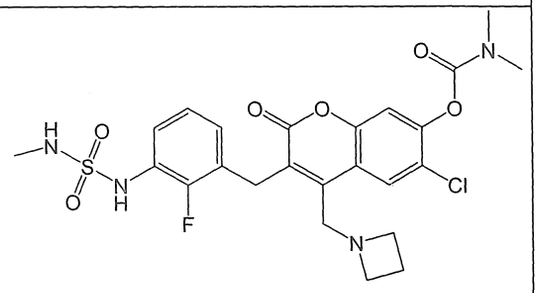
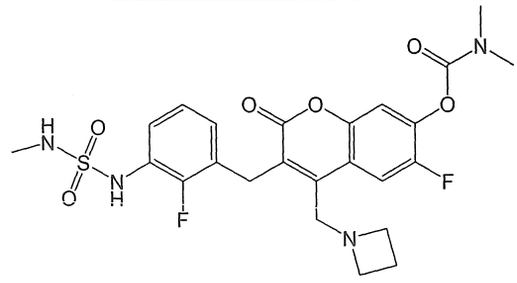
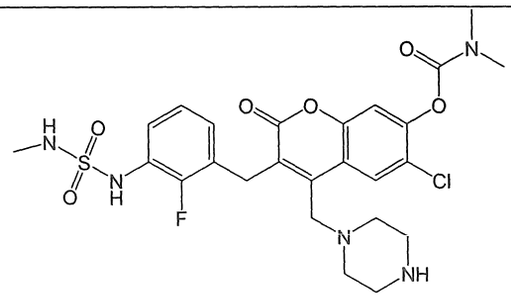
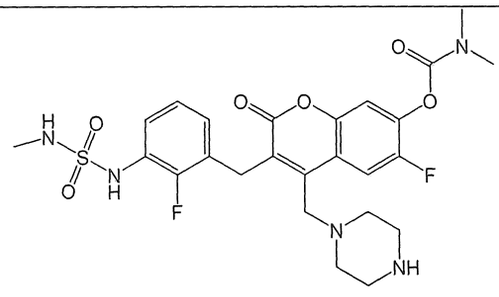
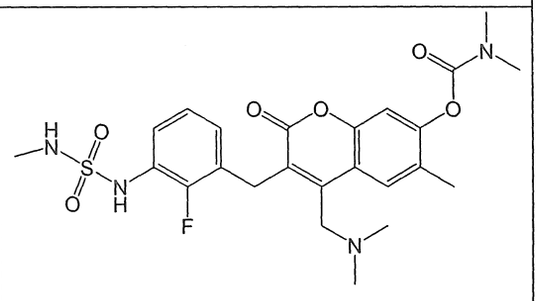
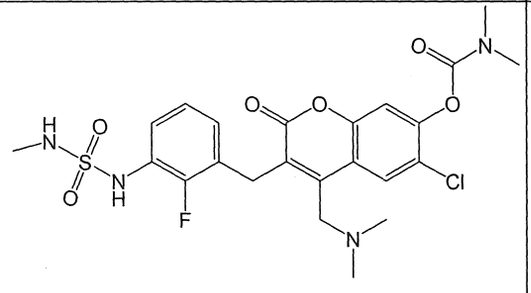
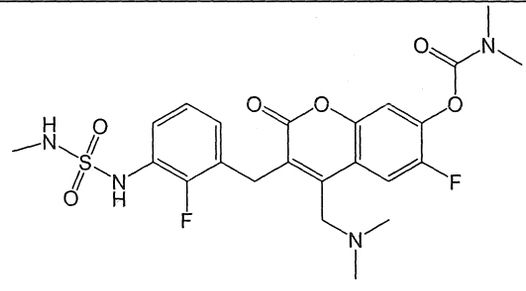
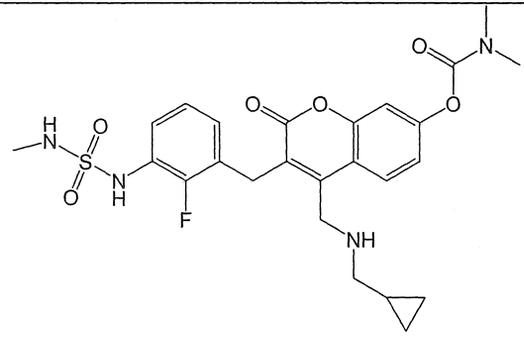
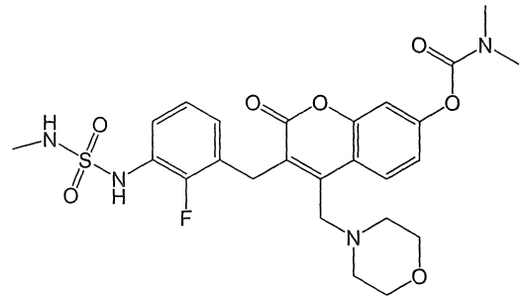
Theo một số phương án, Công thức (II) ngoại trừ  . Theo một số phương án, Công thức (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc) ngoại trừ R^2 là CH_3.

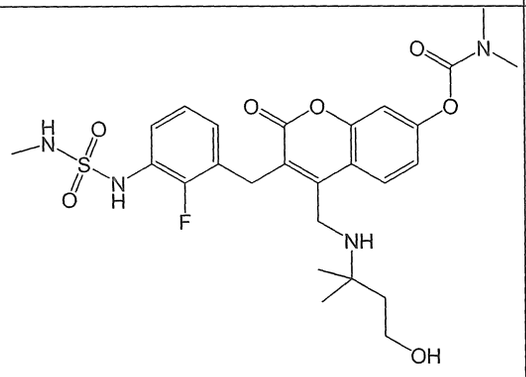
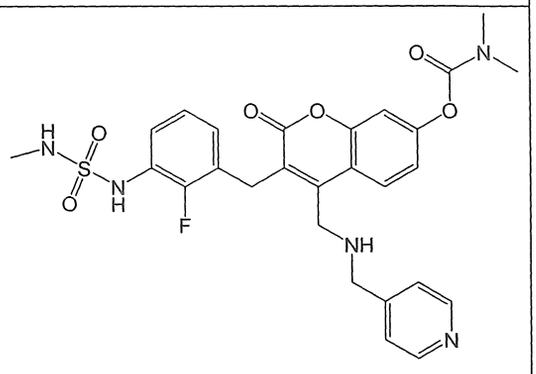
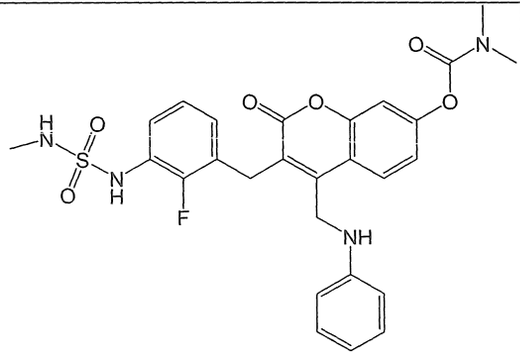
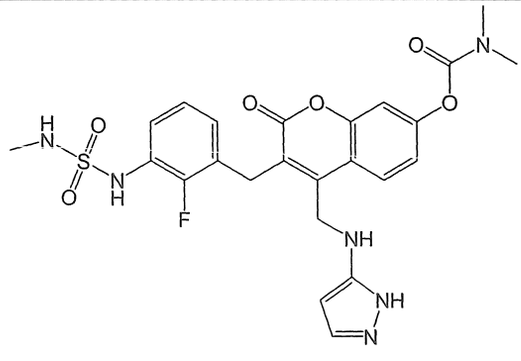
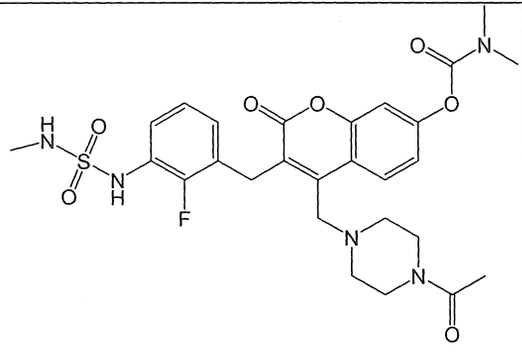
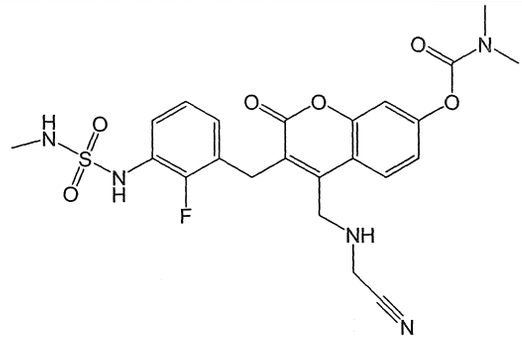
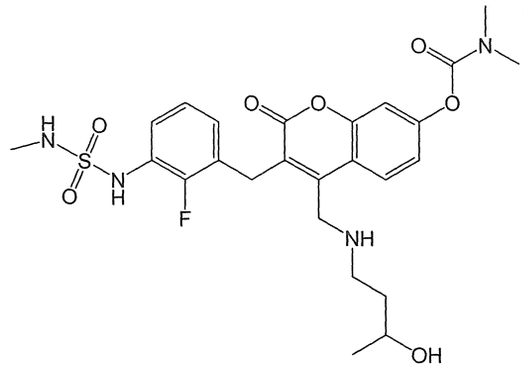
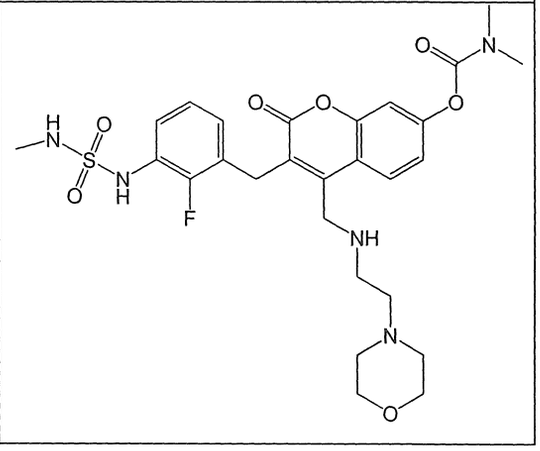
Theo một số phương án về các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (IIb), hoặc (IIc) được chọn từ các hợp chất thuộc bảng A, và muối dược dụng của chúng.

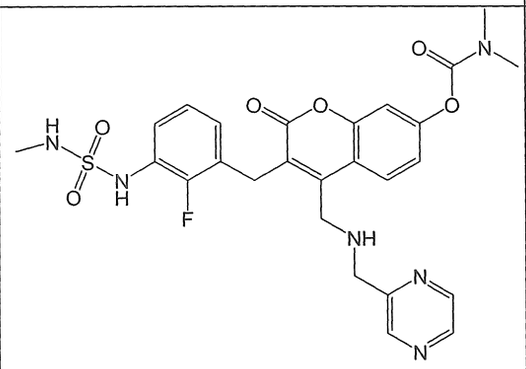
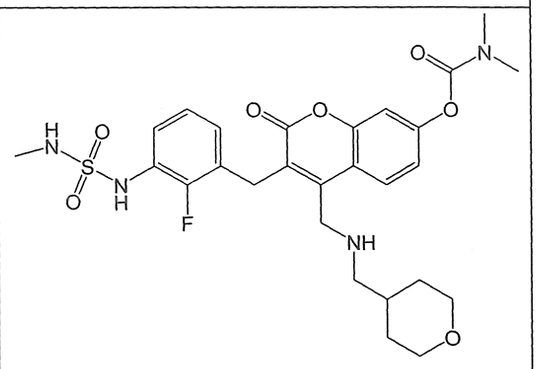
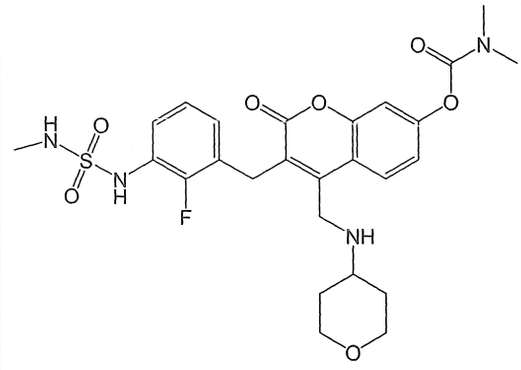
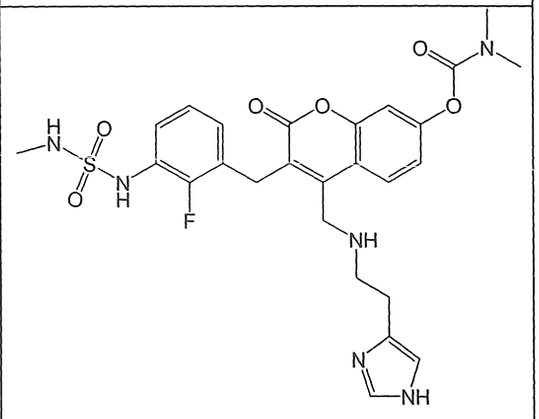
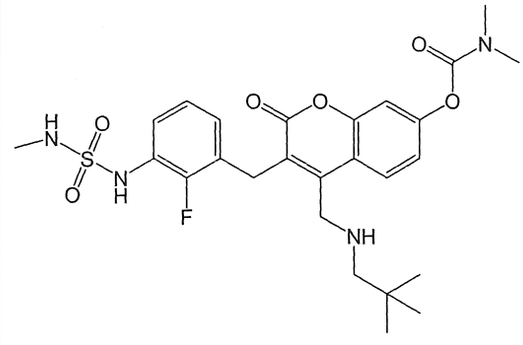
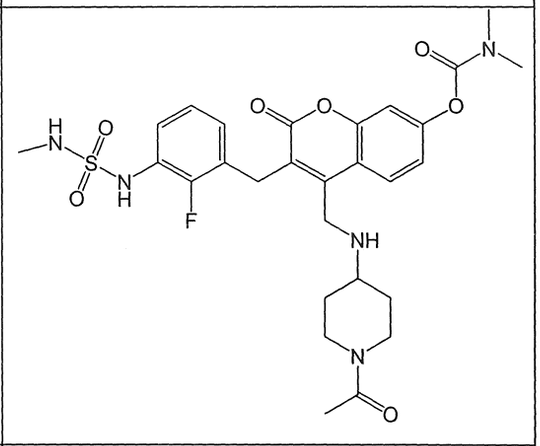
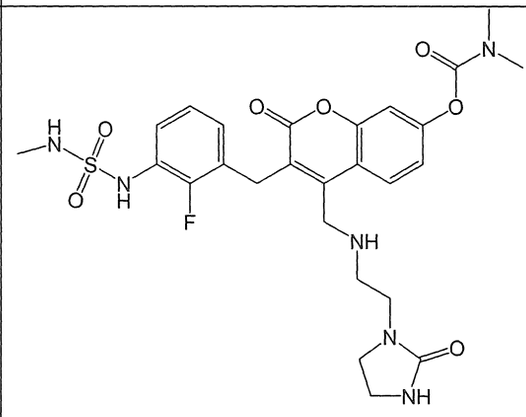
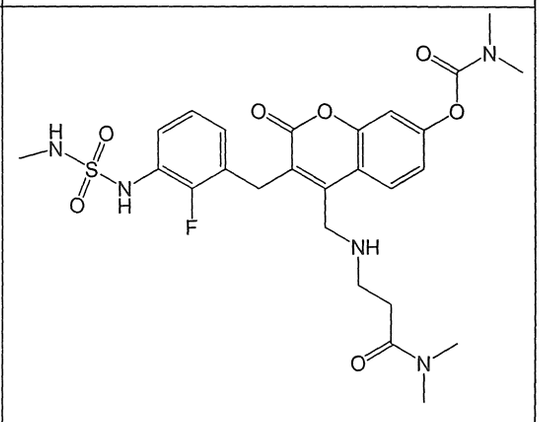
Bảng A. Các hợp chất lấy làm ví dụ có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), hoặc (IId):

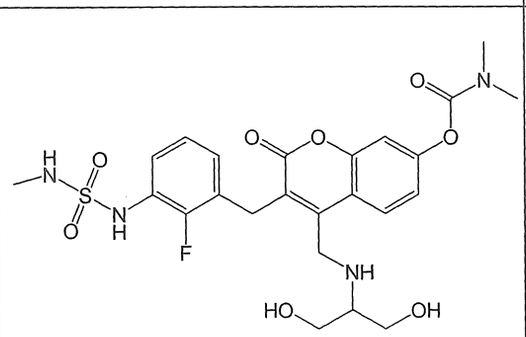
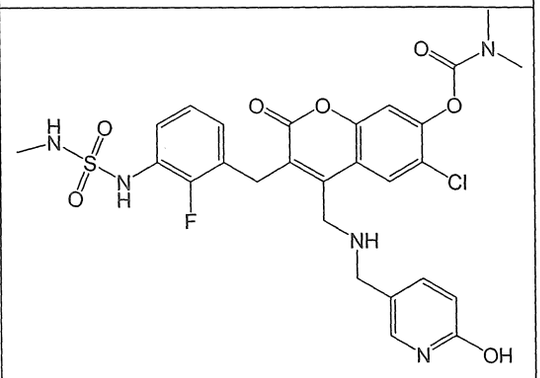
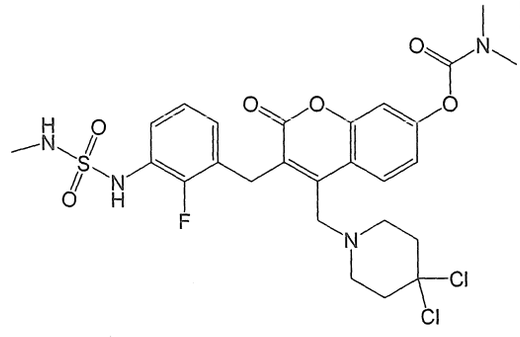
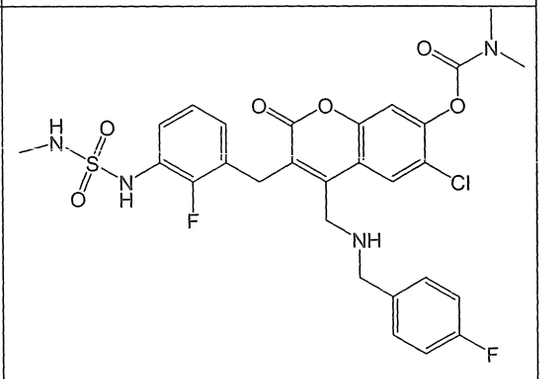
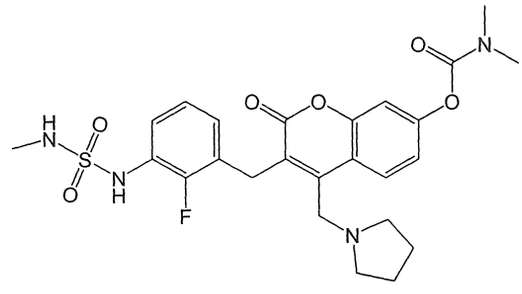
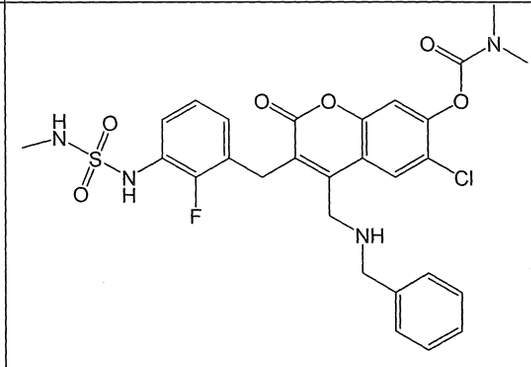
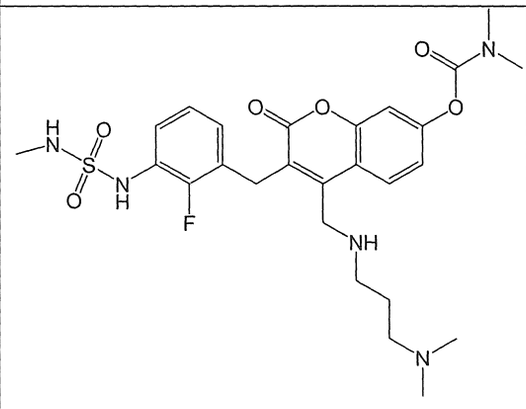
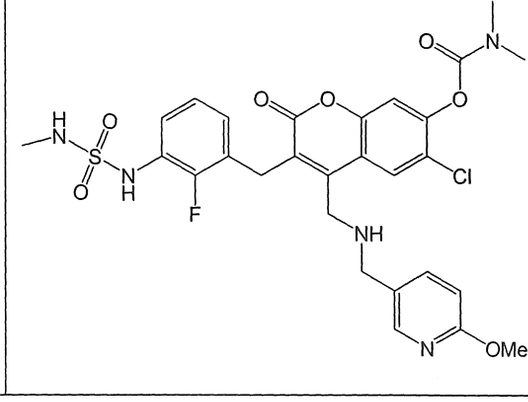
Bảng A

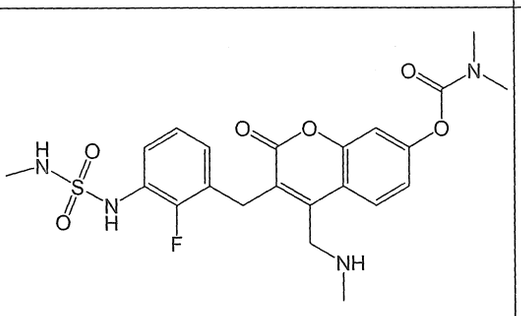
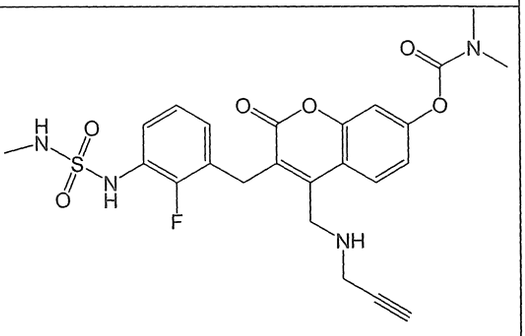
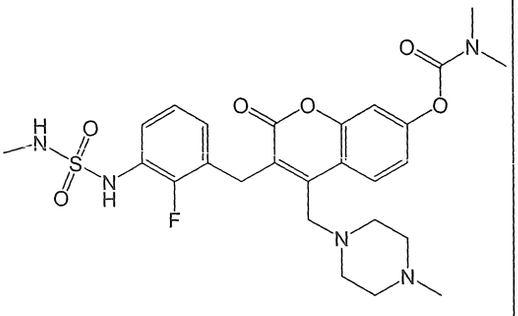
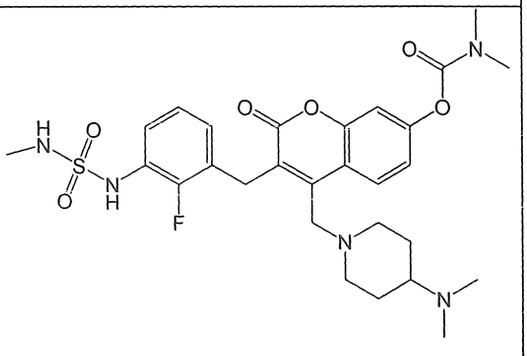
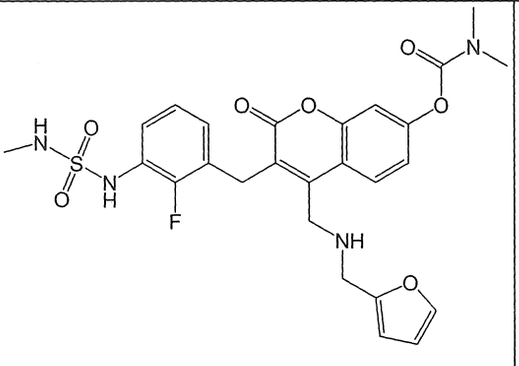
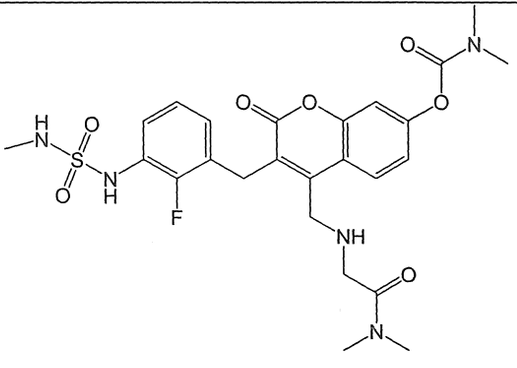
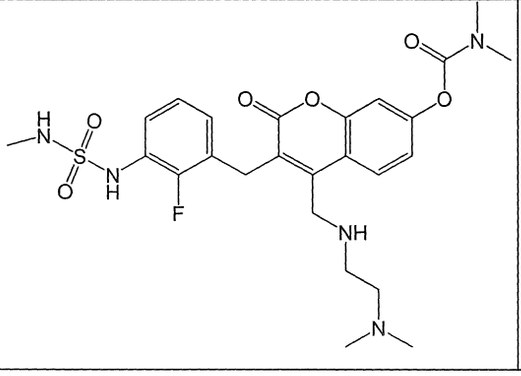
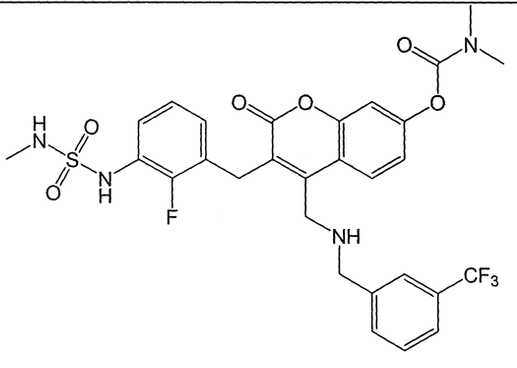
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
7		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	

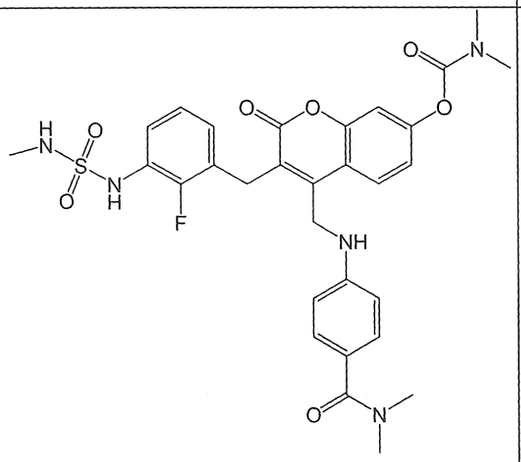
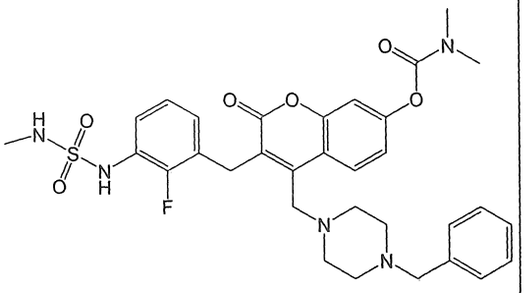
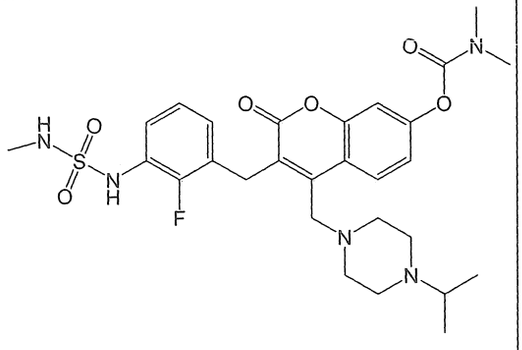
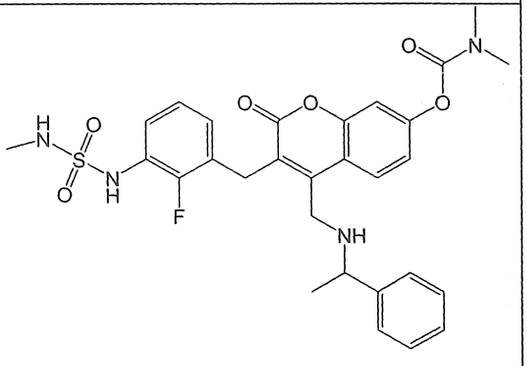
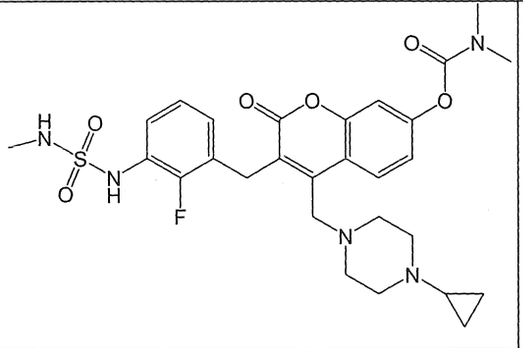
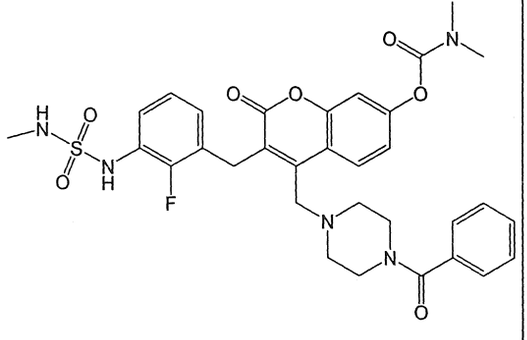
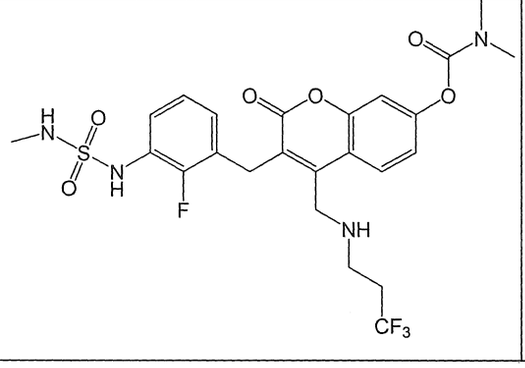
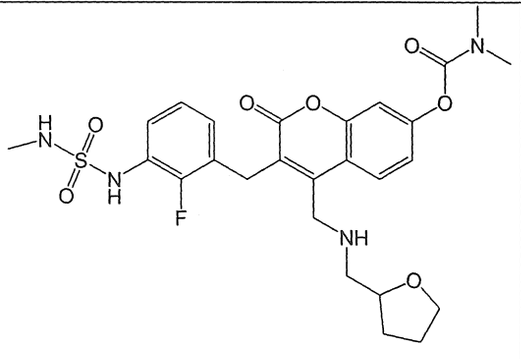
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	

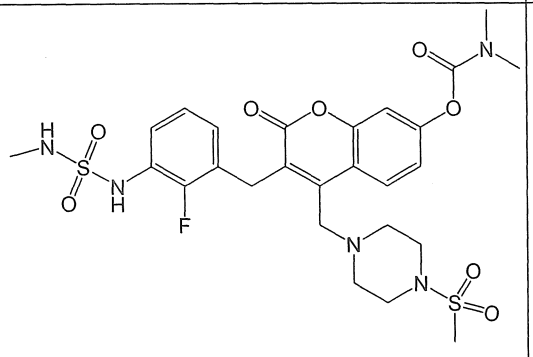
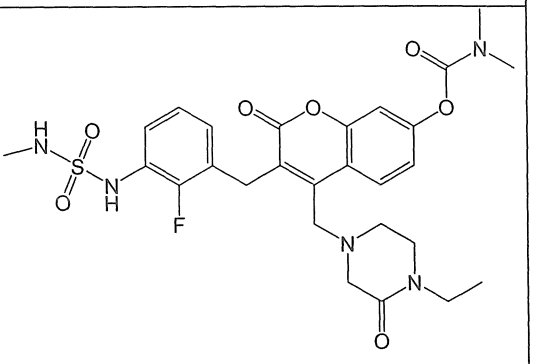
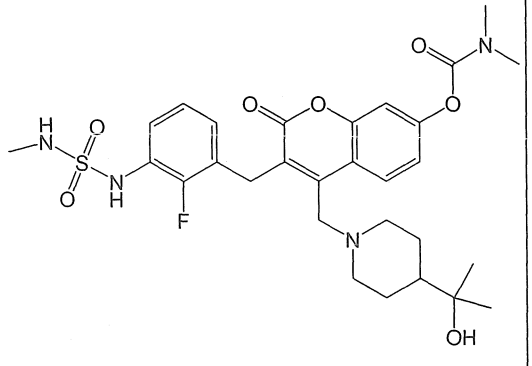
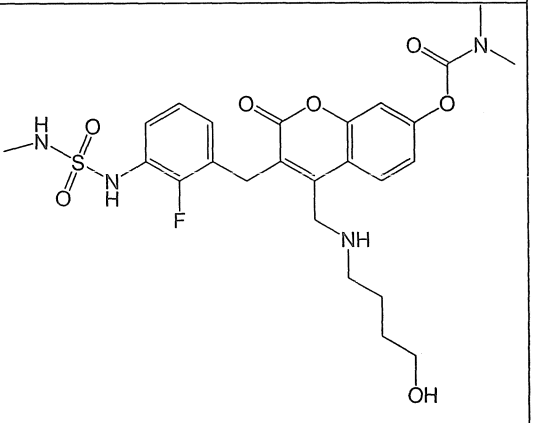
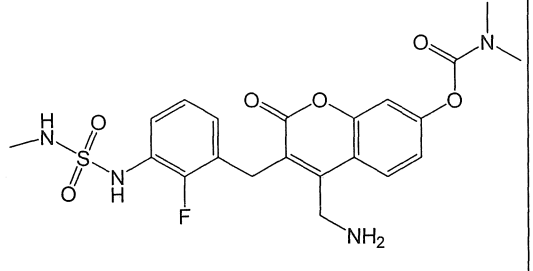
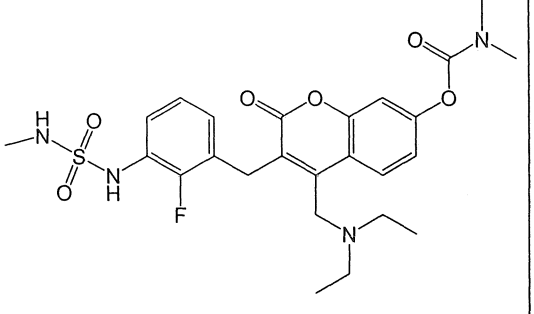
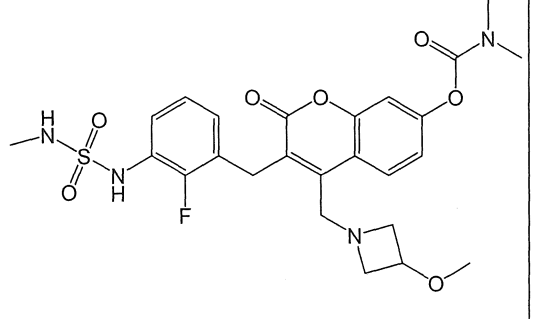
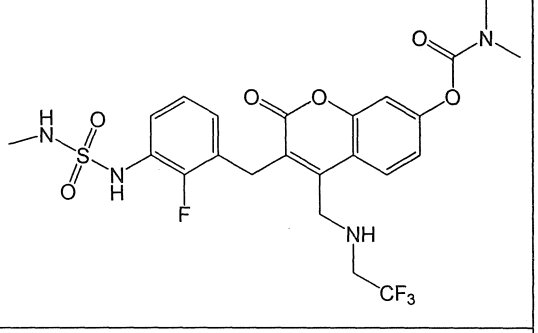
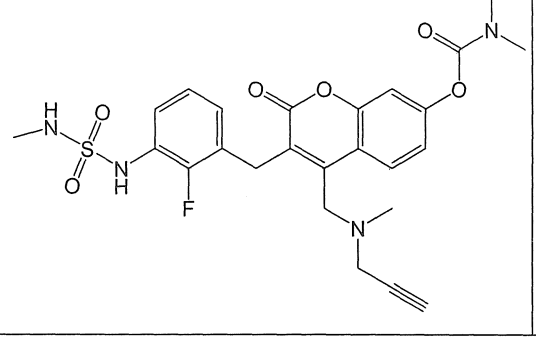
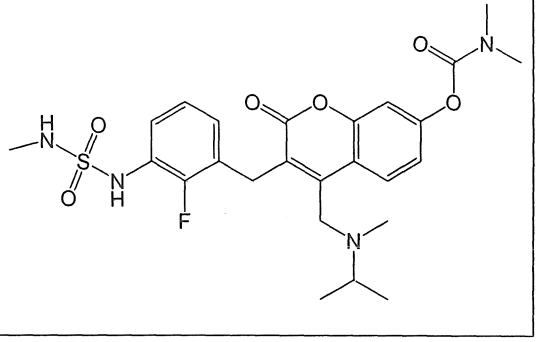
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

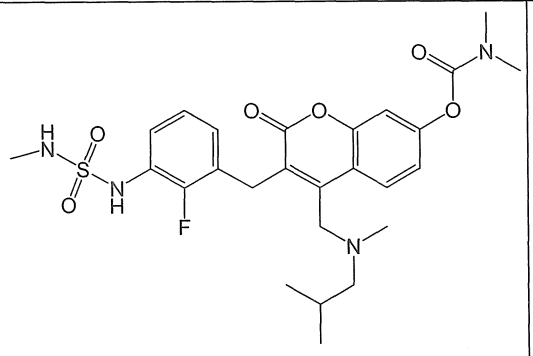
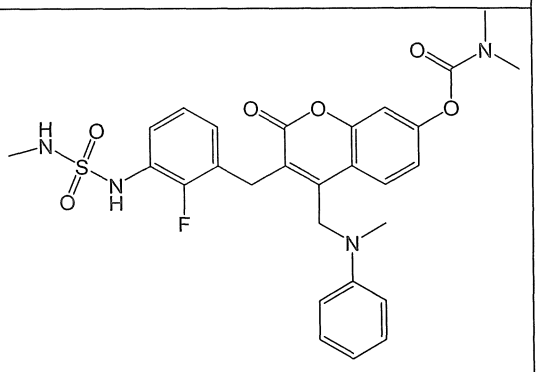
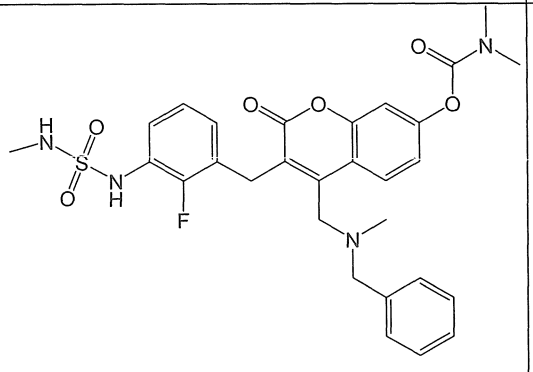
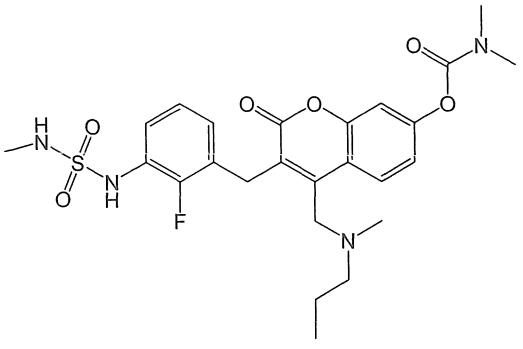
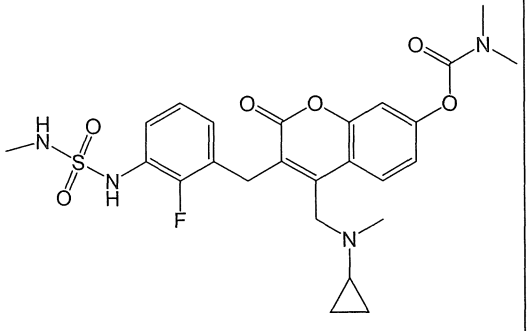
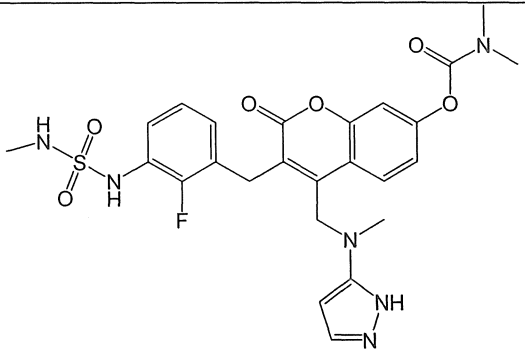
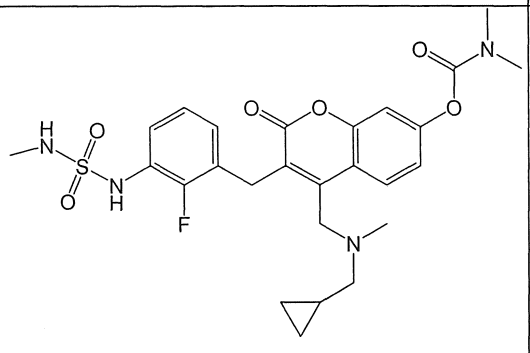
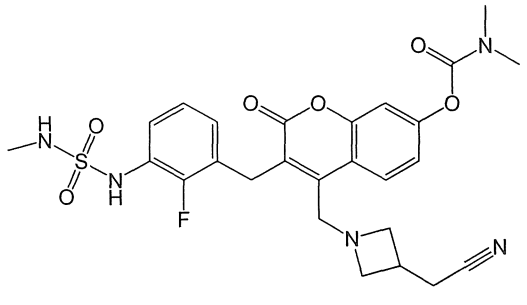
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	

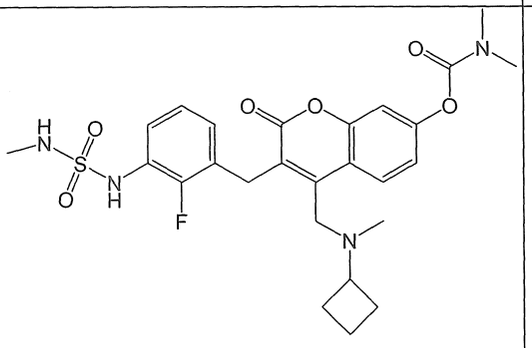
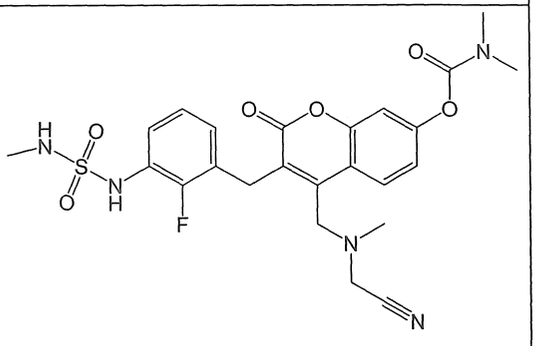
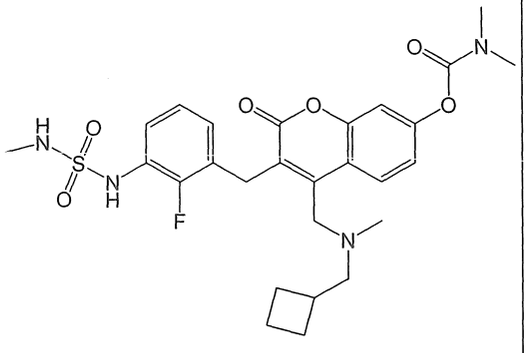
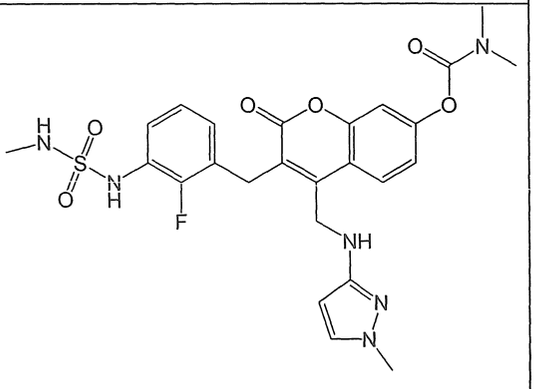
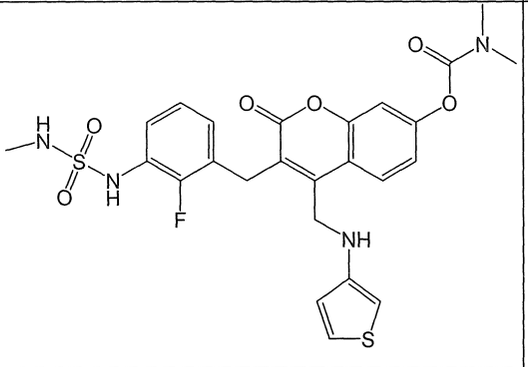
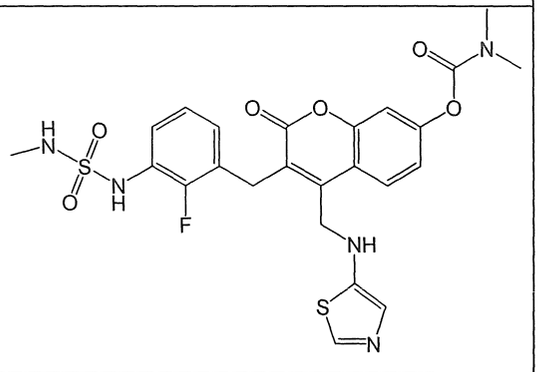
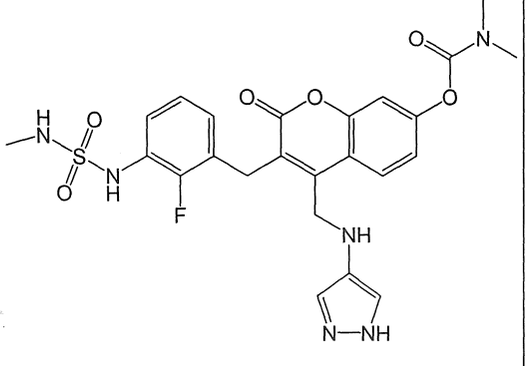
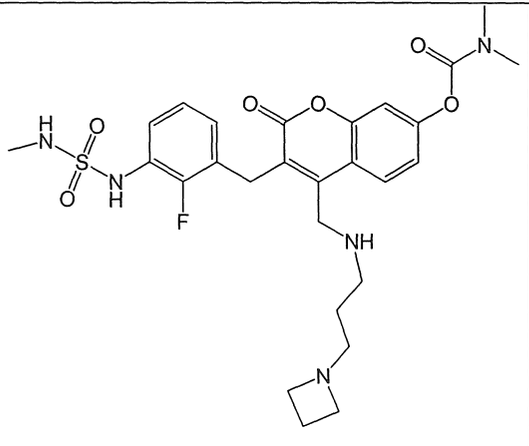
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	

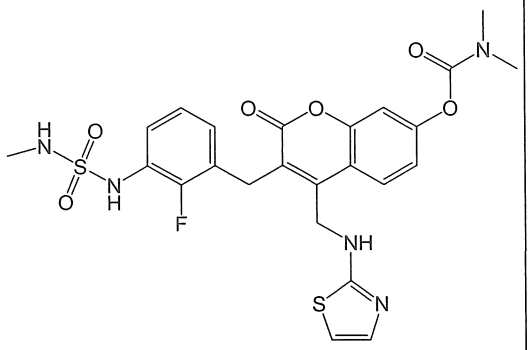
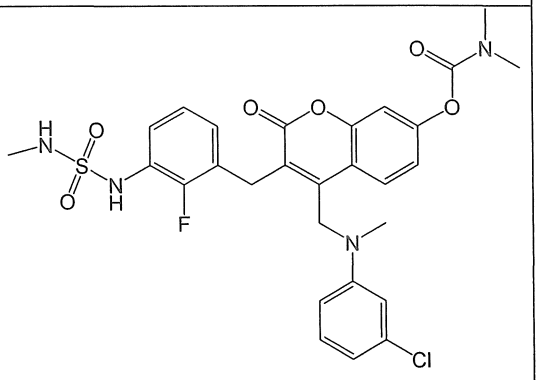
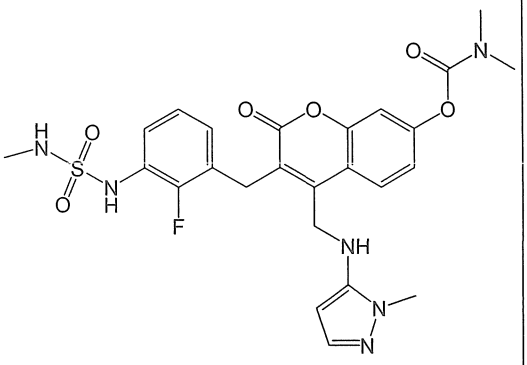
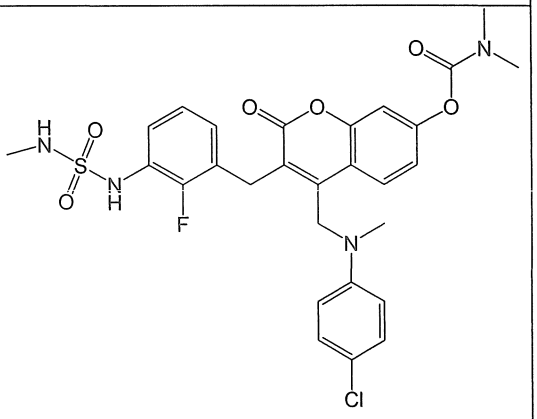
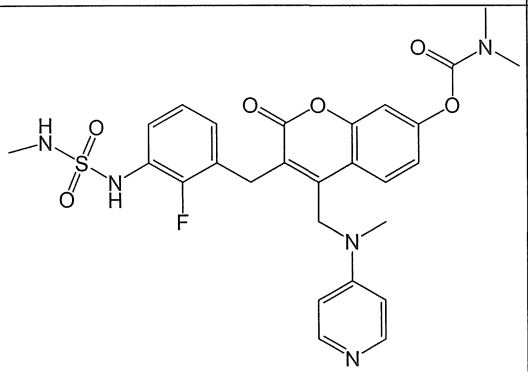
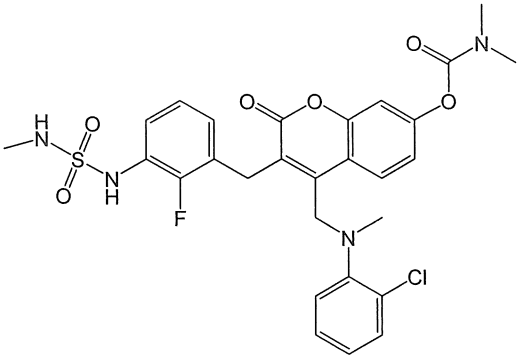
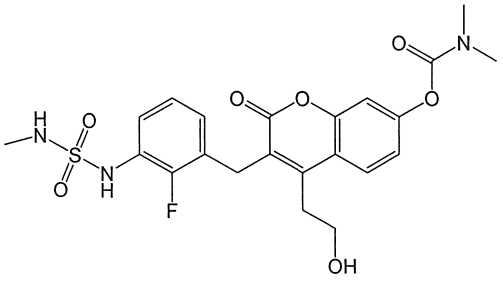
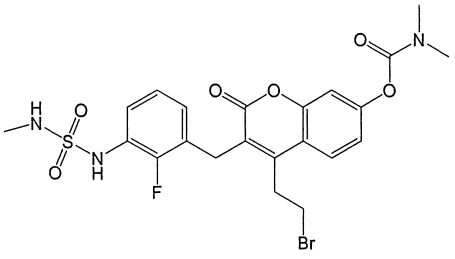
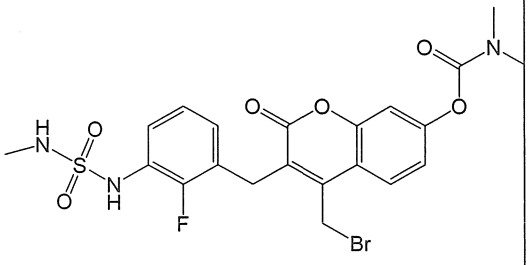
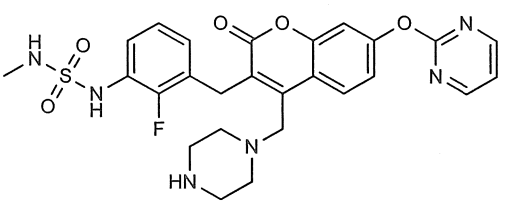
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	

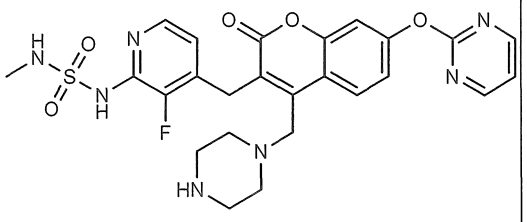
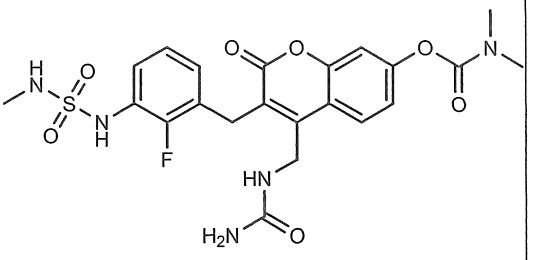
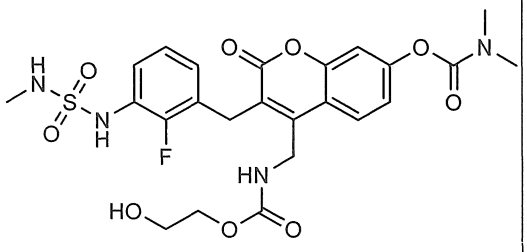
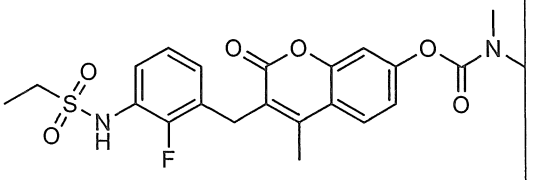
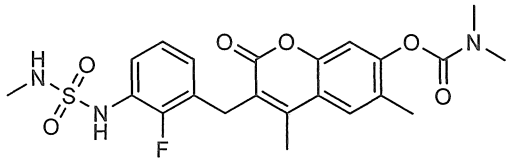
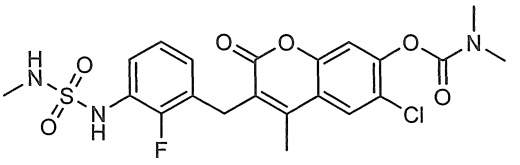
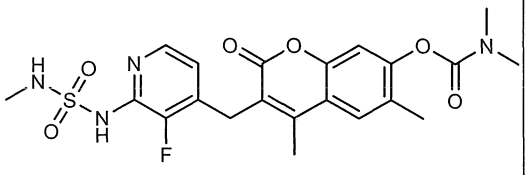
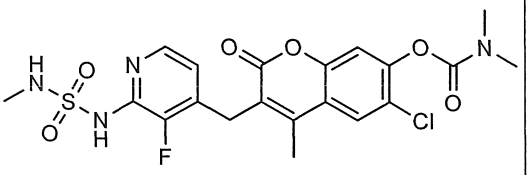
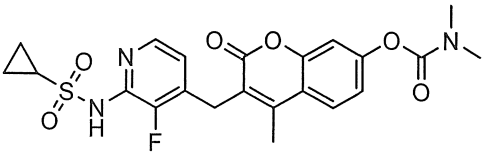
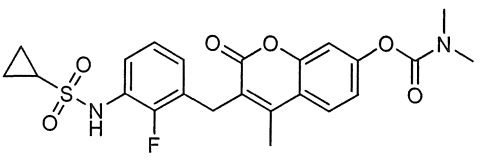
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

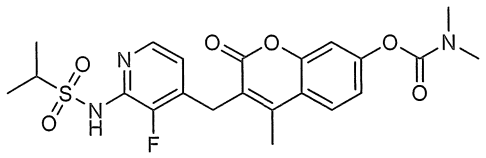
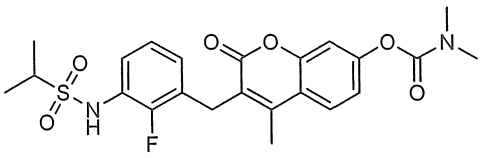
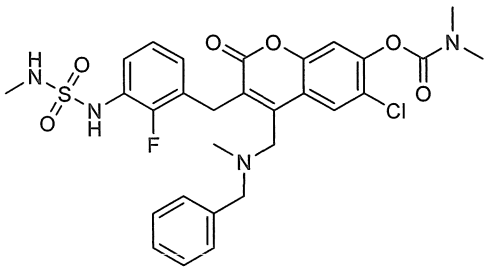
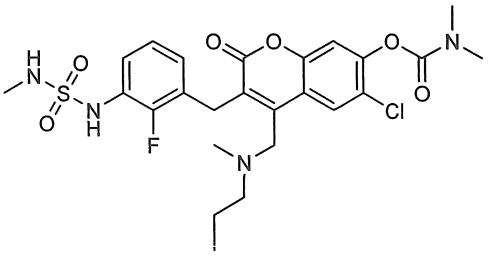
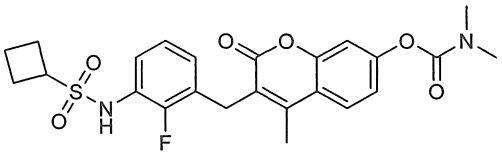
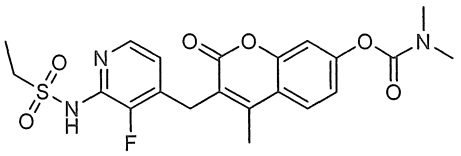
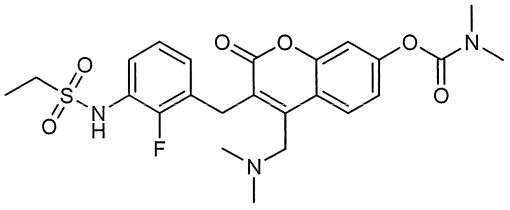
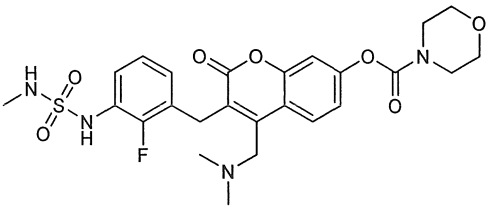
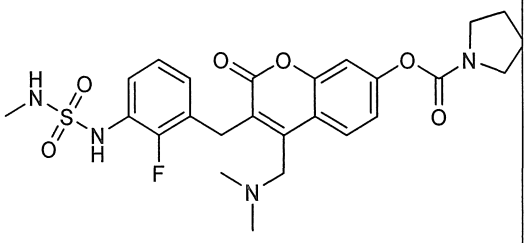
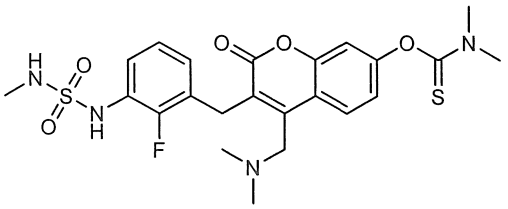
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	

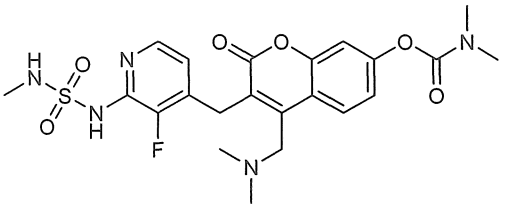
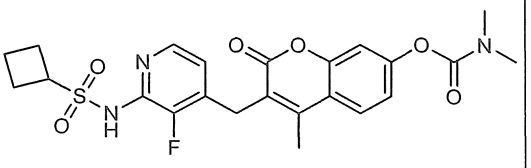
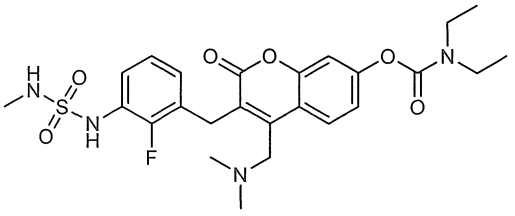
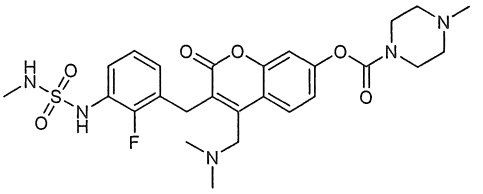
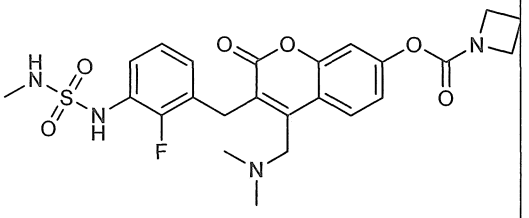
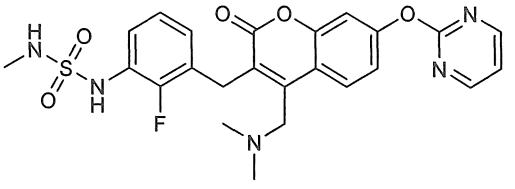
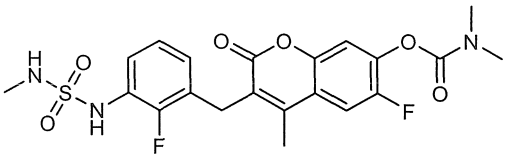
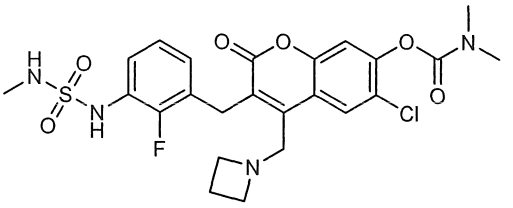
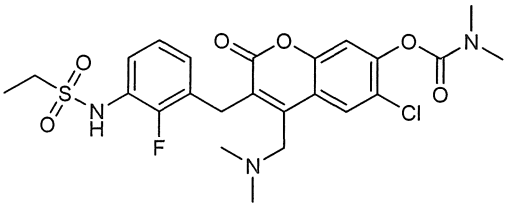
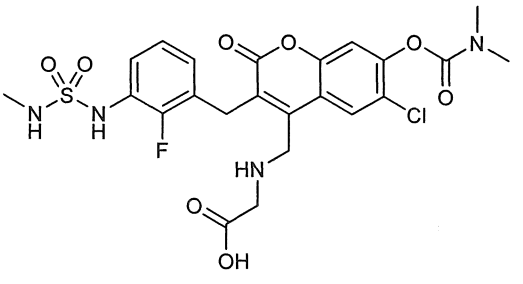
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

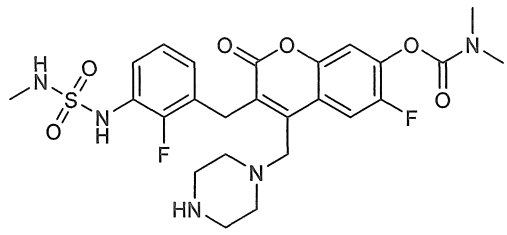
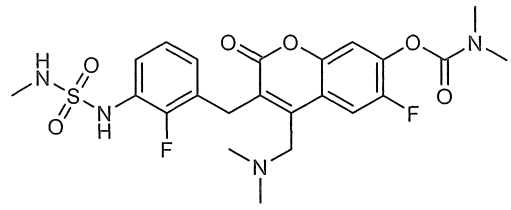
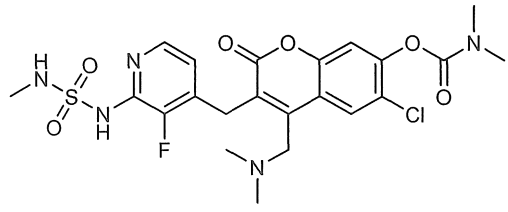
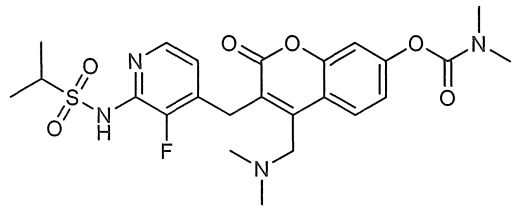
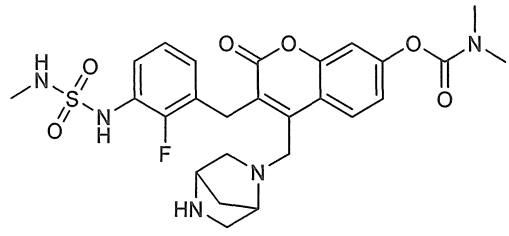
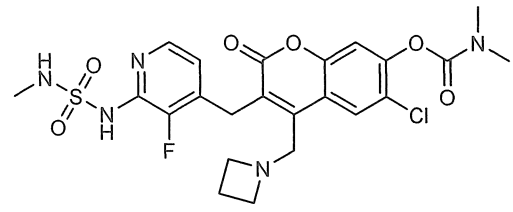
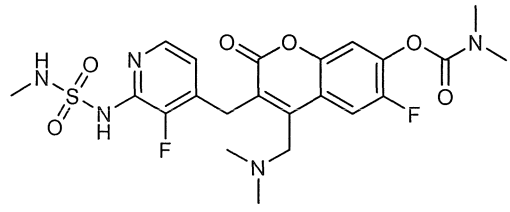
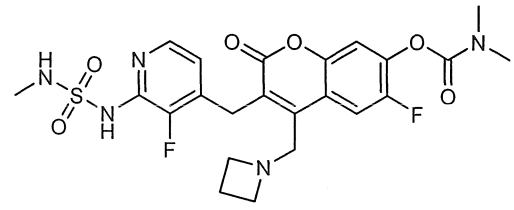
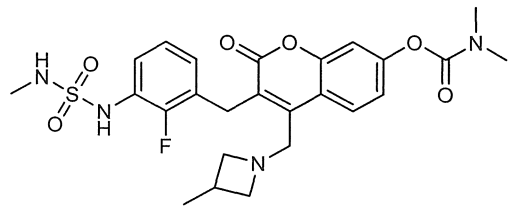
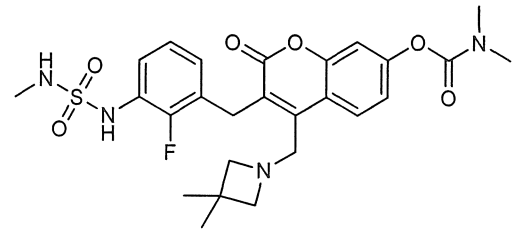
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	

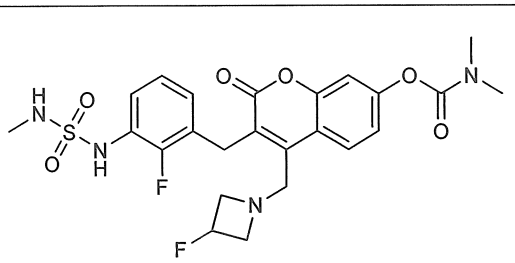
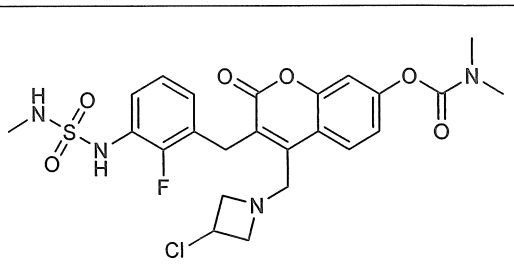
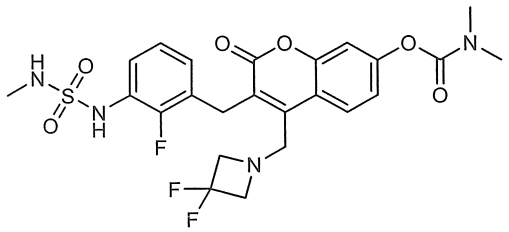
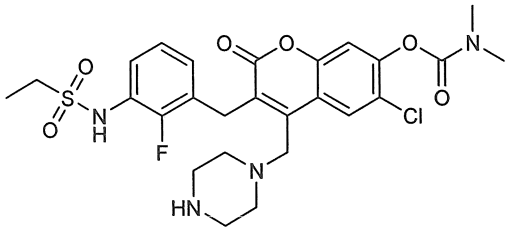
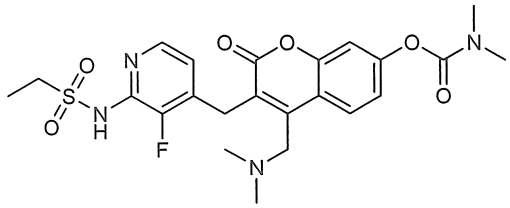
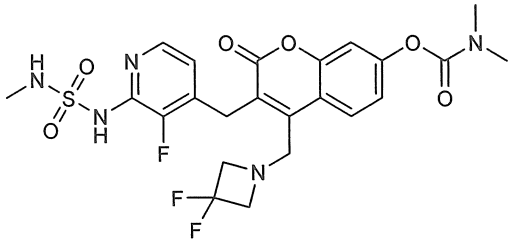
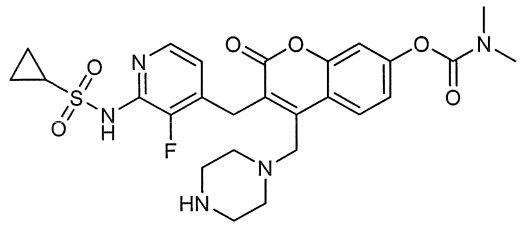
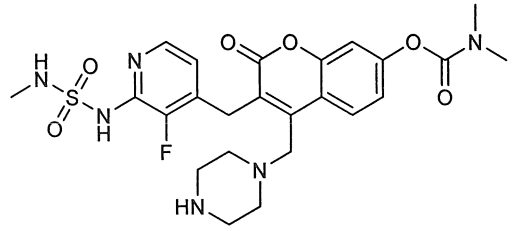
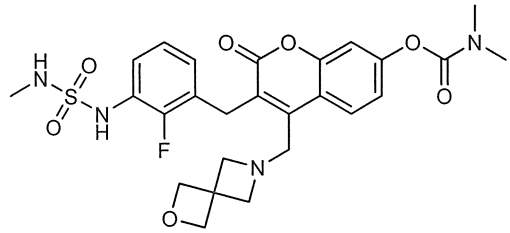
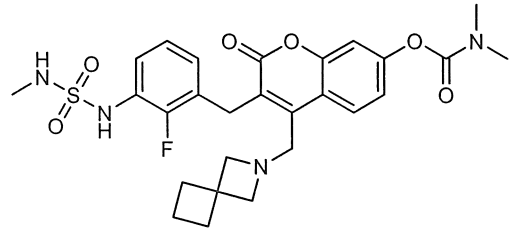
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	

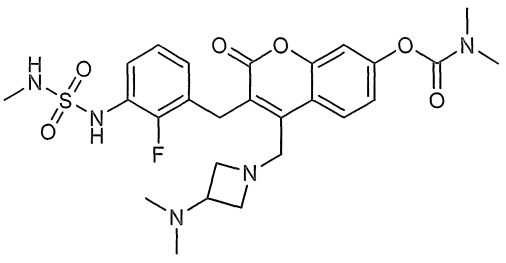
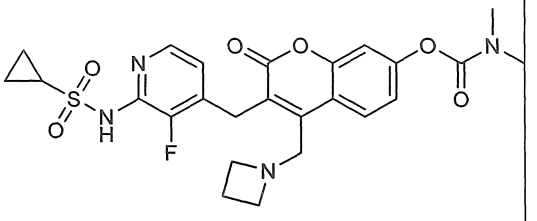
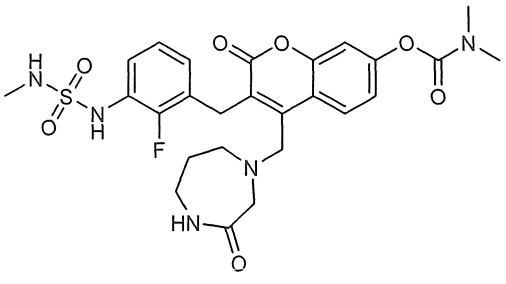
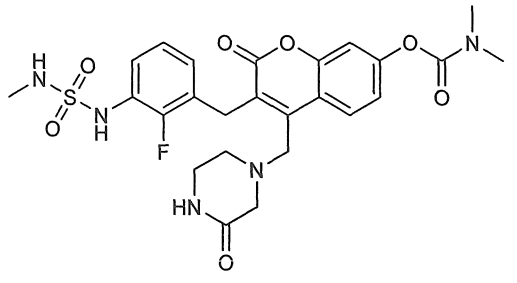
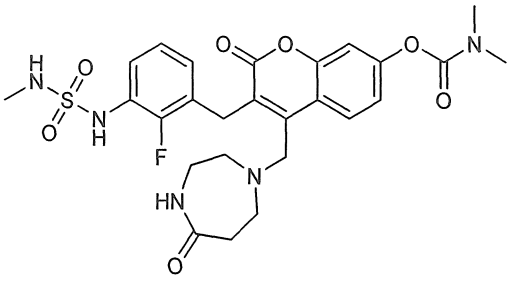
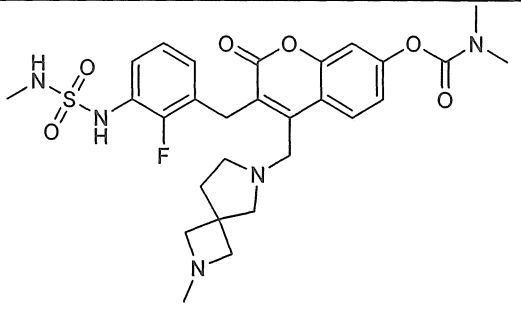
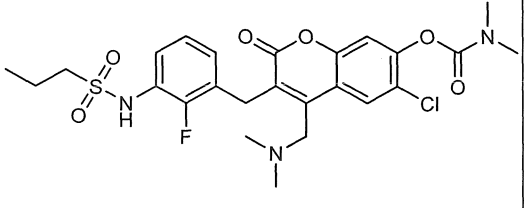
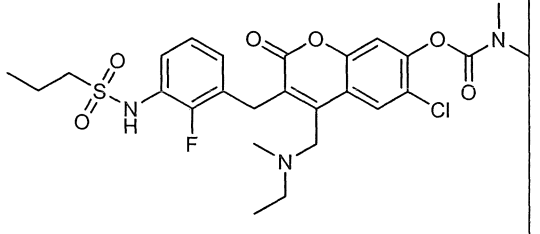
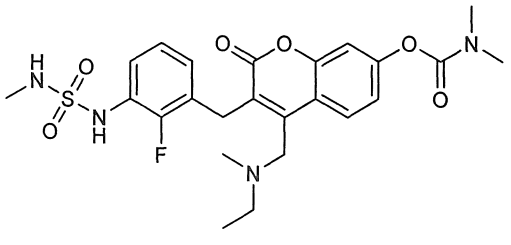
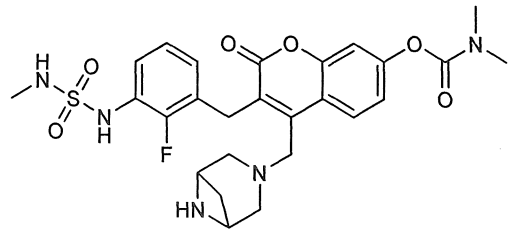
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	

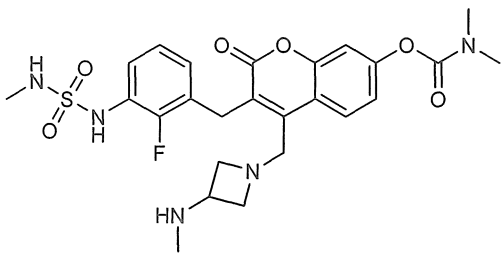
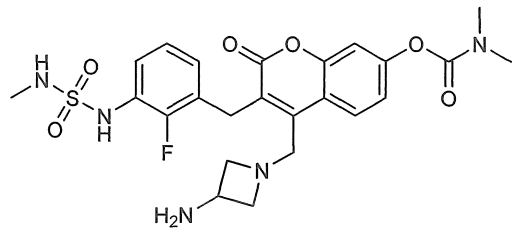
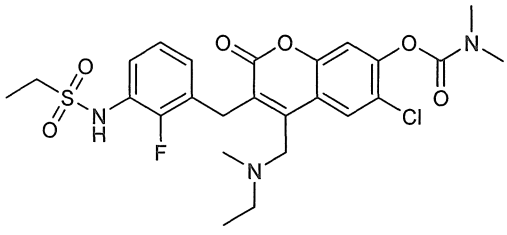
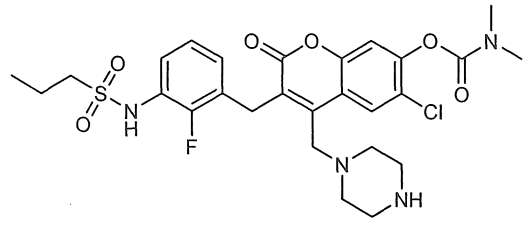
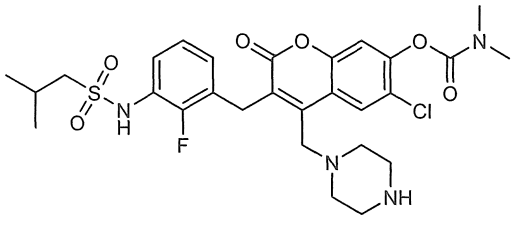
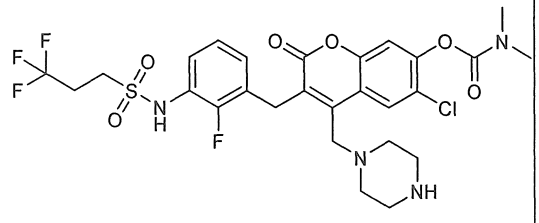
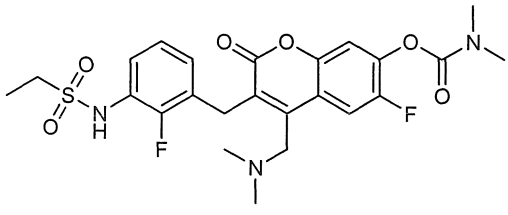
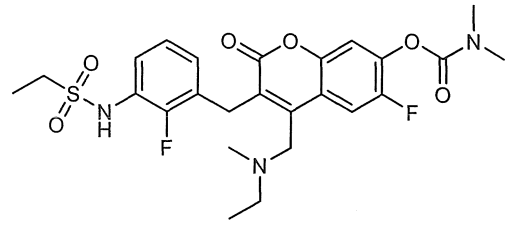
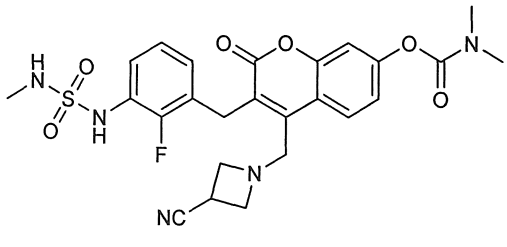
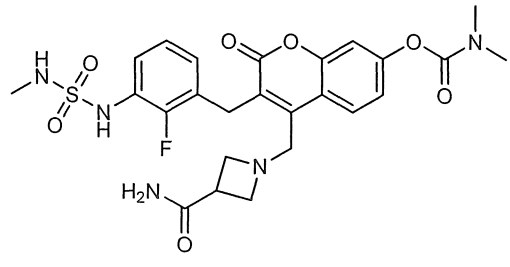
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

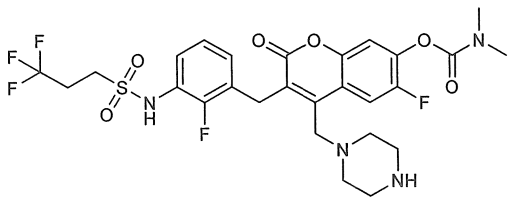
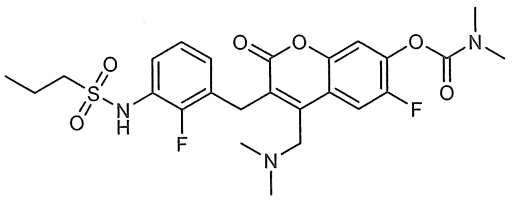
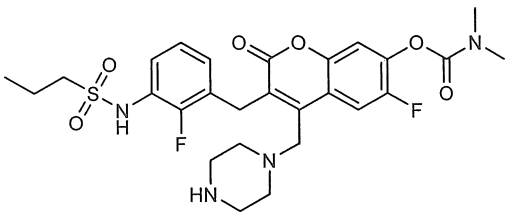
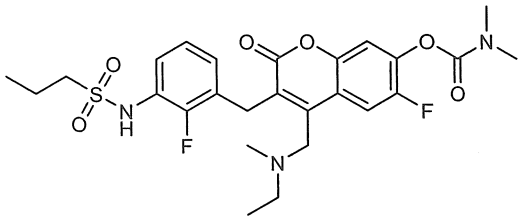
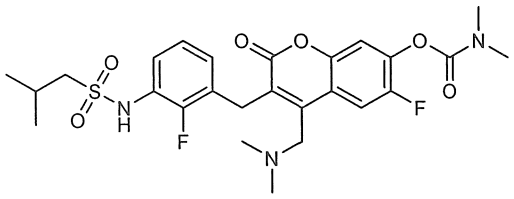
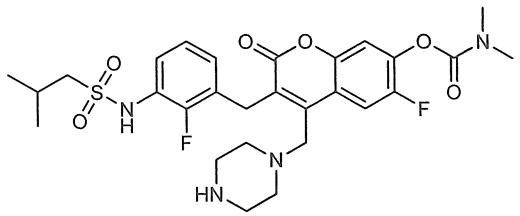
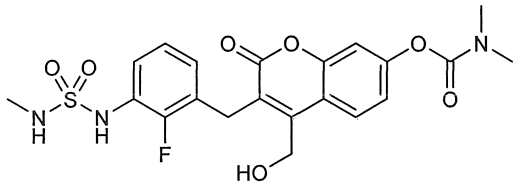
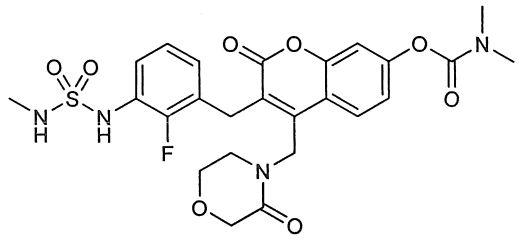
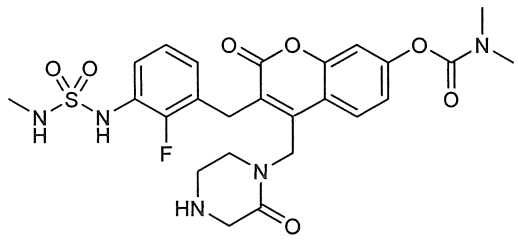
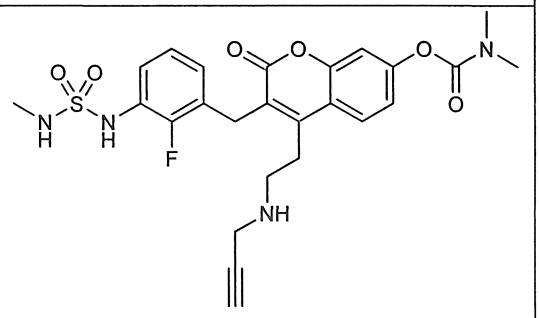
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

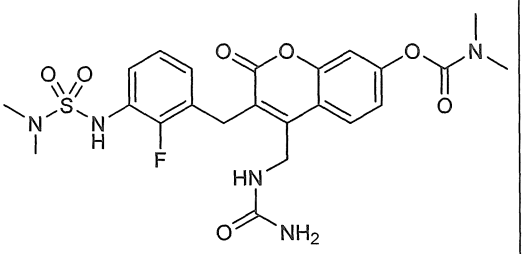
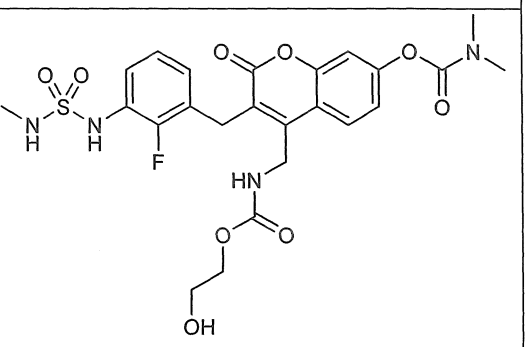
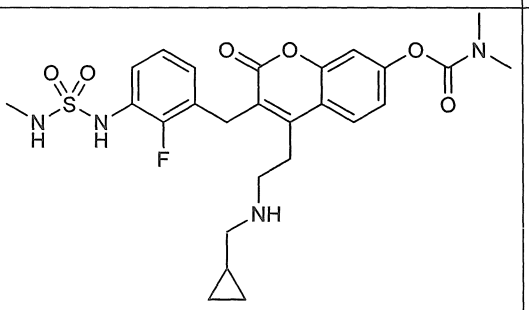
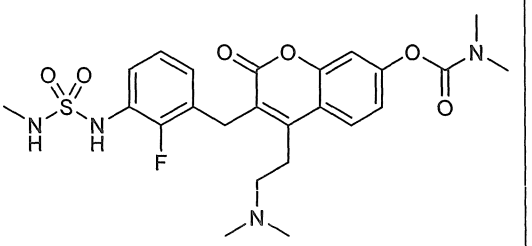
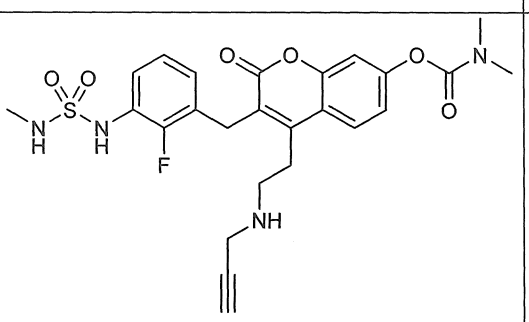
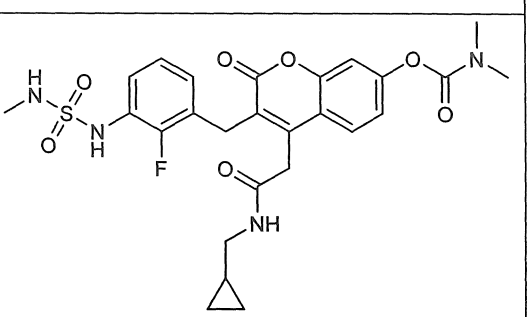
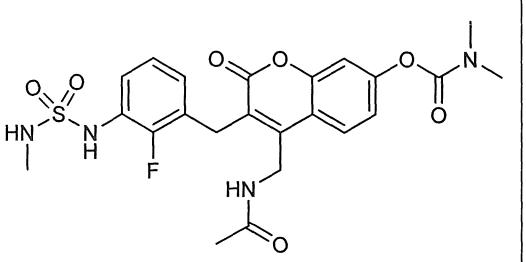
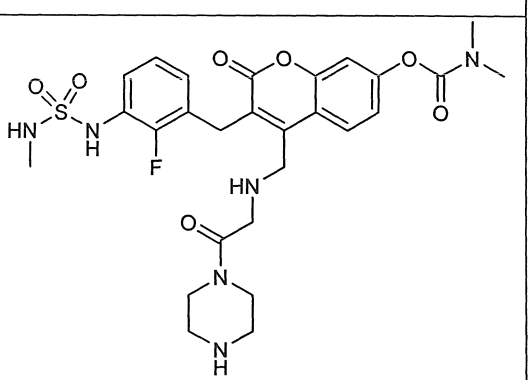
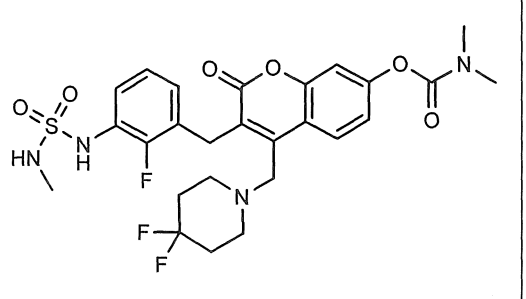
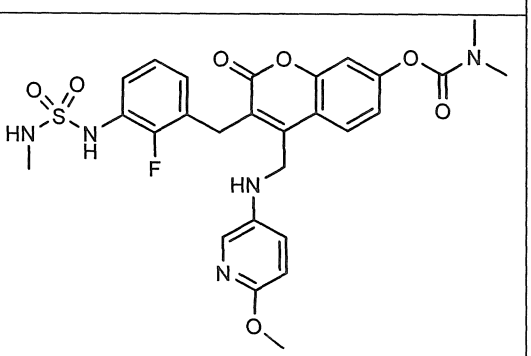
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	

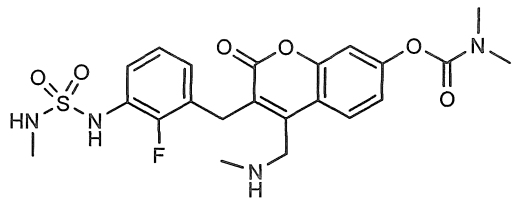
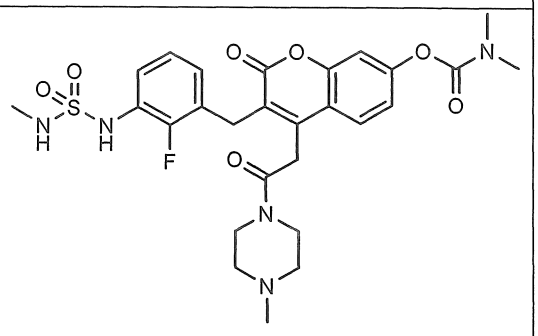
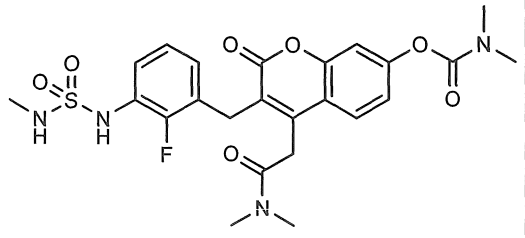
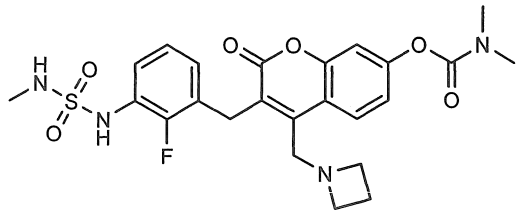
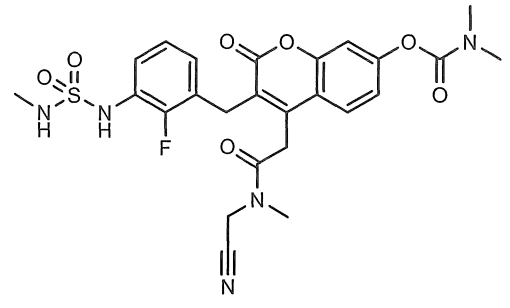
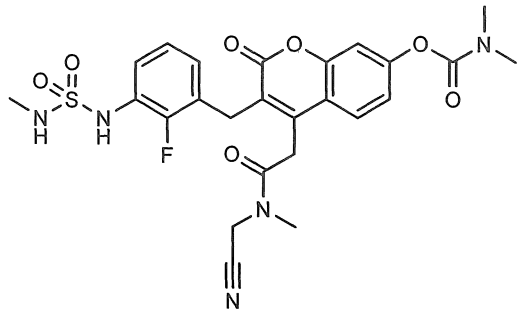
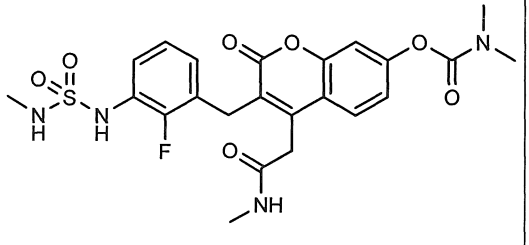
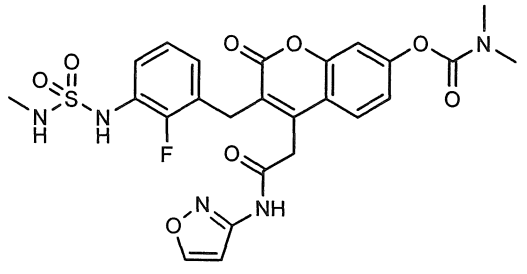
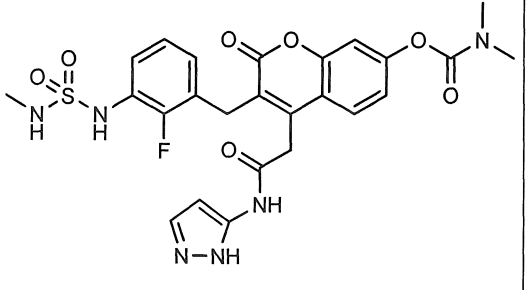
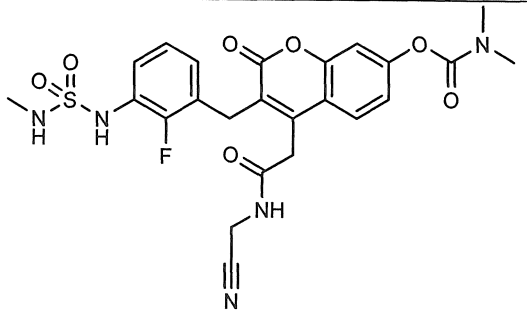
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	

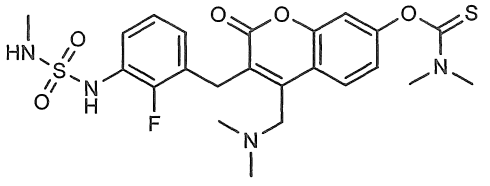
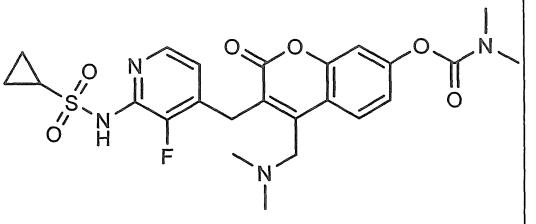
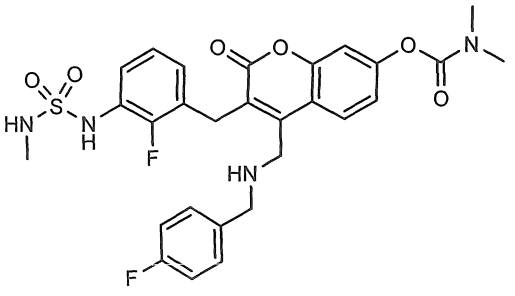
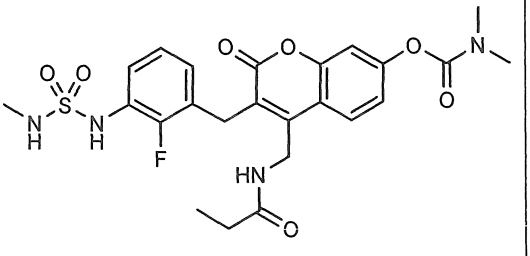
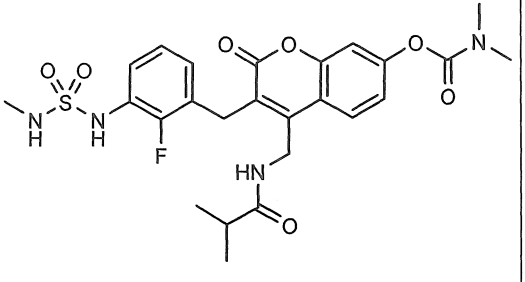
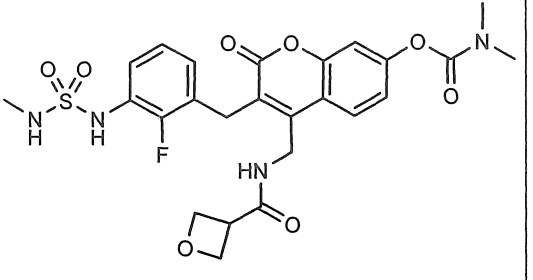
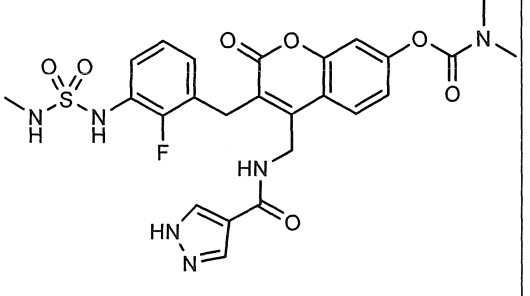
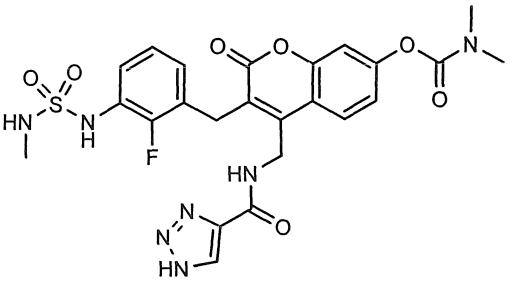
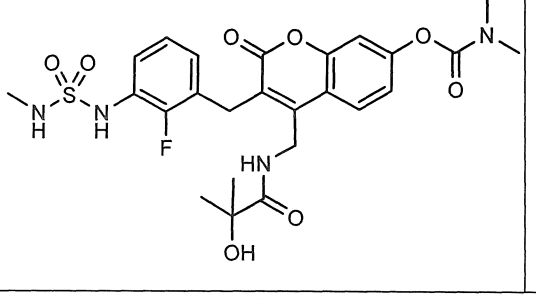
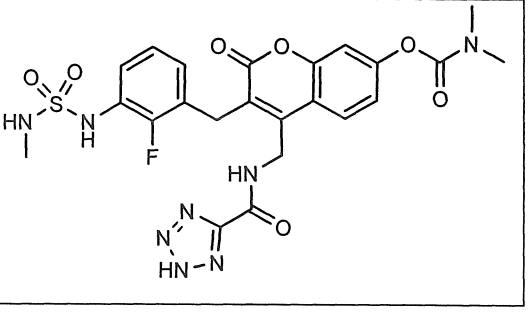
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	

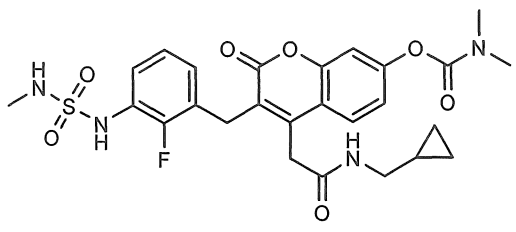
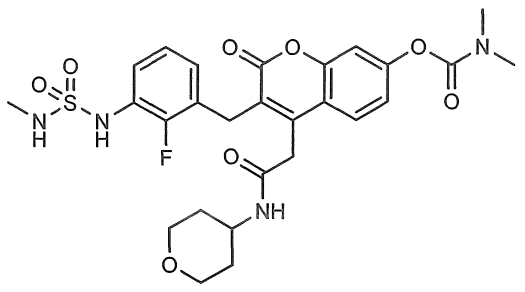
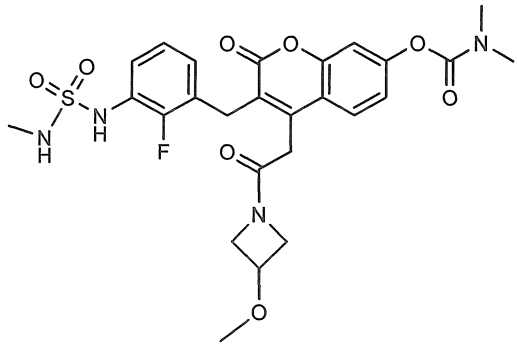
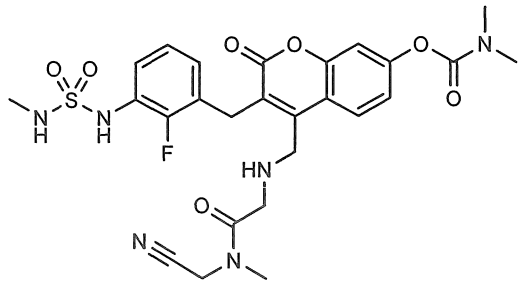
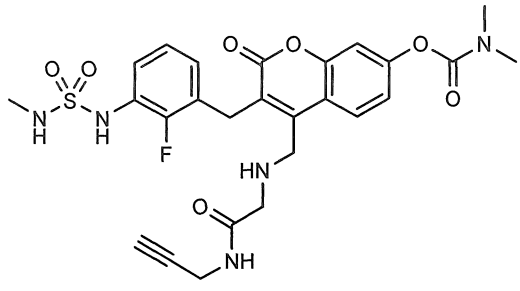
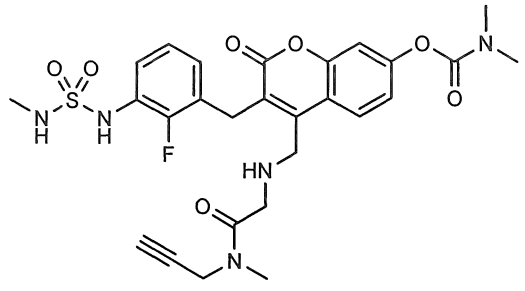
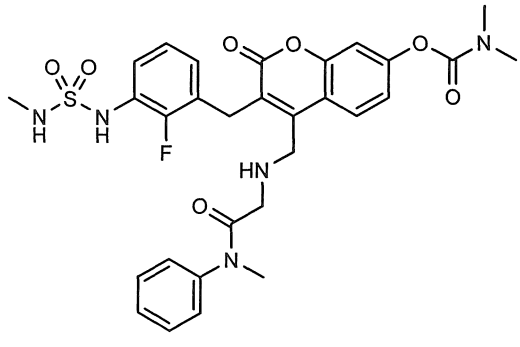
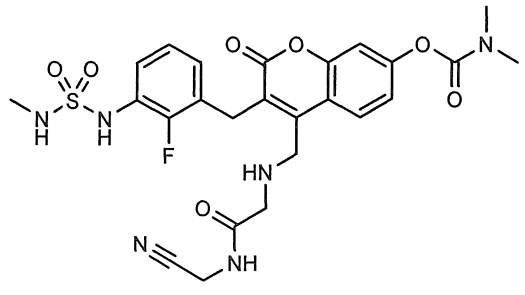
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

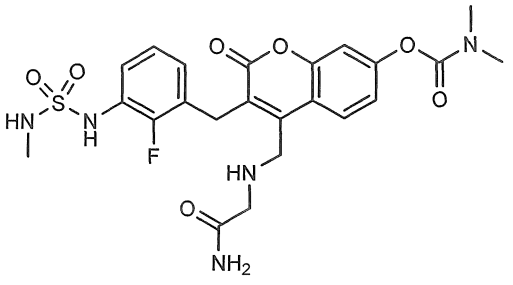
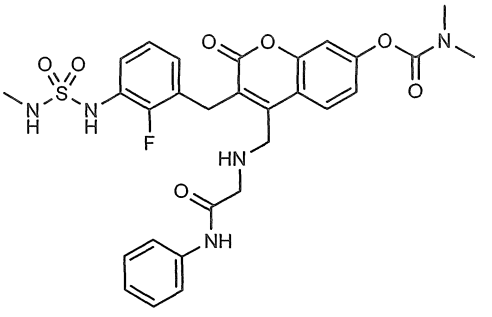
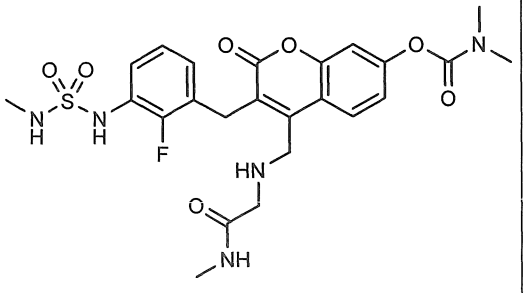
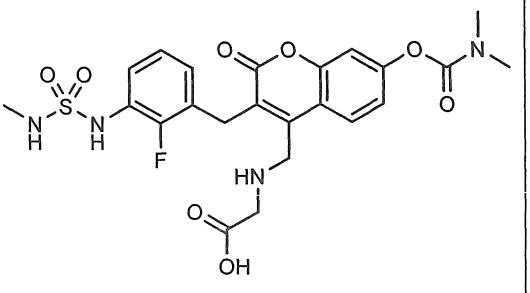
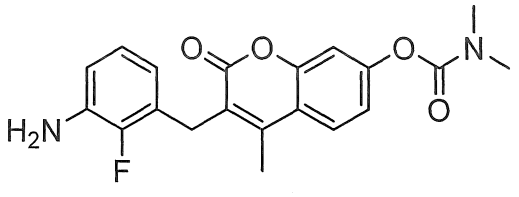
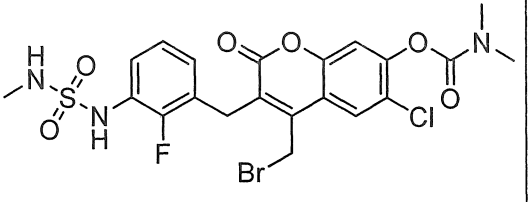
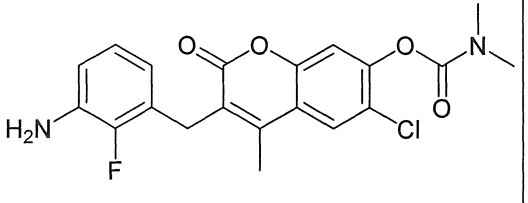
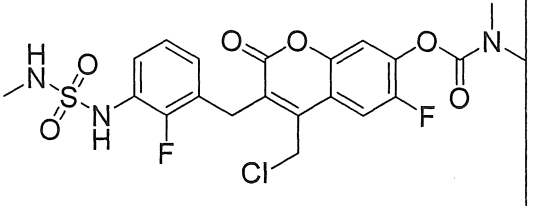
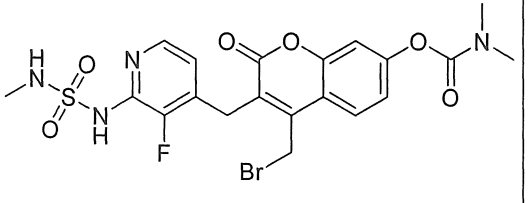
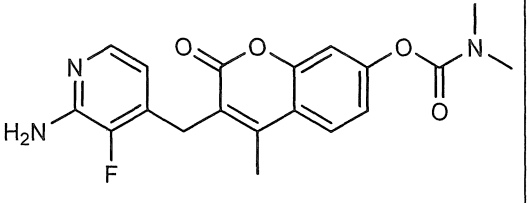
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	

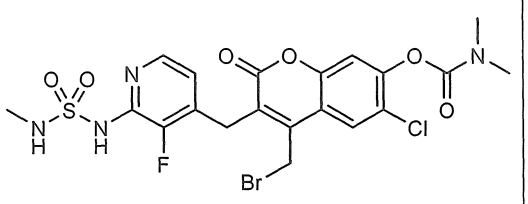
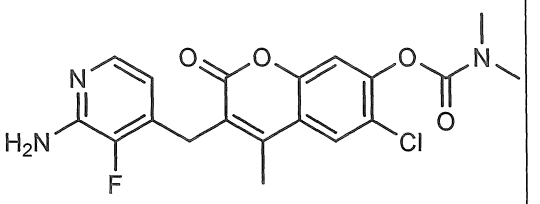
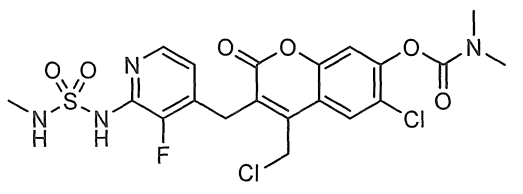
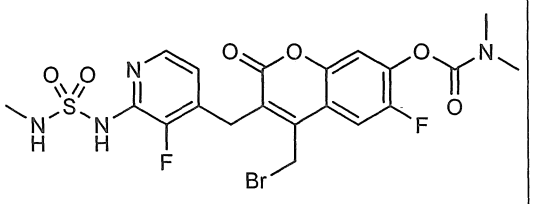
Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	
212		213	

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	

Số	Cấu trúc	Số	Cấu trúc
232		233	
234		235	

Theo một số phương án, muối dược dụng này có thể là muối kim loại kiềm. Theo một số phương án, muối dược dụng này có thể là muối kim loại kiềm. Theo một số phương án, muối dược dụng này có thể là muối kim loại kiềm thổ. Theo một số phương án, muối dược dụng này có thể là muối amoni.

Quá trình tổng hợp

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của chúng, được mô tả trong đây có thể được điều chế theo các cách khác nhau, bao gồm các cách đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các con đường được chỉ ra và được mô tả trong đây chỉ mang tính minh họa và không nhằm mục đích cũng như không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của các yêu cầu bảo hộ dưới hình thức bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể nhận ra các sửa đổi của các quá trình tổng hợp được bộc lộ và đưa ra các con đường thay thế dựa trên phần mô tả trong đây; tất cả các sửa đổi và các con đường thay thế như vậy đều nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ. Các ví dụ về các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Phương pháp điều chế

Các hợp chất được bộc lộ trong đây có thể được tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả dưới đây, hoặc bằng các cải biến của các phương pháp này. Các cách sửa đổi phương pháp luận bao gồm, trong số các yếu tố khác, nhiệt độ, dung môi, thuốc thử, v.v.,

và sẽ hiển nhiên đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nói chung, trong bất kỳ quá trình điều chế hợp chất được bộc lộ ở đây, có thể cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm nhạy cảm hoặc các nhóm phản ứng trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử có liên quan. Điều này có thể đạt được nhờ các nhóm bảo vệ thông thường, chẳng hạn như các nhóm được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973); và Greene & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991, cả hai tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện tiếp theo bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết từ tình trạng kỹ thuật của sáng chế. Các phép biến đổi hóa học tổng hợp hữu ích trong việc tổng hợp các hợp chất có thể áp dụng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm ví dụ các hợp chất được mô tả trong R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, **1989**, hoặc L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley và Sons, **1995**, cả hai tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Trong trường hợp các quy trình điều chế các hợp chất được bộc lộ ở đây làm phát sinh hỗn hợp gồm các đồng phân lập thể, thì các đồng phân này có thể được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường như sắc ký bất đối xứng điều chế. Các hợp chất có thể được điều chế ở dạng raxemic hoặc các chất đồng phân đối quang riêng lẻ có thể được điều chế bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể hoặc bằng cách phân giải. Các hợp chất có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối quang thành phần của chúng bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, chẳng hạn như sự hình thành các cặp đồng phân không đối quang bằng cách tạo muối với axit có hoạt tính quang học, chẳng hạn như axit (-)-di-p-toluoyl-d-tartaric và/hoặc axit (+)-di-p-toluoyl-l-tartaric, tiếp theo là sự kết tinh phân đoạn và tái tạo bazơ tự do. Các hợp chất cũng có thể được phân giải bằng cách sử dụng chất phụ trợ bất đối bằng cách tạo thành các dẫn xuất đồng phân không đối quang như este, amit hoặc xetal, sau đó là tách bằng sắc ký và loại bỏ chất phụ trợ bất đối xứng.

Chế phẩm dược

Theo một khía cạnh khác, chế phẩm dược được bộc lộ bao gồm chất hoạt động bề mặt chấp nhận về mặt sinh lý, chất mang, chất pha loãng, tá dược, chất làm mịn, chất tạo huyền phù, chất tạo màng, và chất hỗ trợ phủ, hoặc dạng kết hợp của chúng; và hợp chất được bộc lộ trong đây. Chất mang hoặc chất pha loãng được chấp nhận để sử dụng trong trị liệu đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và được mô tả, ví dụ, trong tài liệu

Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 18, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn. Chất bảo quản, chất ổn định, thuốc nhuộm, chất tạo ngọt, mùi thơm, chất tạo hương vị, và các chất tương tự có thể được đưa vào trong chế phẩm dược. Ví dụ, natri benzoat, axit ascorbic và este của axit p-hydroxybenzoic có thể được thêm vào làm chất bảo quản. Ngoài ra, chất chống oxy hóa và chất tạo huyền phù có thể được sử dụng. Theo các phương án khác, rượu, este, rượu béo được sulfat hóa, và các chất tương tự có thể được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt; sucroza, glucoza, lactoza, tinh bột, xenluloza tinh thể, manitol, silicat khan nhẹ, magie aluminat, magie methasilicat aluminat, nhôm silicat tổng hợp, canxi cacbonat, natri axit cacbonat, canxi hydro phosphat, canxi carboxymetyl xenluloza, và các chất tương tự có thể được sử dụng làm tá dược; magie stearat, bột talc, dầu cứng và các chất tương tự có thể được sử dụng làm chất làm mịn; dầu dừa, dầu oliu, dầu vừng, dầu lạc, dầu đậu nành có thể được sử dụng làm chất tạo huyền phù hoặc chất làm trơn; xenluloza axetat phtalat làm dẫn xuất của carbohydrat như xenluloza hoặc đường, hoặc copolyme metylaxetat-methacrylat làm dẫn xuất của polyvinyl có thể được sử dụng làm chất tạo huyền phù; và chất làm mềm dẻo như este phtalat và các chất tương tự có thể được sử dụng làm chất tạo huyền phù.

Thuật ngữ "chế phẩm dược," như được sử dụng trong đây, đề cập đến hỗn hợp gồm hợp chất được bộc lộ trong đây với các thành phần hóa học khác, như chất pha loãng hoặc chất mang. Chế phẩm dược tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất này cho sinh vật. Nhiều kỹ thuật sử dụng hợp chất có trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sử dụng qua đường miệng, tiêm, sol khí, ngoài đường tiêu hóa, và khu trú. Các chế phẩm dược cũng có thể thu được bằng cách cho các hợp chất phản ứng với các axit hữu cơ hoặc vô cơ như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic và các axit tương tự.

Thuật ngữ "chất mang," như được sử dụng trong đây, đề cập đến hợp chất hóa học tạo thuận lợi để đưa một hợp chất vào tế bào hoặc mô. Ví dụ dimetyl sulfoxit (DMSO) là chất mang thường được sử dụng vì nó tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thụ nhiều hợp chất hữu cơ vào tế bào hoặc mô của sinh vật.

Thuật ngữ "chất pha loãng," như được sử dụng trong đây, đề cập đến các hợp chất hóa học được pha loãng trong nước mà sẽ hòa tan hợp chất quan tâm cũng như ổn định dạng có hoạt tính sinh học của hợp chất. Các muối hòa tan trong dung dịch đệm được sử

dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực này. Một dung dịch đệm thường được sử dụng là nước muối đệm photphat vì nó bắt chước điều kiện muối của máu người. Vì muối đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp, chất pha loãng đệm hiếm khi thay đổi hoạt tính sinh học của hợp chất.

Thuật ngữ "chấp nhận về mặt sinh lý," như được sử dụng trong đây, đề cập đến chất mang hoặc chất pha loãng không thay thế hoạt tính sinh học và tính chất của hợp chất này.

Như được sử dụng trong đây, "tá dược" đề cập đến chất trơ được thêm vào chế phẩm dược để cung cấp, nhưng không giới hạn ở, dung tích, tính nhất quán, tính ổn định, khả năng liên kết, khả năng bôi trơn, khả năng phân hủy, v.v. cho chế phẩm. "Chất pha loãng" là một loại tá dược.

Đối với mỗi hợp chất được mô tả trong đây, và đối với từng chi hoặc chi phụ của các hợp chất được mô tả trong đây, cũng được mô tả là các chế phẩm dược bao gồm hợp chất này, một mình hoặc trong hỗn hợp với các hợp chất thuộc chi hoặc chi phụ này, hoặc với các hợp chất khác được mô tả trong đây, hoặc với một hoặc nhiều các hợp chất có hoạt tính dược học khác, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, tá dược dược dụng hoặc dạng kết hợp của chúng. Các chế phẩm dược được mô tả trong đây có thể được sử dụng cho chính bệnh nhân là người, hoặc trong các chế phẩm dược khi chung được trộn với các thành phần có hoạt tính khác, như trong phương pháp trị liệu kết hợp, hoặc chất mang, chất pha loãng, tá dược hoặc các dạng kết hợp của chúng. Dạng công thức thích hợp phụ thuộc vào con đường sử dụng được chọn. Các kỹ thuật bào chế và sử dụng các hợp chất được mô tả trong đây là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chế phẩm dược được bộc lộ trong đây có thể được sản xuất theo cách bất kỳ mà bản thân nó đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, nghiền thành bột, tạo nhũ dịch, đóng nang, bắt giữ hoặc tạo viên nén. Ngoài ra, các thành phần hoạt tính được chứa với một lượng có hiệu quả để đạt được mục đích dự định của nó. Nhiều hợp chất được sử dụng ở các dạng kết hợp dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể được cung cấp dưới dạng các muối có các ion đối tương hợp về dược lý.

Các chế phẩm dược được mô tả trong đây có thể được sử dụng cho chính bệnh nhân là người, hoặc trong các chế phẩm dược khi chúng được trộn với các thành phần có hoạt tính khác, như trong phương pháp trị liệu kết hợp, hoặc (các) chất mang hoặc tá dược thích hợp. Các kỹ thuật bào chế và sử dụng hợp chất thuộc đơn này có thể được tìm thấy

trong tài liệu "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, tái bản lần thứ 18, 1990.

Các đường dùng thích hợp có thể, ví dụ, bao gồm bước cho sử dụng qua đường miệng, trực tràng, qua niêm mạc, khu trú hoặc đường ruột; ngoài đường tiêu hóa, bao gồm tiêm trong cơ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm nội tủy, cũng như tiêm nội tủy mạc, trực tiếp trong não thất, trong màng bụng, trong mũi hoặc trong mắt. Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng ở dạng liều lượng giải phóng duy trì hoặc có kiểm soát, bao gồm thuốc tiêm giải phóng chậm, bơm thẩm thấu, viên tròn, miếng dán thẩm thấu qua da (bao gồm cả vận chuyển điện tử), và các dạng tương tự, để sử dụng kéo dài và/hoặc theo thời gian, theo xung với tốc độ xác định trước.

Các chế phẩm dược theo sáng chế có thể được sản xuất theo cách mà bản thân sáng chế đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, nghiền thành bột, tạo nhũ dịch, đóng nang, bắt giữ hoặc tạo viên nén thông thường.

Các chế phẩm dược để sử dụng theo sáng chế do đó có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang được chấp nhận về mặt sinh lý bao gồm các tá dược và chất phụ trợ tạo điều kiện thuận lợi cho việc chế biến các hợp chất có hoạt tính thành các chế phẩm có thể được sử dụng trong dược phẩm. Dạng công thức thích hợp phụ thuộc vào con đường sử dụng được chọn. Kỹ thuật, chất mang và tá dược bất kỳ đã biết đều có thể được sử dụng sao cho phù hợp và như đã được biết rõ trong lĩnh vực này; ví dụ: trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences ở trên.

Thuốc tiêm có thể được bào chế ở dạng thông thường, ở dạng dung dịch lỏng hoặc huyền phù, dạng rắn phù hợp với dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng trước khi tiêm hoặc ở dạng nhũ tương. Tá dược thích hợp, ví dụ, là nước, nước muối, dextroza, manitol, lactoza, lecithin, albumin, natri glutamat, cysteine hydroclorua, và các loại tương tự. Ngoài ra, nếu muốn, các chế phẩm dược tiêm được có thể chứa một lượng nhỏ các chất phụ trợ không độc, chẳng hạn như chất làm ẩm, chất đệm pH, và các chất tương tự. Các dung dịch đệm tương thích về mặt sinh lý bao gồm nhưng không giới hạn ở dung dịch Hanks, dung dịch Ringer hoặc dung dịch đệm nước muối sinh lý. Nếu muốn, có thể sử dụng các chế phẩm tăng cường hấp thu (ví dụ, liposom).

Để sử dụng qua niêm mạc, có thể sử dụng các chất thấm thích hợp với màng thấm để được thấm qua trong dạng công thức này.

Các công thức dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục, bao gồm các dung dịch nước của các hợp chất hoạt tính ở dạng hòa tan trong nước. Ngoài ra, huyền phù của các hợp chất hoạt tính có thể được điều chế như huyền phù để tiêm trong dầu thích hợp. Các dung môi hoặc chất dẫn thuốc ưa béo thích hợp bao gồm dầu béo như dầu vừng, hoặc các loại dầu hữu cơ khác như dầu đậu nành, dầu hạt nho hoặc dầu hạnh nhân, hoặc các este axit béo tổng hợp, chẳng hạn như etyl oleat hoặc triglyxerit, hoặc liposom. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù, chẳng hạn như natri cacboxymethyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù cũng có thể chứa chất ổn định hoặc tác nhân thích hợp làm tăng khả năng hòa tan của các hợp chất để cho phép điều chế các dung dịch có nồng độ cao. Các dạng công thức để tiêm có thể được trình bày dưới dạng liều lượng đơn vị, ví dụ, trong ống hoặc trong vật chứa nhiều liều, có thêm chất bảo quản. Các chế phẩm có thể ở các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất tạo công thức như chất tạo huyền phù, chất ổn định và/hoặc chất làm phân tán. Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để pha chế với một chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước vô trùng không chứa pyrogen, trước khi sử dụng.

Đối với việc sử dụng qua đường miệng, các hợp chất có thể được bào chế sẵn bằng cách kết hợp các hợp chất có hoạt tính với chất mang dược dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chất mang như vậy cho phép các hợp chất theo sáng chế được bào chế dưới dạng viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, gel, xi-rô, bột nhão, huyền phù và các loại tương tự, để bệnh nhân được điều trị uống qua đường miệng. Có thể thu được các chế phẩm dược phẩm để sử dụng theo đường miệng bằng cách kết hợp các hợp chất có hoạt tính với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi thêm các chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi viên bao đường. Đặc biệt, tá dược thích hợp là chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza như, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrolidon (PVP). Nếu muốn, có thể thêm các chất làm rã thuốc, chẳng hạn như polyvinyl pyrolidon liên kết chéo, thạch, hoặc axit alginic hoặc muối của chúng như natri alginat. Các lõi bọc đường được cung cấp các lớp phủ phù hợp. Vì mục đích này, có thể sử dụng các dung dịch đường đậm đặc, có thể tùy chọn chứa gôm arabic, bột talc, polyvinyl pyrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol,

và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp. Thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được thêm vào viên nén hoặc lớp phủ viên bọc đường để xác định hoặc để xác định đặc điểm cho các kết hợp khác nhau của các liều hợp chất có hoạt tính. Vì mục đích này, có thể sử dụng các dung dịch đường đậm đặc, có thể tùy chọn chứa gôm arabic, bột talc, polyvinyl pyrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp. Thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được thêm vào viên nén hoặc lớp phủ viên bọc đường để xác định hoặc để xác định đặc điểm cho các kết hợp khác nhau của các liều hợp chất có hoạt tính.

Dạng bào chế dược phẩm có thể được sử dụng theo đường miệng bao gồm viên nang con nhộng làm bằng gelatin, cũng như viên nang mềm, kín làm bằng gelatin và chất làm mềm dẻo, chẳng hạn như glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nang con nhộng có thể chứa các thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột và/hoặc chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy chọn, chất ổn định. Trong viên nang mềm, các hợp chất có hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, chẳng hạn như dầu béo, parafin lỏng hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất ổn định có thể được thêm vào. Tất cả các dạng công thức để sử dụng theo đường miệng phải có liều lượng phù hợp với việc sử dụng như vậy.

Đối với việc sử dụng trong miệng, các chế phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc viên ngậm được bào chế theo cách thông thường.

Để dùng qua đường xông hít, các hợp chất để sử dụng theo sáng chế có thể được phân phối thuận tiện dưới dạng bình phun sol khí từ các gói nén khí áp lực hoặc máy xông khí dung, cùng với việc sử dụng một chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc chất khí thích hợp khác. Trong trường hợp bình phun son khí nén áp lực, đơn vị liều lượng có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối lượng đã đo. Các viên nang và vỏ bọc làm từ ví dụ, gelatin để sử dụng trong máy xông hít hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế theo công thức chứa hỗn hợp bột gồm hợp chất này và chất nền dạng bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Sáng chế cũng đề xuất thêm ở đây các chế phẩm dược khác nhau đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm để sử dụng bao gồm phân phối trong mắt, trong mũi và trong tai. Chất thấm thích hợp cho những mục đích sử dụng này thường đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm dược để phân phối trong mắt bao gồm các dung dịch nhỏ mắt trong

nước chứa các hợp chất hoạt tính ở dạng hòa tan trong nước, chẳng hạn như thuốc nhỏ mắt, hoặc trong gôm gellan (Shedden và đồng tác giả, *Clin. Ther.*, 23(3):440-50 (2001)) hoặc hydrogel (Mayer và đồng tác giả, *Ophthalmologica*, 210(2):101-3 (1996)); thuốc mỡ tra mắt; huyền phù dùng cho mắt, chẳng hạn như vi hạt, các hạt polyme nhỏ chứa dược chất được tạo huyền phù trong môi trường chất mang lỏng (Joshi, A., *J. Ocul. Pharmacol.*, 10(1):29-45 (1994)), các dạng công thức tan trong chất lỏng (Alm và đồng tác giả, *Prog. Clin. Biol. Res.*, 312:447-58 (1989)), và các vi cầu (Mordenti, *Toxicol. Sci.*, 52(1):101-6 (1999)); và thuốc gài vào mắt. Tất cả các tài liệu tham khảo được đề cập ở trên, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Các công thức dược phẩm thích hợp như vậy thường và tốt nhất là được bào chế để vô trùng, đẳng trương và được đệm để ổn định và tiện lợi. Các chế phẩm dược để phân phối trong mũi cũng có thể bao gồm thuốc dạng nhỏ và thuốc xịt thường được điều chế để mô phỏng theo nhiều khía cạnh của dịch tiết mũi nhằm đảm bảo duy trì hoạt động bình thường của lông mao. Như được bộc lộ trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 18, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ và được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ, các dạng công thức phù hợp thường và tốt nhất là đẳng trương, được đệm nhẹ để duy trì độ pH từ 5,5 đến 6,5, và thường và tốt nhất là bao gồm chất bảo quản chống vi sinh vật và chất ổn định thuốc thích hợp. Dạng công thức dược phẩm để phân phối trong tai bao gồm huyền phù và thuốc mỡ để áp dung khu trú trong tai. Dung môi phổ biến cho các dạng công thức cho tai như vậy bao gồm glyxerin và nước.

Các hợp chất cũng có thể được bào chế dưới dạng các chế phẩm dùng đường trực tràng như thuốc đạn hoặc ống tháo thông tiểu, ví dụ, chứa các chất nền thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc các loại glyxerit khác.

Ngoài các công thức được mô tả trước đây, các hợp chất này cũng có thể được bào chế như một chế phẩm phóng thích chậm. Các dạng công thức có tác dụng kéo dài như vậy có thể được sử dụng bằng cách cấy (ví dụ như dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm bắp. Vì vậy, ví dụ, các hợp chất có thể được bào chế bằng các vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ như nhũ tương trong dầu có thể chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng các dẫn xuất ít tan, ví dụ, dưới dạng muối ít tan.

Đối với các hợp chất kỵ nước, chất mang dược phẩm thích hợp có thể là hệ đồng dung môi bao gồm rượu benzyl, chất hoạt động bề mặt không phân cực, polyme hữu cơ trộn lẫn trong nước và pha nước. Hệ đồng dung môi phổ biến được sử dụng là hệ đồng

dung môi VPD, là dung dịch chứa 3% khối lượng/thể tích rượu benzyl, 8% khối lượng/thể tích chất hoạt động bề mặt không phân cực Polysorbate 80™ và 65% khối lượng/thể tích polyetylen glycol 300, được điều chế đến thể tích trong etanol tuyệt đối. Đương nhiên, tỷ lệ của hệ đồng dung môi có thể thay đổi đáng kể mà không phá hủy các đặc tính về tính hòa tan và độc tính của nó. Hơn nữa, việc xác định các thành phần đồng dung môi có thể khác nhau: ví dụ, các chất hoạt động bề mặt không phân cực có độc tính thấp khác có thể được sử dụng thay cho POLYSORBATE 80™; kích thước phân đoạn của polyetylen glycol có thể khác nhau; các polyme tương hợp sinh học khác có thể thay thế polyetylen glycol, ví dụ, polyvinyl pyrolidon; và các loại đường hoặc polysacarit khác có thể thay thế cho dextroza.

Ngoài ra, các hệ thống phân phối khác cho các hợp chất dược phẩm kỵ nước có thể được sử dụng. Liposom và nhũ tương là những ví dụ nổi tiếng về chất dẫn thuốc hoặc chất mang phân phối thuốc kỵ nước. Một số dung môi hữu cơ nhất định như dimetylsulfoxit cũng có thể được sử dụng, mặc dù thường phải trả giá bằng độc tính cao hơn. Ngoài ra, các hợp chất có thể được phân phối bằng cách sử dụng hệ phóng thích kéo dài, chẳng hạn như chất nền bán thấm của polyme kỵ nước rắn có chứa tác nhân trị liệu này. Nhiều vật liệu phóng thích kéo dài khác nhau đã được thiết lập và được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Viên nang phóng thích kéo dài có thể, tùy thuộc vào bản chất hóa học của chúng, giải phóng các hợp chất trong vài tuần đến hơn 100 ngày. Tùy thuộc vào bản chất hóa học và tính ổn định sinh học của chất trị liệu, các chiến lược bổ sung để ổn định protein có thể được sử dụng.

Các tác nhân dự định được sử dụng nội bào có thể được dùng bằng cách sử dụng các kỹ thuật được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các tác nhân như vậy có thể được kết nang thành liposom. Tất cả các phân tử có trong dung dịch nước tại thời điểm hình thành liposom được kết hợp vào bên trong dung dịch nước. Các thành phần của liposom đều được bảo vệ khỏi môi trường vi mô bên ngoài và vì liposom dung hợp với màng tế bào nên được đưa vào tế bào chất một cách hiệu quả. Liposom có thể được phủ bởi một kháng thể đặc hiệu mô. Các liposom sẽ được nhắm đích và hấp thu một cách có chọn lọc bởi cơ quan mong muốn. Ngoài ra, các phân tử hữu cơ nhỏ kỵ nước có thể được sử dụng trực tiếp trong tế bào.

Các chất điều trị hoặc chẩn đoán bổ sung có thể được đưa vào chế phẩm dược. Ngoài ra hoặc cách khác, chế phẩm dược có thể được kết hợp với các chế phẩm khác có chứa các chất điều trị hoặc chẩn đoán khác.

Chế phẩm dược dùng ngoài đường tiêu hóa

Để điều chế chế phẩm dược dùng ngoài đường tiêu hóa thích hợp để sử dụng bằng cách tiêm (tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc tương tự), 0,1 mg đến 120 mg muối tan trong nước/bản thân vật liệu tan/phức hợp hòa tan của hợp chất theo phương án được ưu tiên được hòa tan trong nước vô trùng và sau đó trộn với 10 µL nước muối vô trùng 0,9%. Hỗn hợp này được kết hợp thành dạng đơn vị liều lượng thích hợp để sử dụng theo đường tiêm.

Chế phẩm dược tiêm được

Để điều chế dạng công thức tiêm được, 0,1 mg đến 100 mg hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (IIb) hoặc (IIc), trộn 2,0 mL dung dịch đệm natri axetat (0,4 M), HCl (1 N) hoặc NaOH (1 M) (lượng vừa đủ đến độ pH thích hợp), nước (chưng cất, vô trùng) (lượng vừa đủ đến 20 mL). Tất cả các thành phần trên, trừ nước, được kết hợp và khuấy và nếu cần, có thể gia nhiệt nhẹ nếu cần. Sau đó, thêm một lượng nước vừa đủ vào.

Chế phẩm dược dùng qua đường miệng

Để điều chế chế phẩm dược để phân phối qua đường miệng, 0,1 mg đến 120 mg hợp chất theo một phương án được trộn với 750 mg tinh bột. Hỗn hợp này được đưa vào một đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng, chẳng hạn như viên nang gelatin cứng, hoặc 0,1 mg đến 120 mg hợp chất được tạo hạt với dung dịch chất kết dính như dung dịch tinh bột cùng với chất pha loãng thích hợp như xenluloza vi tinh thể hoặc tương tự, tá dược rã như natri croscaramelloza, làm khô hỗn hợp thu được và thêm chất làm trơn và nén thành viên nén thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Chế phẩm dược dùng dưới lưỡi (viên thuốc hình thoi cứng)

Để điều chế chế phẩm dược dùng để phân phối trong miệng, chẳng hạn như viên thuốc hình thoi cứng, 0,1 mg đến 120 mg hợp chất theo phương án được ưu tiên được trộn với 420 mg đường bột/manitol/xylitol hoặc các loại đường như vậy cung cấp mức nhiệt âm của dung dịch cho hệ này, 1,6 mL xi-rô ngô nhẹ, 2,4 mL nước cất, và 0,42 mL dịch chiết bạc hà hoặc các hương liệu khác. Hỗn hợp được trộn và đổ vào khuôn để tạo thành viên thuốc hình thoi thích hợp cho việc sử dụng trong miệng.

Viên nén ngậm dưới lưỡi tan rã nhanh

Viên nén ngậm dưới lưỡi tan rã nhanh được điều chế bằng cách trộn 48,5% trọng lượng hợp chất theo phương án được ưu tiên, 20% trọng lượng xenluloza vi tinh thể (KG-802), 24,5% trọng lượng manitol hoặc dextroza biến tính hoặc dạng kết hợp giúp hòa tan viên nén trong miệng nhanh hơn, 5% trọng lượng hydroxypropyl xenluloza được thế thấp (50 μm) và 2% trọng lượng magie stearat. Viên nén được bào chế bằng cách nén trực tiếp (AAPS PharmSciTech. 2006; 7 (2):E41). Tổng trọng lượng của các viên nén được duy trì ở mức 150 mg. Dạng công thức này được điều chế bằng cách trộn lượng hợp chất theo phương án được ưu tiên với tổng lượng xenluloza vi tinh thể (MCC) và manitol/dextroza biến tính hoặc dạng kết hợp, và hai phần ba lượng xenluloza hydroxypropyl được thế thấp (L-HPC) bằng cách sử dụng máy trộn thủ công ba chiều (Inversina, Bioengineering AG, Thụy Sĩ) trong 4,5 phút. Tất cả magie stearat (MS) và một phần ba lượng L-HPC còn lại được thêm vào 30 giây trước khi kết thúc quá trình trộn.

Chế phẩm dược dùng để xông hít

Để bào chế chế phẩm dược để phân phối qua xông hít, 0,1 mg đến 100 mg hợp chất theo phương án được ưu tiên được trộn với 50 mg axit xitric khan và 100 mL dung dịch natri clorua 0,9%. Hỗn hợp này được đưa vào một dụng cụ phân phối xông hít, chẳng hạn như máy xông khí dung, thích hợp để sử dụng xông hít.

Chế phẩm dược dạng huyền phù dùng cho máy xông khí dung

Theo một phương án khác, hợp chất theo phương án được ưu tiên (0,1 mg đến 100 mg) được tạo huyền phù trong nước vô trùng (100 mL); Span 85 (1 g) được thêm vào tiếp sau đó là bổ sung dextroza (5,5 g) và axit ascorbic (10 mg) vào. Benzalkoni clorua (3 mL dung dịch nước tỷ lệ 1:750) được thêm vào và độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch đệm phosphat. Huyền phù này được đóng gói trong các máy xông khí dung vô trùng.

Chế phẩm dược dùng trong miếng dán thấm qua da

Để bào chế chế phẩm dược để phân phối qua da, 0,1 mg đến 100 mg hợp chất theo phương án được ưu tiên được nhúng vào, hoặc lắng trên miếng dán có một mặt dính duy nhất. Sau đó, miếng dán thu được được dán vào da thông qua mặt dính để sử dụng qua da.

Chế phẩm dược dạng gel để sử dụng khu trú

Để bào chế chế phẩm gel dược phẩm dùng khu trú, 0,1 mg đến 100 mg hợp chất theo phương án được ưu tiên được trộn với 1,75 g hydroxypropyl xenluloza, 10 mL propylen glycol, 10 mL isopropyl myristat và 100 mL rượu tinh khiết USP. Hỗn hợp gel

thu được sau đó được đưa vào các vật chứa, chẳng hạn như tuýp, phù hợp để sử dụng khu trú.

Dung dịch dùng cho mắt

Để bào chế chế phẩm dạng dung dịch dược phẩm dùng cho mắt, 0,1 mg đến 100 mg hợp chất theo phương án được ưu tiên được trộn với 0,9 g NaCl trong 100 mL nước tinh khiết và lọc bằng bộ lọc 0,2 micron. Dung dịch đẳng trương thu được sau đó được đưa vào các đơn vị phân phối thuốc dùng cho mắt, chẳng hạn như vật chứa dạng thuốc nhỏ mắt, thích hợp cho để sử dụng cho mắt.

Dung dịch dạng thuốc xịt mũi

Để bào chế dung dịch dược phẩm dạng thuốc xịt mũi, 0,1 mg đến 100 mg hợp chất theo phương án được ưu tiên được trộn với 30 mL dung dịch đệm phosphat 0,05M (pH 4,4). Dung dịch được đặt trong bình xịt mũi được thiết kế để phân phối 100 µl thuốc xịt cho mỗi ứng dụng.

Phương pháp điều trị/sử dụng

Các khía cạnh được bộc lộ trong đây đề cập đến bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó), hoặc chế phẩm dược mà bao gồm một hoặc nhiều các hợp chất như được mô tả trong đây (như một hoặc nhiều các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó).

Như được bộc lộ ở nơi nào khác trong bản mô tả này, một số phương án liên quan đến việc điều trị bệnh hoặc tình trạng, chẳng hạn như ung thư, thông qua việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Đối tượng cần tiếp nhận hợp chất hoặc chế phẩm như được bộc lộ ở đây để cải thiện sức khỏe của đối tượng không phải lúc nào cũng cần được xác định trước khi nhận điều trị đầu tiên với hợp chất hoặc chế phẩm này. Ví dụ, một đối tượng có thể được xác định trước rằng họ sẽ phát triển một căn bệnh hoặc tình trạng, chẳng hạn như ung thư, trước khi có dấu hiệu bất kỳ của bệnh hoặc tình trạng đó. Ngoài ra, đối tượng có thể được điều trị dự phòng nếu họ có nguy cơ hoặc không phát triển bệnh hoặc tình trạng, chẳng hạn như ung thư, (ví dụ: khi bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng khác liên quan đến ung thư). Do đó, theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm có thể được dùng cho đối tượng sau khi đối tượng nhận được chẩn đoán ở giai đoạn đầu. Theo một số phương án, không phải mọi đối tượng đều là ứng

cử viên cho việc sử dụng như vậy và việc xác định đối tượng điều trị có thể được mong muốn. Cần hiểu rằng việc lựa chọn bệnh nhân phụ thuộc vào một số yếu tố trong kỹ năng của bác sĩ thông thường. Do đó, một số phương án bộc lộ ở đây còn bao gồm việc xác định đối tượng là đối tượng sẽ được hưởng lợi từ việc sử dụng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất hoặc chế phẩm để tăng tuổi thọ, tăng thời gian sống hoặc tăng tuổi thọ.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị, phòng hoặc phòng ngừa bệnh ung thư có thể bao gồm bước cho đối tượng có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó), hoặc chế phẩm dược mà bao gồm hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Theo một số phương án, bệnh ung thư này có thể được chọn từ ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư não hoặc ung thư biểu mô vỏ thượng thận tăng sinh (ach-enocortical carcinoma). Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư vú. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư buồng trứng. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư tụy. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư dạ dày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư tuyến tiền liệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư thận. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư đại trực tràng. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là bệnh bạch cầu dạng tủy. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là u nguyên bào đệm. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là u lympho dạng nang. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là bệnh bạch cầu cấp tính tiền tế bào B. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho bào B. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là u trung biểu mô. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là ung thư dòng tế bào nhỏ.

Một số phương án đề cập đến phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào có đột biến RAS, bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Theo một số phương án, bệnh ung thư này có

liên quan đến đột biến RAS. Một số phương án đề cập đến phương pháp gây ra sự chết theo chương trình ở tế bào có đột biến RAS, bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Một số phương án đề cập đến phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào có đột biến KRAS, bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến đột biến KRAS. Một số phương án đề cập đến phương pháp gây ra sự chết theo chương trình ở tế bào có đột biến KRAS, bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I), (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Một số phương án đề cập đến phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào có đột biến NRAS, bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Theo một số phương án, bệnh ung thư này có liên quan đến đột biến NRAS. Một số phương án đề cập đến phương pháp gây ra sự chết theo chương trình ở tế bào có đột biến RAS, bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Theo một số phương án, đột biến KRAS tại các codon 12, 13, 59, 61 và/hoặc 146. Theo một số phương án, dạng đột biến của protein KRAS có một hoặc nhiều đột biến thế axit amin được chọn từ nhóm gồm có G12C, G12S, G12R, G12F, G12L, G12N, G12A, G12D, G12V, G13C, G13S, G13D, G13V, G13P, S17G, P34S, A59E, A59G, A59T, Q61K, Q61L, Q61R, và Q61H. Theo một số phương án, dạng đột biến của protein KRAS có một hoặc nhiều đột biến thế axit amin được chọn từ nhóm gồm có G12C, G12R, G12S, G12A, G12D, G12V, G13C, G13R, G13S, G13A, G13D, G13V, A59E, A59G, A59T, Q61K, Q61L, Q61R, Q61H, K117N, K117R, K117E, A146P, A146T và A146V.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza MEK. Theo các phương án khác, bệnh ung thư này là kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza RAF. Theo các phương án khác nữa, sự kháng này là khả năng đề kháng mắc phải. Theo các phương án khác, sự kháng này là khả năng đề kháng nguyên phát. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, bệnh ung thư này là kháng lại chất chống ung thư.

Theo một số khía cạnh sáng chế đề xuất trong bản mô tả này các hợp chất hoặc chế phẩm dược và phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của chất ức chế protein kinaza RAF/MEK kép. Theo một số phương án, việc sử dụng chất ức chế

protein kinaza RAF/MEK kép mang lại sự tăng diện tích dưới đường cong nồng độ huyết thanh theo thời gian (AUC) của chất ức chế protein kinaza RAF/MEK kép. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza RAF. Theo các phương án khác, bệnh ung thư này là kháng lại chất ức chế protein kinaza RAF và chất ức chế protein kinaza RAF bao gồm chất ức chế A-RAF, chất ức chế B-RAF, hoặc chất ức chế C-RAF. Theo các phương án khác, bệnh ung thư này là kháng lại chất ức chế protein kinaza RAF, và chất ức chế protein kinaza RAF bao gồm chất ức chế B-RAF.

Theo một số phương án, bệnh ung thư kháng điều trị này là ung thư tụy, u hắc sắc tố, ruột kết, phổi hoặc dạ dày. Theo các phương án khác, bệnh ung thư kháng điều trị này là tụy. Theo các phương án bổ sung, bệnh ung thư kháng điều trị này là dạ dày. Theo các phương án thay thế, sáng chế đề xuất các dạng kết hợp dược phẩm và phương pháp làm nhạy cảm trở lại tế bào ung thư với việc điều trị cho bệnh nhân mắc hoặc nghi ngờ mắc bệnh ung thư kháng lại chất chống ung thư, bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân lượng hiệu quả trị liệu của chất ức chế MEK/RAF kép như được bộc lộ trong đây.

Một số phương án được bộc lộ trong đây đề cập đến phương pháp điều trị cho động vật có vú có bệnh có thể bao gồm bước cho đối tượng có nhu cầu sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó), hoặc chế phẩm dược mà bao gồm hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Một số phương án khác được bộc lộ trong đây đề cập đến phương pháp điều trị cho đối tượng bị suy mòn do ung thư có thể bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó), hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các chất nêu trên), hoặc chế phẩm dược mà bao gồm hợp chất được mô tả trong đây như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó).

Một số phương án được mô tả trong đây đề cập đến bằng cách sử dụng một hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó), trong sản xuất dược phẩm để cải thiện và/hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc các tình trạng của bệnh ung thư, như chứng suy mòn do ung thư, có thể bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một

hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Một số phương án khác nữa được mô tả trong đây đề cập đến một hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó) có thể được sử dụng để cải thiện và/hoặc điều trị bệnh ung thư hoặc các tình trạng của bệnh ung thư, như chứng suy mòn do ung thư, bằng cách dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Một số phương án được bộc lộ trong đây đề cập đến phương pháp cải thiện và/hoặc điều trị bệnh ung thư mà có thể bao gồm bước cho tế bào ung thư tiếp xúc với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó), hoặc chế phẩm dược mà bao gồm một hoặc nhiều các hợp chất được mô tả trong đây (như hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể đóng vai trò là chất ức chế MEK. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể đóng vai trò là chất ức chế ERK. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể đóng vai trò là chất ức chế mitoSTAT3. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể làm giảm chứng suy mòn do viêm và mất mô cơ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng ở liều đơn, mỗi ngày một lần. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng theo nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng mỗi ngày một lần. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng mỗi ngày hai lần. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng mỗi ngày ba lần. Theo một

số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng mỗi ngày bốn lần.

Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể ức chế sự phát triển tế bào bất thường. Theo một số phương án, sự phát triển tế bào bất thường xảy ra ở động vật có vú. Phương pháp ức chế sự phát triển tế bào bất thường có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó sự phát triển tế bào bất thường được ức chế. Phương pháp ức chế sự phát triển tế bào bất thường ở động vật có vú có thể bao gồm bước dùng cho động vật có vú này hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó lượng hợp chất này là hiệu quả trong ức chế sự phát triển tế bào bất thường ở động vật có vú.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm suy yếu, ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt tế bào ung thư bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, hiệu quả để làm suy yếu, ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt tế bào này. Theo một số phương án, tế bào ung thư này bao gồm tế bào ung thư não, vú, phổi, buồng trứng, tụy, dạ dày, tuyến tiền liệt, thận, hoặc đại trực tràng.

Theo một số phương án, tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo một số phương án, 1% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 2% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 3% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 4% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 5% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 10% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 20% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 25% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 30% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 40% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 50% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 60% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 70% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 75% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ

sung, 80% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 90% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 100% tế bào ung thư này được làm suy yếu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, về cơ bản tất cả các tế bào ung thư này được làm suy yếu.

Theo một số phương án, tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 1% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 2% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 3% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 4% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 5% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 1,0% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 20% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 25% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 30% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 40% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 50% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 60% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 70% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 75% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 80% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 90% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, 100% tế bào ung thư này bị tiêu diệt. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, về cơ bản tất cả các tế bào ung thư này bị tiêu diệt.

Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 1%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 2%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 3%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 4%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 5%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 10%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 20%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 25%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư

này được ức chế khoảng 30%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 40%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 50%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 60%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 70%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 75%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 80%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 90%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, sự phát triển của tế bào ung thư này được ức chế khoảng 100%.

Theo một số phương án, kích thước khối u được làm giảm bằng cách sử dụng lượng hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 1%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 2%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 3%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 4%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 5%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 10%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 20%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 25%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 30%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 40%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 50%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 60%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 70%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 75%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 80%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 85%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 90%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, kích thước khối u được làm giảm ít nhất 95%. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, khối u được loại bỏ. Theo một số phương án, kích thước khối u không tăng.

Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 1 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 2 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 3 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 4 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 5 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 10 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 20 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 25 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 30 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 40 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 50 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 60 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 70 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 75 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 75 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 80 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 90 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được làm giảm ít nhất 95 %. Theo một số phương án, sự tăng sinh khối u được ngăn ngừa.

Phương pháp sử dụng

Hợp chất hoặc các chế phẩm dược có thể được sử dụng cho bệnh nhân theo cách thích hợp bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về các phương pháp sử dụng bao gồm, trong số các phương pháp khác, (a) sử dụng thông qua đường miệng, việc sử dụng mà bao gồm sử dụng ở dạng viên nang, viên nén, hạt, dạng xịt, xi-rô, hoặc các dạng khác; (b) sử dụng không thông qua đường miệng như trực tràng, âm đạo, trong niệu đạo, trong mắt, trong mũi hoặc trong tai, bao gồm bước cho sử dụng dưới dạng hỗn dịch nước, chế phẩm dạng dầu hoặc các dạng tương tự hoặc dưới dạng nhỏ giọt, xịt, thuốc đạn, dầu cao, thuốc mỡ hoặc các dạng tương tự; (c) sử dụng qua đường tiêm, tiêm dưới da, trong phúc mạc, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, trong ổ mắt, trong nang, trong cột sống, trong xương ức, hoặc các dạng tương tự, bao gồm cả phân phối qua bơm truyền dịch; (d) sử dụng tại chỗ như tiêm trực tiếp vào vùng thận hoặc tim, ví dụ, bằng cách cấy ghép giải phóng chậm; cũng như (e) sử dụng khu trú; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cho là thích hợp để đưa hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với mô sống.

Các chế phẩm dược thích hợp để sử dụng bao gồm các chế phẩm trong đó các thành phần hoạt tính được chứa với một lượng có hiệu quả để đạt được mục đích dự kiến của nó. Lượng hiệu quả trị liệu của các hợp chất được bộc lộ ở đây được yêu cầu theo liều sẽ phụ thuộc vào đường sử dụng, loại động vật, kể cả người, đang được điều trị và các đặc điểm thể chất của động vật cụ thể đang được xem xét. Liều này có thể được điều chỉnh để đạt được hiệu quả mong muốn, nhưng sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như cân nặng, chế độ ăn uống, dùng thuốc đồng thời và các yếu tố khác mà người có hiểu biết trung bình trong trong lĩnh vực y tế sẽ nhận ra. Cụ thể hơn, lượng hiệu quả trị liệu có nghĩa là một lượng hợp chất có hiệu quả để ngăn ngừa, làm giảm bớt hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh hoặc kéo dài thời gian sống sót của đối tượng đang điều trị. Việc xác định lượng hiệu quả trị liệu nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, đặc biệt là xem xét các mô tả chi tiết được cung cấp ở đây.

Như sẽ dễ dàng nhận thấy đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, liều lượng *in vivo* hữu ích được sử dụng và phương thức sử dụng cụ thể sẽ khác nhau tùy thuộc vào độ tuổi, trọng lượng và loài động vật có vú được điều trị, các hợp chất cụ thể được sử dụng và việc sử dụng cụ thể để các hợp chất này được dùng. Việc xác định các mức liều lượng hiệu quả, mà là các mức liều lượng cần thiết để đạt được kết quả mong muốn, có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các phương pháp dược lý thông thường. Thông thường, các ứng dụng lâm sàng trên người của các sản phẩm được bắt đầu ở mức liều lượng thấp hơn, với mức liều lượng được tăng lên cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn. Ngoài ra, các nghiên cứu *in vitro* có thể chấp nhận được có thể được sử dụng để thiết lập liều hiệu quả và đường sử dụng của các chế phẩm được xác định theo các phương pháp theo sáng chế bằng cách sử dụng các phương pháp dược lý đã thiết lập.

Trong các nghiên cứu trên động vật không phải là người, các ứng dụng của các sản phẩm tiềm năng được bắt đầu ở mức liều lượng cao hơn, với liều lượng được giảm xuống cho đến khi không còn đạt được hiệu quả mong muốn hoặc các tác dụng phụ bất lợi biến mất. Liều lượng có thể dao động rộng, tùy thuộc vào tác dụng mong muốn và chỉ định điều trị. Thông thường, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 10 microgam/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt nhất là từ khoảng 100 microgam/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Ngoài ra, liều lượng có thể được dựa vào và tính toán dựa trên diện tích bề mặt của bệnh nhân, như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu.

Dạng công thức, đường dùng và liều lượng chính xác đối với các chế phẩm dược theo sáng chế có thể được lựa chọn bởi từng bác sĩ tùy theo tình trạng của bệnh nhân. (Xem ví dụ, Fingl và đồng tác giả, 1975, trong "The Pharmacological Basis of Therapeutics", được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ, đặc biệt tham chiếu đến Chương 1, trang 1). Thông thường, khoảng liều của chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể của bệnh nhân. Liều lượng có thể là một liều duy nhất hoặc một loạt hai hoặc nhiều hơn trong một hoặc nhiều ngày, tùy theo nhu cầu của bệnh nhân. Trong các trường hợp mà liều lượng cho con người đối với các hợp chất đã được thiết lập cho ít nhất một số điều kiện, thì sáng chế sẽ sử dụng các liều lượng tương tự đó, hoặc liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 500%, tốt hơn là từ khoảng 25% đến 250% so với liều lượng cho người đã thiết lập. Trong trường hợp không có liều lượng cho người được thiết lập, như sẽ xảy ra đối với các hợp chất dược phẩm mới được phát hiện, liều lượng phù hợp cho người có thể được suy ra từ các giá trị ED_{50} hoặc ID_{50}, hoặc các giá trị thích hợp khác có được từ các nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, được định tính bởi các nghiên cứu độc tính và các nghiên cứu về hiệu quả trên động vật.

Cần lưu ý rằng bác sĩ chăm sóc sẽ biết bằng cách nào và khi nào nên chấm dứt, ngắt quãng hoặc điều chỉnh việc dùng thuốc do độc tính hoặc rối loạn chức năng cơ quan. Ngược lại, bác sĩ chăm sóc cũng sẽ biết điều chỉnh điều trị lên mức cao hơn nếu đáp ứng lâm sàng không đầy đủ (loại trừ độc tính). Mức độ của liều dùng trong điều trị rối loạn quan tâm sẽ thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị và đường dùng thuốc. Ví dụ, mức độ nghiêm trọng của tình trạng này có thể được đánh giá một phần bằng các phương pháp đánh giá tiên lượng tiêu chuẩn. Hơn nữa, liều và có lẽ tần suất liều, cũng sẽ thay đổi theo tuổi, trọng lượng cơ thể và đáp ứng của từng bệnh nhân. Một chương trình tương đương với chương trình được thảo luận ở trên có thể được sử dụng trong thú y.

Mặc dù liều lượng chính xác sẽ được xác định trên cơ sở từng loại thuốc, trong hầu hết các trường hợp, một số khái quát về liều lượng có thể được thực hiện. Phác đồ liều lượng hàng ngày cho bệnh nhân là người trưởng thành có thể là, ví dụ, liều qua đường miệng từ 0,1 mg đến 2000 mg cho mỗi thành phần hoạt tính, tốt hơn là từ 1 mg đến 500 mg, ví dụ, 5 đến 200 mg. Theo các phương án khác, liều dùng trong tĩnh mạch, dưới da hoặc trong cơ của mỗi thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 100 mg, tốt hơn là từ 0,1 mg đến 60 mg, ví dụ 1 đến 40 mg được sử dụng. Trong trường hợp sử dụng muối dược dụng, liều lượng có thể được tính theo bazơ tự do. Theo một số phương án, chế

phẩm được sử dụng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày. Ngoài ra, các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục, tốt nhất là với liều lượng của mỗi thành phần hoạt tính lên tới 1000 mg mỗi ngày. Như sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong một số tình huống nhất định, có thể cần sử dụng các hợp chất được bộc lộ ở đây với lượng vượt quá, hoặc thậm chí vượt xa khoảng liều lượng ưu tiên nêu trên để điều trị hiệu quả và tích cực các bệnh hoặc tình trạng lây nhiễm xâm lấn cụ thể. Theo một số phương án, hợp chất sẽ được sử dụng trong một khoảng thời gian điều trị liên tục, ví dụ trong một tuần trở lên, hoặc trong nhiều tháng hoặc nhiều năm.

Theo các phương án khác hoặc bổ sung lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng ở khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng khoảng từ 0,5 đến khoảng 50 mg/kg/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,001 đến khoảng 7 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,002 đến khoảng 6 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,005 đến khoảng 5 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,01 đến khoảng 5 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,02 đến khoảng 5 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,05 đến khoảng 2,5 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, lượng hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1 g/ngày. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, các mức liều lượng dưới giới hạn thấp hơn của khoảng nói trên có thể thích hợp hơn.

Lượng liều lượng và khoảng thời gian có thể được điều chỉnh riêng lẻ để cung cấp nồng độ gốc có hoạt tính trong huyết tương đủ để duy trì tác dụng điều biến hoặc nồng độ hiệu quả tối thiểu (MEC). MEC sẽ khác nhau đối với từng hợp chất nhưng có thể được đánh giá từ dữ liệu in vitro. Liều lượng cần thiết để đạt được MEC sẽ phụ thuộc vào đặc điểm cá nhân và đường dùng. Tuy nhiên, xét nghiệm HPLC hoặc xét nghiệm sinh học có thể được sử dụng để xác định nồng độ trong huyết tương.

Khoảng cách liều lượng cũng có thể được xác định bằng cách sử dụng giá trị MEC. Chế phẩm nên được sử dụng theo phác đồ duy trì nồng độ trong huyết tương trên giá trị MEC này trong 10-90% thời gian, tốt hơn là từ 30-90% và tốt nhất là từ 50-90%.

Trong trường hợp sử dụng tại chỗ hoặc hấp thu có chọn lọc, nồng độ tại chỗ hiệu quả của dược chất có thể không liên quan đến nồng độ trong huyết tương.

Lượng chế phẩm được sử dụng có thể phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, vào cân nặng của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của cơn đau, cách sử dụng và nhận định của bác sĩ kê đơn.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được đánh giá về hiệu quả và độc tính bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Ví dụ, độc tính của một hợp chất cụ thể hoặc của một tập hợp con của các hợp chất, có chung các gốc hóa học nhất định, có thể được thiết lập bằng cách xác định độc tính *in vitro* đối với dòng tế bào, chẳng hạn như dòng tế bào của động vật có vú, và tốt nhất là con người. Kết quả của những nghiên cứu như vậy thường là dự đoán về độc tính ở động vật, chẳng hạn như động vật có vú, hay cụ thể hơn là ở người. Ngoài ra, độc tính của các hợp chất cụ thể trong mô hình động vật, chẳng hạn như chuột nhắt, chuột cống, thỏ hoặc khỉ, có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết. Hiệu quả của một hợp chất cụ thể có thể được thiết lập bằng cách sử dụng một số phương pháp đã được công nhận, chẳng hạn như phương pháp *in vitro*, mô hình động vật hoặc thử nghiệm lâm sàng trên người. Các mô hình *in vitro* được công nhận tồn tại cho hầu hết mọi loại tình trạng bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở ung thư, bệnh tim mạch và các rối loạn chức năng miễn dịch khác nhau. Tương tự, các mô hình động vật được chấp nhận có thể được sử dụng để thiết lập hiệu quả của hóa chất để điều trị các tình trạng đó. Khi lựa chọn một mô hình để xác định hiệu quả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể được hướng dẫn bởi tình trạng kỹ thuật để chọn một mô hình, liều và đường dùng và phác đồ thích hợp. Tất nhiên, các thử nghiệm lâm sàng trên người cũng có thể được sử dụng để xác định hiệu quả của một hợp chất ở người.

Các chế phẩm, nếu muốn, có thể có mặt ở dạng bao gói hoặc thiết bị phân phối có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều lượng đơn vị có chứa thành phần hoạt tính. Ví dụ, dạng bao gói có thể bao gồm lá kim loại hoặc lá nhựa, chẳng hạn như gói dạng vỉ. Dạng bao gói hoặc thiết bị phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng. Dạng bao gói hoặc thiết bị phân phối cũng có thể được đính kèm với một thông báo đi kèm với vật chứa theo hình thức do cơ quan chính phủ quy định về sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm, thông báo này phản ánh sự chấp thuận của cơ quan này về dạng thuốc để sử dụng dành cho người hoặc thú y. Ví dụ, thông báo như vậy có thể là nhãn được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt cho các loại thuốc kê đơn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng sản phẩm đã được phê duyệt. Các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được bào chế trong chất mang dược phẩm tương thích cũng có thể được bào chế, đặt trong vật chứa thích hợp và được dán nhãn để điều trị tình trạng được chỉ định.

Việc sử dụng và Các chế phẩm dược

Các hợp chất này được sử dụng ở liều lượng hiệu quả trị liệu. Mặc dù các mức liều lượng của con người vẫn chưa được xác định cụ thể đối với các hợp chất được mô tả trong đây, nói chung liều hàng ngày có thể là từ khoảng 0,25 mg/kg đến khoảng 120 mg/kg hoặc hơn trọng lượng cơ thể, từ khoảng 0,5 mg/kg hoặc ít hơn đến khoảng 70 mg/kg, từ khoảng 1,0 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg trọng lượng cơ thể, hoặc từ khoảng 1,5 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Do đó, để sử dụng cho người 70 kg, khoảng liều lượng sẽ là từ khoảng 17 mg một ngày đến khoảng 8000 mg một ngày, từ khoảng 35 mg một ngày hoặc ít hơn đến khoảng 7000 mg một ngày hoặc hơn, từ khoảng 70 mg một ngày đến khoảng 6000 mg một ngày, từ khoảng 100 mg một ngày đến khoảng 5000 mg một ngày, hoặc từ khoảng 200 mg đến khoảng 3000 mg một ngày. Tất nhiên, lượng hợp chất có hoạt tính được sử dụng sẽ phụ thuộc vào đối tượng và tình trạng bệnh đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của cơn đau, cách thức và lịch trình sử dụng và nhận định của bác sĩ kê đơn.

Việc sử dụng các hợp chất được bộc lộ ở đây hoặc các muối dược dụng của chúng có thể thông qua phương thức sử dụng bất kỳ được chấp nhận đối với các tác nhân đáp ứng cách sử dụng tương tự, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, theo đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mũi, khu trú, qua da, trong phúc mạc, trong cơ, trong phổi, âm đạo, trực tràng hoặc trong mắt. Sử dụng theo đường miệng và ngoài đường tiêu hóa là thông thường trong việc điều trị các chỉ định là đối tượng của các phương án được ưu tiên.

Các hợp chất này hiệu quả như được mô tả trên đây có thể được bào chế thành các chế phẩm dược để sử dụng trong điều trị các tình trạng này. Các kỹ thuật bào chế dược phẩm chuẩn được sử dụng, như các kỹ thuật được bộc lộ trong tài liệu Remington's The Science and Practice of Pharmacy, tái bản lần thứ 21, Lippincott Williams & Wilkins (2005), được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn. Do đó, một số phương án bao gồm các chế phẩm dược bao gồm: (a) độ an toàn và lượng hiệu quả trị liệu của hợp chất được mô tả trong đây (bao gồm đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, chất đa hình, và solvat của nó), hoặc muối dược dụng của chúng; và (b) chất mang, chất pha loãng, tá dược dược dụng hoặc dạng kết hợp của chúng.

Ngoài hợp chất hữu ích được chọn như được mô tả ở trên, còn có các phương án bao gồm chế phẩm có chứa chất mang dược dụng. Thuật ngữ "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu và các chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và tác nhân như vậy cho các chất có hoạt tính dược đã được biết đến nhiều trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trong chừng mực vì môi trường hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng nó trong các chế phẩm điều trị sẽ được dự tính. Ngoài ra, các chất phụ trợ khác nhau như thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được bao gồm. Các cân nhắc về việc đưa các thành phần khác nhau vào chế phẩm dược được mô tả, ví dụ, trong Gilman và đồng tác giả (Eds.) (1990); Goodman và Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, tái bản lần thứ 8, Pergamon Press, được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Một số ví dụ về các chất, có thể đóng vai trò là chất mang dược dụng hoặc thành phần của chúng, là đường, chẳng hạn như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột, chẳng hạn như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó, chẳng hạn như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, và metyl xenluloza; tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột talc; chất làm trơn dạng rắn, như axit stearic và magie stearat; canxi sulfat; dầu thực vật, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu cây cacao; polyol như propylen glycol, glyxerin, sorbitol, manitol, và polyetylen glycol; axit alginic; chất nhũ hóa, như TWEENS; chất làm ẩm, như natri lauryl sulfat; chất tạo màu; chất tạo hương vị; chất tạo viên nén, chất ổn định; chất chống oxy hóa; chất bảo quản; nước không chứa pyrogen; nước muối đẳng trương; và dung dịch đệm phosphat.

Việc lựa chọn chất mang dược dụng để được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế về cơ bản được xác định theo cách sử dụng hợp chất.

Các chế phẩm được mô tả ở đây tốt hơn là được cung cấp ở dạng liều lượng đơn vị. Như được sử dụng ở đây, "dạng liều lượng đơn vị" là chế phẩm có chứa một lượng hợp chất thích hợp để sử dụng cho đối tượng là động vật, tốt nhất là động vật có vú, với một liều duy nhất, theo thực hành tốt về y tế. Tuy nhiên, việc bào chế dạng liều đơn hoặc đơn vị không có nghĩa là dạng liều này được sử dụng một lần mỗi ngày hoặc một lần cho mỗi đợt điều trị. Các dạng liều như vậy được dự tính là dùng một lần, hai lần, ba lần hoặc nhiều hơn mỗi ngày và có thể được dùng dưới dạng dịch truyền trong một khoảng thời gian (ví dụ, từ khoảng 30 phút đến khoảng 2-6 giờ), hoặc được sử dụng dưới dạng truyền liên tục, và có thể được dùng nhiều hơn một lần trong một quá trình trị liệu, mặc dù không loại trừ cụ thể một lần sử dụng duy nhất. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng dạng công thức không dự tính cụ thể, toàn bộ quá trình trị liệu và những quyết định như vậy được dành cho những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều trị hơn là dạng công thức.

Các chế phẩm hữu ích như được mô tả ở trên có thể ở dạng bất kỳ trong số nhiều dạng thích hợp cho nhiều đường dùng khác nhau, ví dụ, dùng theo đường miệng, mũi, trực tràng, khu trú (bao gồm cả qua da), mắt, trong não, nội sọ, nội tủy mạc, trong động mạch, tĩnh mạch, trong cơ, hoặc các đường dùng ngoài đường tiêu hóa khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ đánh giá cao rằng các chế phẩm dùng theo đương miệng và mũi bao gồm các chế phẩm được sử dụng bằng cách xông hít và được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp có sẵn. Tùy thuộc vào đường dùng cụ thể mong muốn, có thể sử dụng nhiều chất mang dược dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Chất mang dược dụng bao gồm, ví dụ, chất độn rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, chất gây hòa tan, chất hoạt động bề mặt và chất bao nang. Các vật liệu có hoạt tính dược tùy chọn có thể được bao gồm, mà về cơ bản không can thiệp vào hoạt tính ức chế của hợp chất này. Lượng chất mang được sử dụng cùng với hợp chất này là đủ để cung cấp một lượng vật liệu thực tế để sử dụng trên một liều đơn vị của hợp chất này. Các kỹ thuật và chế phẩm để tạo ra các dạng liều lượng hữu ích theo các phương pháp được mô tả ở đây được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau đây, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn: Modern Pharmaceutics, tái bản lần thứ 4, Chương 9 và 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002);

Lieberman *và đồng tác giả*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); và Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms tái bản lần thứ 8 (2004).

Có thể sử dụng nhiều dạng liều lượng theo đường miệng khác nhau, bao gồm cả dạng rắn như viên nén, viên nang, hạt và bột dạng khối. Viên nén có thể được nén, tán thành bột, phủ để tan trong ruột, phủ đường, bao phim hoặc nén nhiều lần, có chứa chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng, chất làm rã thuốc, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất tạo dòng và chất làm tan chảy thích hợp. Dạng liều lượng lỏng dùng theo đường miệng bao gồm dung dịch nước, nhũ tương, hỗn dịch, dung dịch và/hoặc hỗn dịch được hoàn nguyên từ hạt không sủi bọt và các chế phẩm sủi bọt được hoàn nguyên từ hạt sủi bọt, có chứa dung môi, chất bảo quản, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất pha loãng, chất tạo ngọt, chất làm tan chảy, chất tạo màu và chất tạo hương vị thích hợp.

Chất mang dược dụng thích hợp để bào chế các dạng liều đơn vị để dùng qua đường miệng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Viên nén thường bao gồm các chất phụ trợ tương thích dược thông thường như là chất pha loãng trơ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, manitol, lactoza và xenluloza; chất kết dính như tinh bột, gelatin và sucroza; chất phân hủy như tinh bột, axit alginic và croscarmeloza; chất làm trơn như magie stearat, axit stearic và bột talc. Tá dược trượt như silic dioxit có thể được sử dụng để cải thiện đặc tính chảy của hỗn hợp bột. Các chất tạo màu, chẳng hạn như thuốc nhuộm FD&C, có thể được thêm vào để tạo hình dạng bên ngoài. Chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, chẳng hạn như aspartame, sacarin, tinh dầu bạc hà, hương vị bạc hà và trái cây, là những chất phụ trợ hữu ích cho viên nén nhai. Viên nang thường bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng rắn được mô tả ở trên. Việc lựa chọn các thành phần chất mang phụ thuộc vào các cân nhắc phụ như hương vị, giá thành và độ ổn định bảo quản, những yếu tố này không quan trọng và có thể dễ dang được thực hiện bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm dùng cho đường miệng cũng bao gồm dung dịch lỏng, nhũ tương, hỗn dịch và các loại tương tự. Các chất mang dược dụng thích hợp để điều chế các chế phẩm như vậy đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các thành phần điển hình của chất mang cho xi-rô, cồn ngọt, nhũ tương và hỗn dịch bao gồm etanol, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, sucroza lỏng, sorbitol và nước. Đối với hỗn dịch, các chất tạo huyền phù điển hình bao gồm metyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, AVICEL RC-591, tragacan và natri alginat; chất làm ẩm điển hình bao gồm lecithin và polysorbat 80; và các

chất bảo quản điển hình bao gồm metyl paraben và natri benzoat. Chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng cũng có thể chứa một hoặc nhiều thành phần như chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo màu được mô tả ở trên.

Các chế phẩm như vậy cũng có thể được phủ bằng các phương pháp thông thường, thường là bằng các lớp phủ phụ thuộc vào độ pH hoặc thời gian, sao cho hợp chất theo sáng chế được giải phóng trong đường dạ dày ruột ở vùng lân cận của ứng dụng khu trú mong muốn, hoặc vào các thời điểm khác nhau để kéo dài hoạt động mong muốn. Các dạng liều lượng như vậy thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều chất trong số xenluloza axetat phtalat, polyvinylaxetat phtalat, hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat, etyl xenluloza, lớp phủ Eudragit, sáp và senlac.

Các chế phẩm được mô tả trong đây có thể tùy chọn bao gồm các hoạt tính dược khác.

Các chế phẩm khác hữu ích để đạt được sự phân phối toàn thân của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng liều lượng dùng dưới lưỡi, trong miệng và mũi. Các chế phẩm như vậy thường bao gồm một hoặc nhiều chất độn hòa tan như sucroza, sorbitol và manitol; và các chất kết dính như keo acacia, xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza và hydroxypropyl metyl xenluloza. Tá dược trượt, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất chống oxy hóa và chất tạo hương vị được bộc lộ ở trên cũng có thể được bao gồm.

Chế phẩm dạng lỏng, được bào chế để sử dụng khu trú cho mắt, được bào chế để có thể dùng khu trú cho mắt. Sự thoải mái nên được tối đa hóa càng nhiều càng tốt, mặc dù đôi khi các cân nhắc về việc bào chế (ví dụ: độ ổn định của thuốc) có thể đòi hỏi ít hơn sự thoải mái tối ưu. Trong trường hợp không thể đạt được sự thoải mái tối đa, chất lỏng phải được bào chế sao cho chất lỏng có thể chấp nhận được đối với bệnh nhân để sử dụng khu trú cho mắt. Ngoài ra, chất lỏng có thể chấp nhận được về mặt nhãn khoa phải được đóng gói để sử dụng một lần duy nhất hoặc chứa chất bảo quản để tránh nhiễm bẩn qua nhiều lần sử dụng.

Đối với ứng dụng nhãn khoa, các dung dịch hoặc dược phẩm thường được điều chế bằng cách sử dụng dung dịch muối sinh lý làm chất dẫn thuốc chính. Các dung dịch cho mắt tốt nhất nên được duy trì ở độ pH thích hợp với hệ thống đệm thích hợp. Các dạng công thức cũng có thể chứa các chất bảo quản, chất ổn định và chất hoạt động bề mặt thông thường, dược dụng.

Chất bảo quản có thể được sử dụng trong các chế phẩm dược được bộc lộ trong đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzalkoni clorua, PHMB, clobutanol, thimerosal, phenylmercuric, axetat và phenylmercuric nitrat. Chất hoạt động bề mặt hữu ích là, ví dụ, Tween 80. Cũng như vậy, các chất dẫn thuốc hữu ích khác nhau có thể được sử dụng trong dạng bào chế dùng cho mắt được bộc lộ trong đây. Các chất dẫn thuốc này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rượu polyvinyl, povidon, hydroxypropyl metyl xenluloza, poloxame, carboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza và nước tinh khiết.

Chất điều chỉnh độ trương lực có thể được thêm vào khi cần thiết hoặc thuận tiện. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối, đặc biệt là natri clorua, kali clorua, manitol và glyxerin, hoặc chất điều chỉnh độ trương phù hợp bất kỳ khác được chấp nhận về mặt nhãn khoa.

Các chất đệm và phương tiện khác nhau để điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng miễn là chế phẩm thu được có thể chấp nhận được về mặt nhãn khoa. Đối với nhiều chế phẩm, độ pH sẽ nằm trong khoảng từ 4 đến 9. Theo đó, dung dịch đệm bao gồm dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm phosphat và dung dịch đệm borat. Axit hoặc bazơ có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH của các dạng công thức này khi cần thiết.

Theo cùng một cách thức, chất chống oxy hóa được chấp nhận về mặt nhãn khoa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri metabisulfit, natri thiosulfat, axetylxystein, hydroxyanisol được butyl hóa và hydroxytoluen được butyl hóa.

Các thành phần tá dược khác, có thể được bao gồm trong dạng bào chế dùng cho mắt, là chất tạo chelat. Chất tạo chelat hữu ích là edetat dinatri, mặc dù các chất tạo chelat khác cũng có thể được sử dụng tại chỗ hoặc kết hợp với nó.

Để sử dụng khu trú, kem, thuốc mỡ, gel, dung dịch hoặc hỗn dịch, v.v., có chứa hợp chất được bộc lộ ở đây được sử dụng. Các dạng công thức dùng khu trú thường có thể bao gồm chất mang dược phẩm, đồng dung môi, chất nhũ hóa, chất tăng cường độ thâm nhập, hệ thống chất bảo quản và chất làm mềm.

Để dùng trong tĩnh mạch, các hợp chất này và các chế phẩm được mô tả trong đây có thể được hòa tan hoặc phân tán trong chất pha loãng dược dụng, như dung dịch nước muối hoặc dextroza. Tá dược thích hợp có thể được bao gồm để đạt đến độ pH mong muốn, bao gồm nhưng không giới hạn ở NaOH, natri cacbonat, natri axetat, HCl, và axit xitric. Theo các phương án khác, độ pH của chế phẩm cuối nằm trong khoảng từ 2 đến 8, hoặc tốt

hơn là từ 4 đến 7. Tá dược chống oxy hóa có thể bao gồm natri bisulfit, axeton natri bisulfit, natri formaldehyt, sulfoxylat, thioure, và EDTA. Các ví dụ không giới hạn khác về tá dược thích hợp được tìm thấy trong chế phẩm dùng trong tĩnh mạch cuối có thể bao gồm natri hoặc kali phosphat, axit xitric, axit tartaric, gelatin, và carbohydrat như dextroza, manitol, và dextran. Tá dược được chấp nhận khác được mô tả trong tài liệu Powell, và đồng tác giả, Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, *52* 238-311 và Nema và đồng tác giả, Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, *65* 287-332, cả hai tài liệu này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn. Chất kháng vi sinh vật cũng có thể được đưa vào để thu dược dung dịch kiềm vi khuẩn hoặc diệt nấm, bao gồm nhưng không giới hạn ở phenylmercuric nitrat, thimerosal, benzethoni clorua, benzalkoni clorua, phenol, cresol, và clobutanol.

Các chế phẩm để dùng trong tĩnh mạch có thể được cung cấp cho người chăm sóc dưới dạng một chất rắn nữa được hoàn nguyên cùng với chất pha loãng thích hợp như nước vô trùng, nước muối hoặc dextroza trong nước ngay trước khi dùng. Theo các phương án khác, chế phẩm được cung cấp ở dạng dung dịch sẵn sàng để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án khác nữa, chế phẩm được cung cấp ở dạng dung dịch được pha loãng thêm trước khi sử dụng. Theo các phương án bao gồm sử dụng dạng kết hợp của hợp chất được mô tả ở đây và một chất khác, dạng kết hợp này có thể được cung cấp cho người chăm sóc dưới dạng hỗn hợp hoặc người chăm sóc có thể trộn hai chất này trước khi sử dụng, hoặc hai chất này có thể được sử dụng riêng biệt.

Liều thực tế của các hợp chất có hoạt tính được mô tả ở đây phụ thuộc vào hợp chất cụ thể và vào tình trạng được điều trị; việc lựa chọn liều thích hợp nằm trong tầm hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tác nhân thứ hai (hoặc tác nhân bổ sung khác)

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là chất kháng viêm. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là chất kháng viêm không chứa steroit. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là chất chống ung thư.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một lượng chất hóa trị liệu, trong đó lượng của dạng kết hợp và chất hóa trị liệu cùng có hiệu quả trong việc ức chế sự phát triển tế bào bất thường.

Nhiều chất hóa trị liệu hiện đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng kết hợp. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế phân bào, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen vào giữa, chất ức chế yếu tố tăng trưởng, chất ức chế chu kỳ tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất cải biến đáp ứng sinh học, chất kháng hormon, chất ức chế tạo mạch, và chất kháng androgen. Cũng được mô tả là phương pháp ức chế sự phát triển tế bào bất thường ở động vật có vú bao gồm bước dùng cho động vật có vú này một lượng chất ức chế protein kinaza MEK và/hoặc chất ức chế protein kinaza Raf kết hợp với liệu pháp phóng xạ, trong đó lượng chất ức chế protein kinaza MEK và/hoặc chất ức chế protein kinaza Raf kết hợp với liệu pháp phóng xạ hiệu quả trong ức chế sự phát triển tế bào bất thường hoặc điều trị chứng rối loạn tăng sinh ở động vật có vú. Kỹ thuật sử dụng liệu pháp phóng xạ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các kỹ thuật này có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế sự phát triển tế bào bất thường ở động vật có vú mà có thể bao gồm hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (IIb), (IIc), hoặc muối dược dụng của nó, và lượng của một hoặc nhiều chất được chọn từ chất chống tạo mạch, chất ức chế quá trình tải nạp tín hiệu, và chất chống tăng sinh. Chất chống tạo mạch, như chất ức chế MMP-2 (metalloprotienaza nền 2), chất ức chế MMP-9 (metalloprotienaza nền 9), và chất ức chế COX-11 (xyclooxyaza 11), có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và các chế phẩm dược được mô tả trong đây. Các ví dụ về chất ức chế COX-II hữu ích bao gồm CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, và rofecoxib. Các ví dụ về chất ức chế metalloproteinaza nền hữu ích được mô tả trong WO 96/33172 (công bố ngày 24 tháng 10 năm 1996), WO 96/27583 (công bố ngày 7 tháng 3 năm 1996), Đơn sáng chế nộp tại Châu Âu Số 97304971.1 (nộp ngày 8 tháng 7 năm 1997), Đơn sáng chế nộp tại Châu Âu Số 99308617.2 (nộp ngày 29 tháng 10 năm 1999), WO 98/07697 (công bố ngày 26 tháng 2 năm 1998), WO 98/03516 (công bố ngày 29 tháng 1 năm 1998), WO 98/34918 (công bố ngày 13 tháng 8 năm 1998), WO 98/34915 (công bố ngày 13 tháng 8 năm 1998), WO 98/33768 (công bố ngày 6 tháng 8 năm 1998), WO 98/30566 (công bố ngày 16 tháng 7 năm 1998), Công bố đơn sáng chế nộp tại Châu Âu 606,046 (công bố ngày 13 tháng 7 năm 1994), Công bố đơn sáng chế nộp tại Châu Âu 931, 788 (công bố ngày 28 tháng 7 năm 1999), WO 90/05719 (công bố ngày 31 tháng 5 năm 1990), WO 99/52910 (công bố ngày

21 tháng 10 năm 1999), WO 99/52889 (công bố ngày 21 tháng 10 năm 1999), WO99/29667 (công bố ngày 17 tháng 6 năm 1999), Đơn sáng chế quốc tế theo hiệp ước PCT Số PCT/IB98/01113 (nộp ngày 21 tháng 7 năm 19911), Đơn sáng chế nộp tại Châu Âu Số 99302232.1 (nộp ngày 25 tháng 3 năm 1999), Đơn sáng chế tại Vương quốc Anh Số 9912961.1 (nộp ngày 3 tháng 6 năm 1999), Đơn sáng chế tạm thời Hoa Kỳ Số 60/148,464 (nộp ngày 12 tháng 8 năm 1999), Bằng sáng chế Hoa Kỳ 5,863, 949 (cấp ngày 26 tháng 1 năm 1999), Bằng sáng chế Hoa Kỳ 5,861, 510 (cấp ngày 19 tháng 1 năm 1999), và Công bố đơn sáng chế nộp tại Châu Âu 780,386 công bố ngày 25 tháng 6 năm 1997). Một số chất ức chế MMP-2 và MMP-9 có ít hoặc không có hoạt tính ức chế MMP-1, trong khi một số chất ức chế chọn lọc MMP-2 và/hoặc AMP-9 so với motalloproteinaza nền khác (L e., MAP-1, NEMP-3, MMP-4, M7v1P-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, và MMP-13). Một số ví dụ nhất định về chất ức chế M1v1P hữu ích theo sáng chế là AG-3340, RU 32-3555, và RS 13-0830.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng với ít nhất một tác nhân trị liệu bổ sung. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu này là taxol, bortezornib hoặc cả hai. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, tác nhân trị liệu này được chọn từ nhóm gồm có chất gây độc tế bào, chất chống tạo mạch và chất chống tạo khối u. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm gồm có chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, epiclophyllotoxim; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, các phức phối trí platin, chất cải biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất trị liệu hormon/kháng hormon, và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

Nhiều chất hóa trị liệu hiện đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất này và các chế phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế sự phân bào, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen vào giữa, chất ức chế yếu tố tăng trưởng, chất ức chế chu kỳ tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất cải biến đáp ứng sinh học, chất kháng hormon, chất ức chế tạo mạch, và chất kháng androgen.

Theo một số phương án, dạng kết hợp được sử dụng kết hợp với liệu pháp trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, liệu pháp trị liệu bổ sung này là liệu pháp phóng xạ, hóa trị liệu, phẫu thuật hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án

khác hoặc bổ sung, dạng kết hợp được sử dụng kết hợp với ít nhất một tác nhân trị liệu bổ sung. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, tác nhân trị liệu này được chọn từ nhóm gồm chất gây độc tế bào, chất chống tạo mạch và chất chống tạo khối u. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, chất chống tạo khối u được chọn từ nhóm gồm có chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, epidophyllotoxin; enzym chống tạo khối u, chất ức chế topoisomeraza, procarbazin, mitoxantron, các phức phối trí platin, chất cải biến đáp ứng sinh học và chất ức chế tăng trưởng, các chất trị liệu hormon/kháng hormon, và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là chất để đồng điều hòa con đường MEK hoặc RAF. Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai là chất ức chế MEK hoặc RAF. Theo một số phương án, chất ức chế RAF là vemurafenib, dabrafenib, XL-281, LGX-818, CEP-32496, ARQ-736, MEK-162, Selumetinib, refametinib, E-6201, pimasertib, WX-554, và GDC-0973.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ aspirin; diflunisal; salsalat; axetaminophen; ibuprofen; dexibuprofen; naproxen; fenoprofen; ketoprofen; dexketoprofen; flurbiprofen; oxaprozin; loxoprofen; indomethacin; tolmetin; sulindac; etodolac; ketorolac; diclofenac; aceclofenac; nabumeton; axit enolic; piroxicam; meloxicam; tenoxicam; droxicam; lornoxicam; isoxicam; axit mefenamic; axit meclofenamic; axit flufenamic; axit tolfenamic; sulfonanilit; clonixin; licofelon; dexamethason; và prednison.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ mechloretamin; xyclophosphamit; melphalan; chlorambucil; ifosfamit; busulfan; N-nitroso-N-metylure (MNU); carmustin (BCNU); lomustin (CCNU); semustin (MeCCNU); fotemustin; streptozotocin; dacarbazin; mitozolomit; temozolomit; thiotepa; mytomyxin; diaziquon (AZQ); cisplatin; carboplatin; và oxaliplatin.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ vincristin; vinblastin; vinorelbin; vindesin; vinflunin; paclitaxel; docetaxel; etoposit; teniposit; tofacitinib; ixabepilon; irinotecan; topotecan; camptothecin; doxorubicin; mitoxantron; và teniposit.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ actinomyxin; bleomyxin; plicamyxin; mitomyxin; daunorubicin; epirubicin; idarubicin; pirarubicin; aclarubicin; mitoxantron; xyclophosphamit; methotrexat; 5-flouracil; prednisolon; axit

folinic; methotrexat; melphalan; capecitabin; mechlorethamin; uramustin; melphalan; chlorambucil; ifosfamit; bendamustine; 6-mercaptopurin; và procarbazin.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ cladribin; pemetrexed; fludarabin; gemcitabin; hydroxyure; nelarabin; cladribin; clofarabin; ytarabin; decitabin; cytarabin; cytarabin liposomal; pralatrexat; floxuridin; fludarabin; colchicin; thioguanin; cabazitaxel; larotaxel; ortataxel; tesetaxel; aminopterin; pemetrexed; pralatrexat; raltitrexed; pemetrexed; carmofur; và floxuridin.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ azacitidin; decitabin; hydroxycarbamit; topotecan; irinotecan; belotecan; teniposit; aclarubicin; epirubicin; idarubicin; amrubicin; pirarubicin; valrubicin; zorubicin; mitoxantron; pixantron; mechlorethamin; chlorambucil; prednimustin; uramustie; estramustin; carmustin; lomustin; fotemustin; nimustin; ranimustin; carboquon; thioTEPA; triaziquon; và trietylenmelamin.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ nedaplatin; satraplatin; procarbazin; dacarbazin; temozolomit; altretamin; mitobronitol; pipobroman; actinomyxin; bleomyxin; plicamyxin; axit aminolevulinic; metyl aminolevulinat; efaproxiral; talaporfin; temoporfin; verteporfin; alvocidib; seliciclib; palbociclib; bortezomib; carfilzomib; anagrelit; masoprocol; olaparib; belinostat; panobinostat; romidepsin; vorinosta; idelalisib; atrasentan; bexaroten; testolacton; amsacrin; trabectedin; alitretinoin; tretinoin; demecolcin; elsamitrucin; etoglucid; lonidamin; lucanthon; mitoguazon; mitotan; oblimersen; omaxetaxin mepesucxinat; và eribulin.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ azathioprin; axit Mycophenolic; leflunomit; teriflunomit; tacrolimus; xyclosporin; pimecrolimus; abetimus; gusperimus; lenalidomit; pomalidomit; thalidomit; anakinra; sirolimus; everolimus; ridaforolimus; temsirolimus; umirolimus; zotarolimus; eculizumab; adalimumab; afelimomab; certolizumab pegol; golimumab; infliximab; nerelimomab; mepolizumab; omalizumab; faralimomab; elsilimomab; lebrikizumab; ustekinumab; etanercept; otelixizumab; teplizumab; visilizumab; clenoliximab; keliximab; zanolimumab; efalizumab; erlizumab; obinutuzumab; rituximab; và ocrelizumab.

Theo một số phương án, tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ pascolizumab; gomiliximab; lumiliximab; teneliximab; toralizumab; aselizumab; galiximab; gavilimomab; ruplizumab; belimumab; blisibimod; ipilimumab; tremelimumab; bertilimumab;

lerdelimumab; metelimumab; natalizumab; tocilizumab; odulimomab; basiliximab; daclizumab; inolimomab; zolimoma; atorolimumab; cedelizumab; fontolizumab; maslimomab; morolimumab; pexelizumab; reslizumab; rovelizumab; siplizumab; talizumab; telimomab; vapaliximab; vepalimomab; abatacept; belatacept; pegsunercept; aflibercept; alefacept; và rilonacept.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình tổng quát

Các phương án bổ sung được bộc lộ chi tiết hơn trong các ví dụ sau, không theo cách bất kỳ nhằm giới hạn phạm vi của các yêu cầu bảo hộ.

Vật liệu được sử dụng để điều chế các hợp chất có Công thức (I), (Ia), (Ib), hoặc (Ic), được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết hoặc có sẵn trên thị trường. Trong những phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà bản thân chúng được biết đến với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, nhưng không được đề cập chi tiết hơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã đưa ra tài liệu và sáng chế này được trang bị tốt để điều chế hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này.

Được công nhận rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ có thể dễ dàng thực hiện các thao tác mà không cần hướng dẫn thêm, nghĩa là, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện các thao tác này đều nằm trong phạm vi và thực hành của họ. Các thao tác này bao gồm việc khử các hợp chất cacbonyl thành rượu tương ứng của chúng, quá trình oxy hóa, quá trình axyl hóa, sự thế nhân thơm, gồm cả ái điện tử và ái nhân, ete hóa, este hóa và xà phòng hóa và quá trình tương tự. Các thao tác này được thảo luận trong các văn bản tiêu chuẩn như March's Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey và Sundberg, Advanced Organic Chemistry (được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn) và các tài liệu tương tự.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra rằng một số phản ứng nhất định được thực hiện tốt nhất khi một nhóm chức khác được che hoặc bảo vệ trong phân tử, do đó tránh được phản ứng phụ không mong muốn bất kỳ và/hoặc tăng hiệu suất của phản ứng. Thường thì người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sử dụng các nhóm bảo vệ để đạt được hiệu suất tăng như vậy hoặc để tránh các phản ứng không mong muốn. Những phản ứng này được tìm thấy trong tài liệu và cũng nằm trong phạm vi của

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ về nhiều thao tác này có thể được tìm thấy, chẳng hạn như trong tài liệu T. Greene và P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, tái bản lần thứ 4, John Wiley & Sons (2007), được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

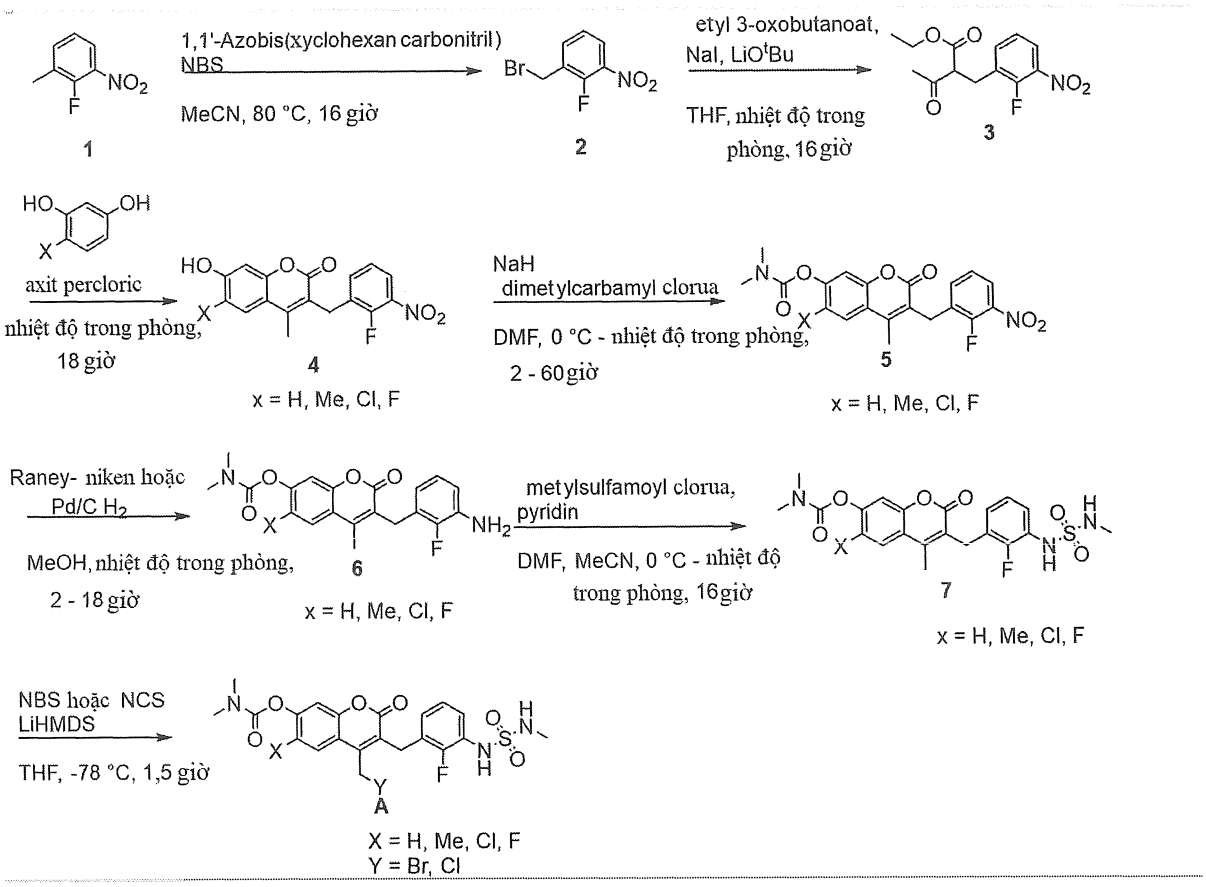
Các sơ đồ ví dụ sau đây được cung cấp để hướng dẫn người đọc và trình bày các phương pháp ưu tiên để tạo ra các hợp chất được lấy làm ví dụ ở đây. Các phương pháp này không hạn chế, và dễ nhận ra là các con đường khác có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất này. Các phương pháp này đặc biệt bao gồm hóa học trên cơ sở pha rắn, bao gồm cả hóa học tổ hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này được trang bị kỹ lưỡng để điều chế các hợp chất này bằng các phương pháp theo tài liệu và sáng chế này. Việc đánh số hợp chất được sử dụng trong các sơ đồ tổng hợp được mô tả bên dưới chỉ dành cho các sơ đồ cụ thể đó và không được hiểu hoặc nhầm lẫn với sự đánh số tương tự trong các phần khác của đơn sáng chế này.

Các nhãn hiệu được sử dụng ở đây chỉ là ví dụ và phản ánh các vật liệu minh họa được sử dụng vào thời điểm sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng các thay đổi trong lô, quy trình sản xuất, và các yếu tố tương tự, được mong đợi. Do đó, các ví dụ và nhãn hiệu được sử dụng trong đó là không giới hạn và chúng không nhằm mục đích giới hạn, mà chỉ là minh họa về cách người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể chọn thực hiện một hoặc nhiều phương án của sáng chế.

Các sơ đồ ví dụ sau đây được cung cấp để hướng dẫn người đọc và đại diện chung cho một phương pháp ví dụ để tạo ra các hợp chất được cung cấp ở đây. Hơn nữa, các phương pháp khác để điều chế các hợp chất được mô tả ở đây sẽ dễ dàng nhận ra đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa trên các sơ đồ và ví dụ phản ứng sau đây. Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các biến đều được định nghĩa ở trên.

Ví dụ 1

Quá trình tổng hợp tổng quát A



Hợp chất 2: Thêm 1,1-azobis(xyclohexancarbonitril) (8,0 g, 32,1 mmol, 0,12 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-flo-3-nitrotoluen **1** (153,9 g, 268 mmol, 1,0 đương lượng) và NBS (57,8 g, 321 mmol, 1,20 đương lượng) trong MeCN (1340 mL) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở 80 °C trong 16 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm thu được huyền phù màu cam. Thêm Et_2O vào và khuấy huyền phù tạo thành trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù này và rửa phần cặn này bằng một ít Et_2O dư. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được dầu màu đỏ sẫm, dầu này kết tinh khi để yên. Tái kết tinh sản phẩm này bằng cách sử dụng heptan thu được 1-(bromometyl)-2-flo-3-nitrobenzen 2 (43,8 g, 186,7 mmol, hiệu suất: 70%, độ tinh khiết: 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp K): tR = 1,95 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 234,0, tìm được = không có khối lượng; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (td, J = 7,8, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 4,81 (d, J = 1,4 Hz, 2H).

Hợp chất 3: Thêm hợp chất diol (1,20 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat **3** (1,0 đương lượng) trong axit perchloric (10-20 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 – 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và lọc sản phẩm, rửa bằng nước và Et_2O. Làm khô phần cặn thu được cumarin ở dạng chất rắn.

Hợp chất 4: Thêm thể phân tán natri hydrua 60% trong dầu khoáng (1,60 đương lượng) vào dung dịch chứa cumarin (1,0 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (0,13 – 0,2 M) ở 0 °C trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 10 phút trước khi thêm dimetyl carbamoyl clorua (1,50 – 1,60 đương lượng) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 – 60 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng để dập tắt phản ứng. Lọc huyền phù tạo thành, rửa bằng nước và Et_2O. Làm khô phần cặn thu được dimetylcarbamat ở dạng chất rắn.

Hợp chất 5: Tạo huyền phù dimetylcarbamat (1,0 đương lượng) trong metanol (0,2 M), trong một số trường hợp thêm một ít CH_2Cl_2 vào để thu được dung dịch. Thổi khí agon qua dung dịch trong 10 phút. Sau đó thêm huyền phù đặc Raney®-Nickel 50% trong nước (1,0 đương lượng) hoặc paladi 10% trên cacbon hoạt tính (0,05 đương lượng) vào. Sục hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng hydro và khuấy trong 2 – 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua kizengua và rửa bằng MeCN, CH_2Cl_2 và MeOH. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được amin bậc một ở dạng chất rắn.

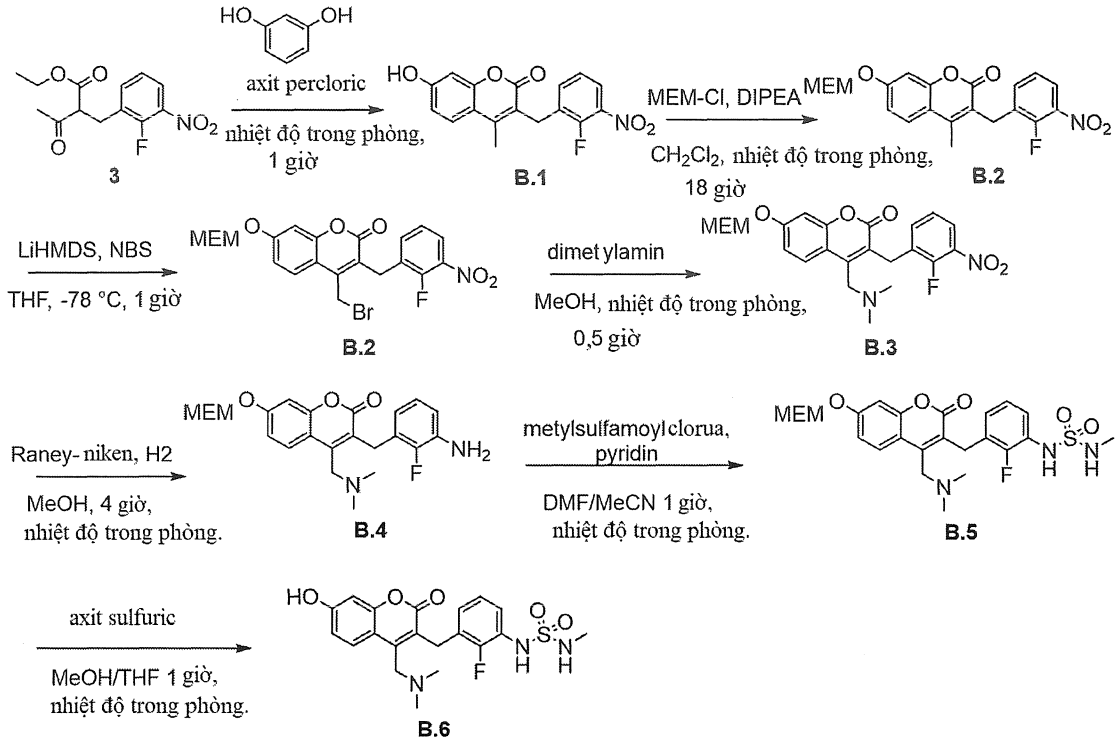
Hợp chất 6: Thêm từng giọt dung dịch trong suốt chứa metylsulfamoyl clorua (2,50 đương lượng) trong axetonitril (khan) (0,2 M) vào huyền phù được làm lạnh trong bể đá lạnh (0 °C) chứa amin bậc một (1,0 đương lượng) và pyridin (3,00 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (0,2 M). Sau khi bổ sung hoàn toàn làm ấm hỗn hợp phản ứng tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 - 16 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và khuấy huyền phù tạo thành trong 1 giờ. Lọc huyền phù này, rửa bằng nước và Et2O. Làm khô phần cặn thu được sulfamoyl ở dạng chất rắn.

Hợp chất 7: Làm lạnh dung dịch chứa sulfamoyl (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,06 – 0,10 M) trong môi trường khí nitơ đến -78 °C và thêm từ từ LiHMDS 1M trong THF (3,00 đương lượng) vào. Sau khi bổ sung hoàn toàn trong một số trường hợp pha loãng hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng một ít tetrahydrofuran dư (khô) và khuấy trong 30 phút, làm ấm đến 0 °C. Thêm từng giọt qua ống tiêm hỗn hợp này vào dung dịch đã làm lạnh (-78 °C) chứa NCS hoặc NBS (1,20 đương lượng) trong tetrahydrofuran

(khô) (0,04 M), trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở -78 °C. Ở -78 °C dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này HCl 1M và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Thêm một ít nước dư vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1) thu được hợp chất brom hoặc clo ở dạng chất rắn.

Ví dụ 2

Quá trình tổng hợp tổng quát B



Hợp chất B.1: Thêm resorcinol (3,05 g, 27,7 mmol, 1,20 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat **3** (6,54 g, 23,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong axit perchloric (29,8 mL, 346 mmol, 15,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và lọc sản phẩm, rửa bằng nước và Et_2O. Làm khô phần cặn qua đêm ở 40 °C dưới áp suất giảm thu được 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-hydroxy-4-metyl-2H-chromen-2-on (15,224 g, 45,8 mmol, hiệu suất: 112%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,92 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 330,1, tìm được = 330,0; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 1H), 7,69 (d, J

= 8,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

Hợp chất B.2: Thêm DIPEA (5 ml, 28,6 mmol, 3,70 đương lượng) vào huyền phù chứa 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-hydroxy-4-metyl-2H-chromen-2-on (3 g, 7,74 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,6 M). Thêm MEM-Cl (1,8 ml, 15,90 mmol, 2,05 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 3:1 → 1:3) thu được 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-4-metyl-2H-chromen-2-on (2,71 g, 6,49 mmol, hiệu suất: 84%) ở dạng dầu không màu.

LCMS (Phương pháp I): t_R = 2,08 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 418,0, tìm được = 418,0

Hợp chất B.3: Làm lạnh dung dịch chứa 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-4-metyl-2H-chromen-2-on (2,71 g, 6,49 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,04 M) đến -78 °C và thêm từ từ LiHMDS (1 M trong THF, 7,79 ml, 7,79 mmol, 1,20 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 30 phút ở -78 °C trước khi bổ sung từ từ NBS (1,156 g, 6,49 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong tetrahydrofuran (khô) (75 ml) vào. Khuấy dung dịch màu vàng tạo thành trong 30 phút ở -78 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này NH_4Cl bão hòa trong nước ở -78 °C và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 1:0 → 1:3) thu được 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2H-chromen-2-on (2,1 g, 4,23 mmol, hiệu suất: 65%) ở dạng chất rắn có lông mịn màu trắng nhạt.

LCMS (Phương pháp K): t_R = 1,94 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 496,0/498,0, tìm được = 496,0/498,0

Hợp chất B.4: Tạo huyền phù 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2H-chromen-2-on (1,5 g, 3,02 mmol, 1,0 đương lượng) trong dimetylamin (2,0 M trong MeOH, 15 ml, 30,0 mmol, 10,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù sản phẩm chưa tinh khiết trong Et_2O. Lọc các chất rắn ra và rửa phần cặn này bằng Et_2O và làm khô thu được 4-

((dimetylamino)metyl)-3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2H-chromen-2-on (1,27 g, 2,59 mmol, hiệu suất: 86%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LCMS (Phương pháp I): t_R = 2,11 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 461,1, tìm được = 461,1

Hợp chất B.5: Thêm Raney®-Nickel (huyền phù đặc 50% trong nước, 0,5 ml, 2,59 mmol, 1,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 4-((dimetylamino)metyl)-3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2H-chromen-2-on (1,27 g, 2,59 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (0,26 M) và đặt hỗn hợp phản ứng tạo thành trong môi trường khí hydro trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và lọc dung dịch tạo thành. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và giải hấp hai lần với toluen thu được 3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-((dimetylamino)metyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2H-chromen-2-on (1,116 g, 2,59 mmol, hiệu suất: 100%) ở dạng chất rắn dính.

LCMS (Phương pháp U): t_R = 2,02 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 430,8, tìm được = 430,8

Hợp chất B.6: Thêm pyridin (0,413 ml, 5,11 mmol, 2,0 đương lượng) và dung dịch chứa metylsulfamoyl clorua (0,268 ml, 3,07 mmol, 1,2 đương lượng) trong axetonitril (khan) (1,2 M) vào dung dịch chứa 3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-((dimetylamino)metyl)-7-((2-metoxyetoxy)metoxy)-2H-chromen-2-on (1,1 g, 2,56 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (1,2 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm $NaHCO_3$ 50% trong nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 3:2 → 1:9) thu được sulfamit (1,35 g, 2,58 mmol, hiệu suất: 101%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS (Phương pháp U): t_R = 1,94 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 524,2, tìm được = 524,1

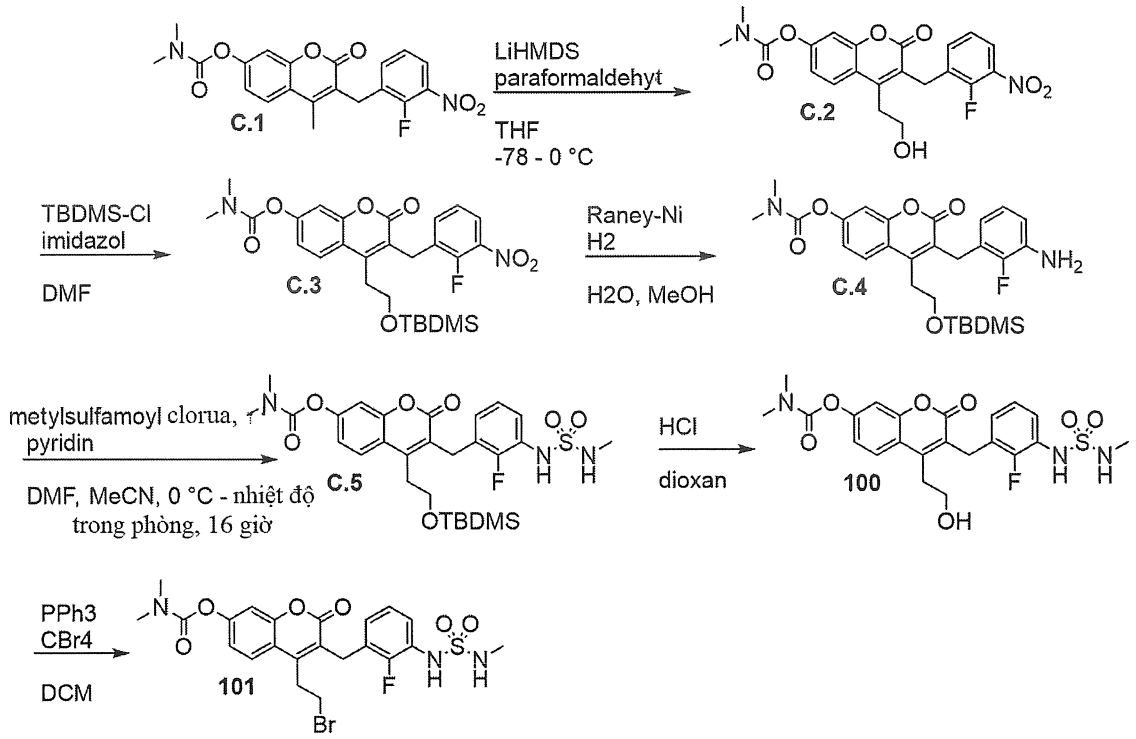
Hợp chất B.7: Thêm axit sulfuric (1,5 ml, 28,1 mmol, 16 đương lượng) vào dung dịch chứa sulfamit (910 mg, 1,738 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol/THF (1:1) (0,17 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp

'*nhanh*' (CH_2Cl_2 /MeOH 1:0 → 95:5). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong MeCN/nước và đông khô thu được phenol (510 mg, 1,171 mmol, hiệu suất: 67%) ở dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (Phương pháp J): t_R = 2,68 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 436,1, tìm được = 436,0

Ví dụ 3

Quá trình tổng hợp tổng quát C



Hợp chất C.2: Làm lạnh dung dịch chứa C1 (3,0 g, 7,49 mmol) trong tetrahydrofuran (khô) (100 mL) trong môi trường khí nitơ đến -78 °C và thêm từ từ LiHMDS 1M trong THF (9,7 mL, 9,7 mmol, 1,3 đương lượng) vào. Sau khi bổ sung hoàn toàn, khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 30 phút ở -78 °C và sau đó trong 30 phút ở 0 °C. Sau đó, paraformaldehyt (3,4 g, 112 mmol, 15 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0 °C. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này HCl 1M và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 3:7) thu được hợp chất C.2 (1,67 g, 3,41 mmol, độ tinh khiết: 88%, hiệu suất: 46%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hợp chất C.3: Hòa tan tert-butyldimetylsilyl clorua (338 mg, 2,24 mmol) và imidazol (162 mg, 2,37 mmol) trong *N,N*-Dimetylformamit (20 mL) và thêm 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-4-(2-hydroxyetyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (645 mg, 1,32 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Sau đó, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:1) thu được hợp chất C.3 (502 mg, 0,92 mmol, hiệu suất: 70%) ở dạng dầu không màu.

Hợp chất C.4: Hòa tan hợp chất C.3 (2,3 g, 4,22 mmol) trong 150 mL MeOH và thổi khí agon qua dung dịch trong 10 phút. Sau đó, thêm huyền phù đặc Raney-Ni 50% trong nước (2 mL, 8,44 mmol) vào. Sục hỗn hợp này bằng khí hydro và khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách sục khí agon và lọc hỗn hợp này qua celite và cô và giải hấp với EtOAc và DCM thu được hợp chất C.4 (2,41 g, 4,21 mmol, độ tinh khiết: 90%, hiệu suất: 100%) ở dạng dầu màu nâu.

Hợp chất C.5: Thêm từng giọt dung dịch trong suốt chứa metylsulfamoyl clorua (2,50 đương lượng) trong axetonitril (khan) (0,2 M) vào huyền phù được làm lạnh trong bể đá lạnh (0 °C) chứa amin bậc một (1,0 đương lượng) và pyridin (3,00 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (0,2 M). Sau khi bổ sung hoàn toàn, làm ấm hỗn hợp phản ứng tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 - 16 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và khuấy huyền phù tạo thành trong 1 giờ. Lọc huyền phù này, rửa bằng nước và Et2O. Làm khô phần cặn thu được sulfamoyl ở dạng chất rắn. 727 mg, 5,61 mmol hợp chất C.4 thu được hợp chất C.5 (1,97 g, 3,24 mmol, độ tinh khiết: 95%, hiệu suất: 87%) ở dạng bọt màu cam.

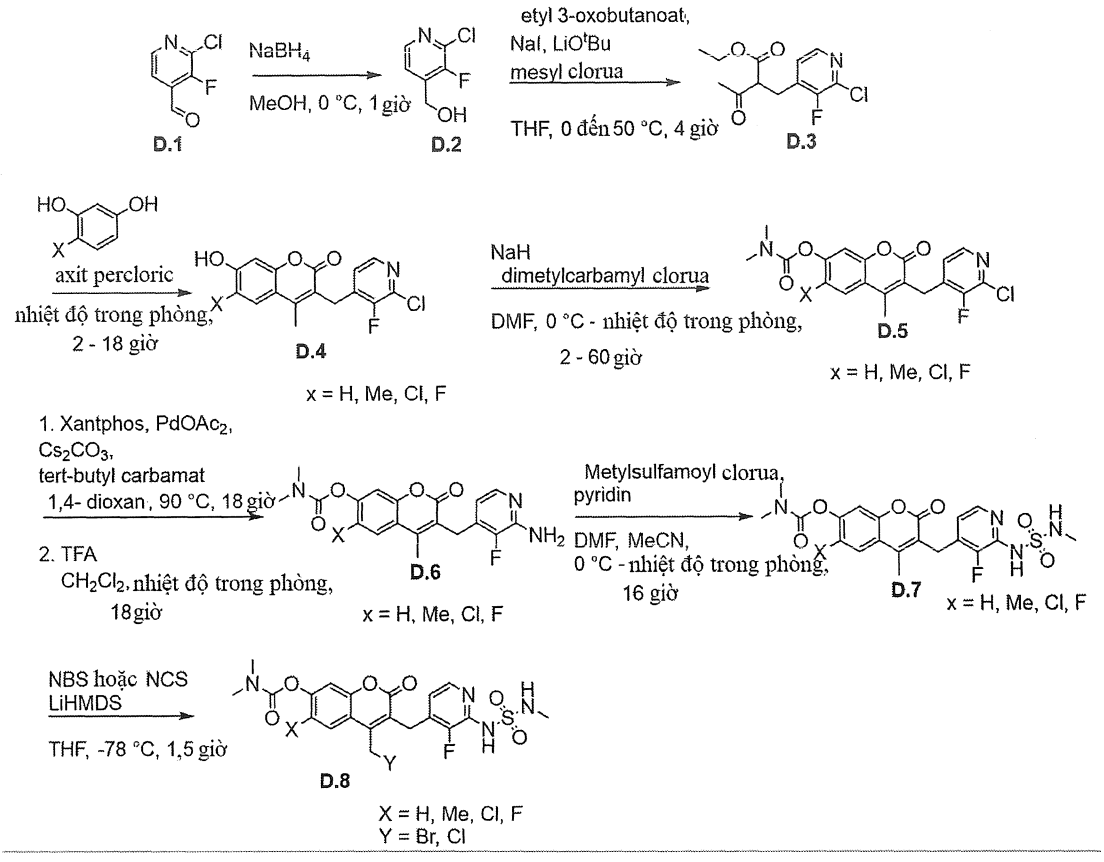
Hợp chất 100: Thêm 2 mL HCl 4N trong 1,4-dioxan vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất C.5 (1,97 g, 2,92 mmol) trong 5 mL 1,4-dioxan. Sau 30 phút, làm bay hơi dung môi và giải hấp với DCM và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1) thu được 100 (1,45 g, 2,79 mmol, hiệu suất: 96%) ở dạng bọt màu trắng nhạt.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,19 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 494,1, tìm được = 494,1; ^{1}H NMR 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 6,81 – 6,73 (m, 1H), 4,79 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 5H), 3,03 (s, 3H), 2,75 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,27 (s, 1H).

Hợp chất 101: Thêm triphenylphosphin (117 mg, 0,446 mmol 2,2 đương lượng) vào dung dịch được làm lạnh bằng đá lạnh và khuấy chứa hợp chất 100 (100 mg, 203 mmol) và cacbon tetrabromua (161 mg, 0,487 mmol, 2,4 đương lượng) trong 4 mL DCM và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi và hòa tan lại phần cặn trong 1 mL DCM và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột 'nhanh' (heptan/EtOAc = 1:0 → 2:8) thu được 101 (146 mg, 0,186 mmol, độ tinh khiết: 71% hiệu suất: 92%) ở dạng bọt màu trắng.

Ví dụ 4

Quá trình tổng hợp tổng quát D



Hợp chất D.2: Hòa tan 2-clo-3-floisonicotinaldehyt hydrat (56,13 g, 316 mmol, 1,0 đương lượng) trong metanol (630 ml) sau đó làm lạnh dung dịch này đến 0 °C. Thêm theo từng phần nhỏ natri borohydrua (11,96 g, 316 mmol, 1,0 đương lượng) vào, khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này 1000 mL huyền phù đặc trong nước đá và axit hóa từ từ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối,

làm khô qua Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được (2-clo-3-flopyridin-4-yl)metanol (66,25 g, 410 mmol, hiệu suất 98 %) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

LCMS (Phương pháp K): tR = 1,20 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 162,0, tìm được = 162,0.

Hợp chất D.3: Hòa tan (2-clo-3-flopyridin-4-yl)metanol (30 g, 186 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran khan (460 ml) và đặt trong môi trường khí nitơ và làm lạnh đến 0 °C. Thêm từng giọt lithi tert-butoxit (2,2 M, 89 ml, 195 mmol, 1,05 đương lượng) trong THF vào, sau đó thêm từng giọt mesyl clorua (17,25 ml, 223 mmol, 1,20 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm hỗn hợp phản ứng vào dung dịch đã làm lạnh (0 °C) chứa natri iođua (27,8 g, 186 mmol, 1,0 đương lượng), lithi tert-butoxit (93 ml, 204 mmol, 1,10 đương lượng) và etyl axetoaxetat (47,2 ml, 371 mmol, 2,00 đương lượng) trong 300 mL THF khan. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 30 phút ở 0 °C và sau đó trong 3 giờ ở 50 °C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng LiCl 0,2 M và một lần bằng cách sử dụng nước muối. Làm khô pha hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat (54,5 g, 199 mmol, hiệu suất 107%) ở dạng dầu màu vàng.

LCMS (Phương pháp K): tR = 1,91 và 2,12 phút; *m/z* được tính cho [M+H]+ = 274,1, tìm được = 274,0.

Hợp chất D.4: Thêm hợp chất diol 4 (2,00 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat (51,2 g, 187 mmol, 11,0 đương lượng) trong axit sulfuric (3-20 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 2 – 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và lọc sản phẩm, rửa bằng nước và Et_2O. Kết tinh lại phần cặn từ EtOH:H_2O 8:2 thu được cumarin ở dạng chất rắn.

Hợp chất D.5: Thêm thể phân tán natri hydrua 60% trong dầu khoáng (1,40 – 1,60 đương lượng) vào dung dịch chứa cumarin (1,0 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (0,15 – 0,4 M) ở 0 °C trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 10 - 20 phút trước khi thêm dimetyl carbamoyl clorua (1,25 – 1,60 đương lượng) vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 – 24 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng để dập tắt phản ứng. Khuấy huyền phù tạo thành trong 1 giờ, lọc, rửa bằng nước và heptan. Làm khô phần cặn thu được dimetylcarbamat ở dạng chất rắn.

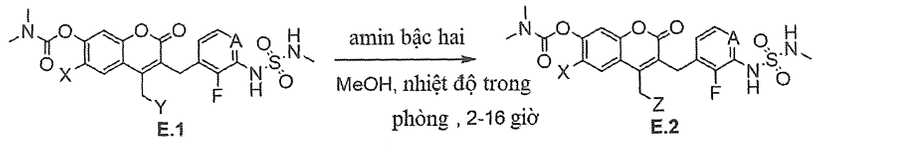
Hợp chất D.6: Thêm Xantphos (0,10 – 0,20 đương lượng), xesi cacbonat (1,20 - 1,50 đương lượng) và $PdOAc_2$ (0,10 đương lượng) vào dung dịch chứa dimetylcarbamat (1,0 đương lượng) và tert-butyl carbamat (1,40 – 10,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 – 0,2 M) trong môi trường khí nitơ. Sau thêm 5 phút sục khí nitơ, khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 18 giờ ở 90 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm sau đó hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 (0,3 – 0,5 M). Thêm TFA (0,30 - 10,00 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và làm đồng bay hơi hai lần với CH_2Cl_2 thu được dầu. Tinh chế dầu này bằng sắc ký pha đảo phương pháp '*axit nhanh*' thu được amino pyridin ở dạng chất rắn.

Hợp chất D.7: Thêm từng giọt dung dịch trong suốt chứa metylsulfamoyl clorua (2,50 đương lượng) trong axetonitril (khan) (0,2 M) vào huyền phù được làm lạnh trong bể đá lạnh (0 °C) chứa amino pyridin (1,0 đương lượng) và pyridin (3,00 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (0,2 – 0,30 M). Sau khi bổ sung hoàn toàn, làm ấm hỗn hợp phản ứng tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và khuấy huyền phù tạo thành trong 1 giờ. Lọc huyền phù này, rửa bằng nước và Et_2O. Làm khô phần cặn thu được sulfamoyl ở dạng chất rắn

Hợp chất D.8: Làm lạnh dung dịch chứa sulfamoyl (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,06 M) trong môi trường khí nitơ đến -78 °C và thêm từ từ LiHMDS 1M trong THF (3,00 đương lượng) vào. Sau khi bổ sung hoàn toàn trong một số trường hợp pha loãng hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng một ít tetrahydrofuran dư (khô) và khuấy trong 30 phút, làm ấm đến 0 °C. Thêm hỗn hợp này từng giọt qua ống tiêm vào dung dịch đã làm lạnh (-78 °C) chứa NCS hoặc NBS (1,20 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,04 M), trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở -78 °C. Ở -78 °C dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này HCl 1M và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Thêm một ít nước dư vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom hoặc clo ở dạng chất rắn.

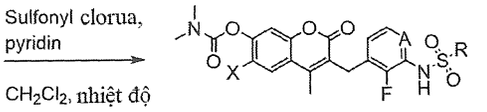
Ví dụ 5

Quá trình tổng hợp tổng quát E



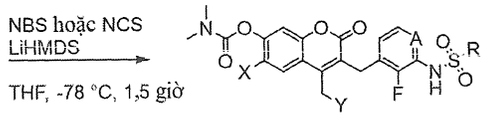
E.1 E.2

X = H, Me, Cl, F
Y = Br, Cl
Z = các amin khác nhau
A = N, CH



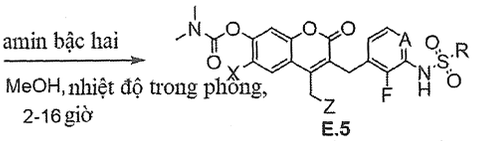
E.3

X = H, Cl
A = N, CH
R = Et, propan, xyclopropan, isopropyl(metyl), xyclobutan, 3,3,3-triflopropan, 3,3,3,- trifloetan



E.4

X = H, Cl
Y = Br, Cl
A = N, CH
R = Et, propan, xyclopropan, isopropyl(metyl), xyclobutan
3,3,3-triflopropan, 3,3,3,- trifloetan



E.5

Hợp chất E.2: Tạo huyền phù hợp chất brom hoặc clo (1,0 đương lượng) trong metanol (0,10 – 0,20 M). Thêm hợp chất amin (1 – 10 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 2 – 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp: sắc ký điều chế dung môi axit hoặc điều chế dung môi bazơ) thu được hợp chất amin mong muốn sau khi làm khô lạnh hoặc xử lý bằng hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™ ở dạng chất rắn.

Hợp chất E.3: Hòa tan di-metylamin E.2 (1,0 đương lượng) và pyridin (1,1 – 1,5 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,2 – 0,8 M). Thêm sulfonyl clorua (1,2 – 1,7 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 2 – 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/EtOAc = 1:0 → 6:4) thu được hợp chất sulfamoyl E.3 ở dạng chất rắn.

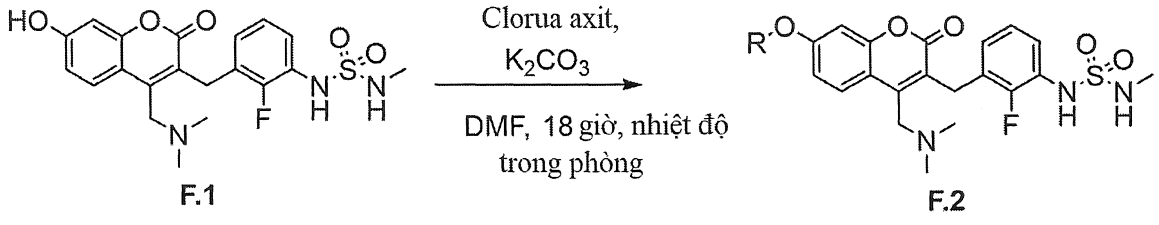
Hợp chất E.4: Làm lạnh dung dịch chứa hợp chất sulfamoyl E.3 (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,06 M) trong môi trường khí nitơ đến -78 °C và thêm từ từ LiHMDS 1M trong THF (1 - 3 đương lượng) vào. Sau khi bổ sung hoàn toàn trong một số trường hợp pha loãng hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng một ít tetrahydrofuran dư

(khô) và khuấy trong 30 phút, làm ấm đến 0 °C. Thêm từng giọt hỗn hợp này vào dung dịch đã làm lạnh (-78 °C) chứa NCS hoặc NBS (1,2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,04 M), qua ống tiêm trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở -78 °C. Ở -78 °C dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này H_2SO_4 1M và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Thêm một ít nước dư vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom hoặc clo E.4 ở dạng chất rắn.

Hợp chất E.5: Tạo huyền phù hợp chất brom hoặc clo E.4 (1,0 đương lượng) trong metanol (0,10 – 0,20 M). Thêm hợp chất amin (1 – 10 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 2 – 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp: sắc ký điều chế dung môi axit hoặc điều chế dung môi bazơ) thu được hợp chất amin mong muốn E.5 sau khi làm khô lạnh hoặc hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™ ở dạng chất rắn.

Ví dụ 6

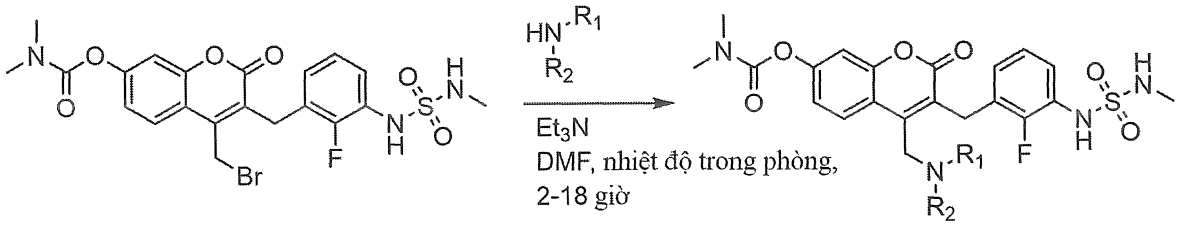
Quá trình tổng hợp tổng quát F



Hòa tan hợp chất phenol F.1 (1,0 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) trong DMF (0,03 – 0,2 M). Thêm clorua axit (1,0 đương lượng) vào và khuấy trong 1 – 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (phương pháp: "sắc ký điều chế dung môi axit" hoặc "sắc ký điều chế dung môi bazơ") thu được hợp chất F.2 mong muốn sau khi làm khô lạnh hoặc hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™ ở dạng chất rắn.

Ví dụ 7

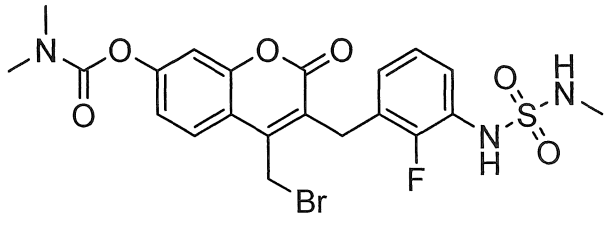
Quá trình tổng hợp tổng quát G



Hợp chất G.2 Thêm các hợp chất amin tương ứng (1,5 đương lượng) và Et_3N (2 - 5 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất G.1 (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1 – 0,2 M); mỗi hỗn hợp trong một lọ riêng biệt. Khuấy các hỗn hợp phản ứng trong 2 – 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp: sắc ký điều chế dung môi axit hoặc điều chế dung môi bazơ) thu được các sản phẩm mong muốn G.2 ở dạng chất rắn sau khi làm bay hơi trong chân không ở 40 °C trong hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™.

Ví dụ 8

Quá trình tổng hợp Hợp chất 102



Hợp chất 102 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* 3 (48,9 g, 173 mmol) và *resorcinol* (1,04 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát A. Sau khi lọc, khuấy phần cặn trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến khi dừng sủi bọt. Lọc thể huyền phù lần nữa, rửa bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng 5 (50,3 g, 153 mmol, hiệu suất: 98%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Theo quy trình để tổng hợp hợp chất 4 thu được dimetylcarbamat tương ứng 6 (70,7 g, 166 mmol, hiệu suất: 109%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Theo quy trình để tổng hợp hợp chất 5, có Pd/C và EtOH/THF 1:2 (0,05 M) là dung môi thu được amin bậc một tương ứng 7 (50,83 g, 130 mmol, hiệu suất: 77%) ở dạng chất rắn màu hồng sáng.

Bước 4: Theo quy trình để tổng hợp hợp chất 6 bắt đầu bằng 35 g, 90 mmol hợp chất 7. Thêm metylsulfamoyl clorua vào trong 2,5 đương lượng thu được sulfamoyl tương ứng 8 (37,8 g, 76 mmol, hiệu suất: 84%) ở dạng chất rắn màu be.

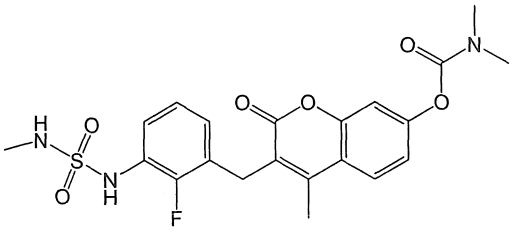
Bước 5: Theo quy trình tổng quát E, bằng cách sử dụng NBS và với ngoại trừ là H_2SO_4 1N được sử dụng thay cho HCl 1N, thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,9 g, 40,5 mmol, hiệu suất: 56%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (40% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp U): t_R = 1,97 phút; *m/z* được tính cho $[M+H_2O]^+$ = 559,0/561,0, tìm được = 559,0/561,0.

Ví dụ 9

Quá trình tổng hợp Hợp chất 7



Hợp chất 7 được điều chế trong 4 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* (48,9 g, 173 mmol) và *resorcinol* (1,04 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4. Sau khi lọc, khuấy phần cặn trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến khi dừng sủi bọt. Lọc thể huyền phù lần nữa, rửa bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng **5** (50,3 g, 153 mmol, hiệu suất: 98%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (70,7 g, 166 mmol, hiệu suất: 109%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6, có Pd/C và EtOH/THF 1:2 (0,05 M) là dung môi thu được amin bậc một tương ứng (50,83 g, 130 mmol, hiệu suất: 77%) ở dạng chất rắn màu hồng sáng.

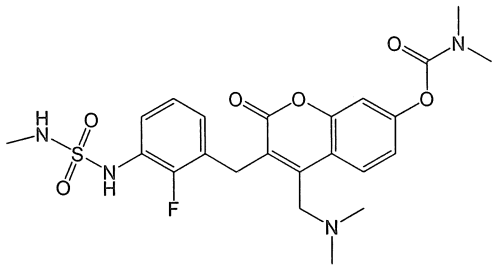
Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 7 bắt đầu bằng 35 g, 90 mmol hợp chất 7. Thêm metylsulfamoyl clorua vào trong 2,5 đương lượng thu được hợp chất nêu ở đề mục (37,8 g, 76 mmol, hiệu suất: 84%) ở dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu be (69% qua 4 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,98 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 464,1, tìm được = 464,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,39 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 7,9, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,75 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ví dụ 10

Quá trình tổng hợp Hợp chất 9



Hợp chất 9 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (22,22 g, 34,79 mmol) và *dimetylamin 2M trong MeOH*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Sau khi biến đổi hoàn toàn, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Thêm HCl 1M vào phần cặn và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2. Bazơ hóa lớp nước bằng Na_2CO_3 rắn. Chiết lớp nước bazơ bằng CH_2Cl_2. Rửa lớp hữu cơ từ quá trình chiết bazơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,23 g, 25,7 mmol, hiệu suất: 74%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

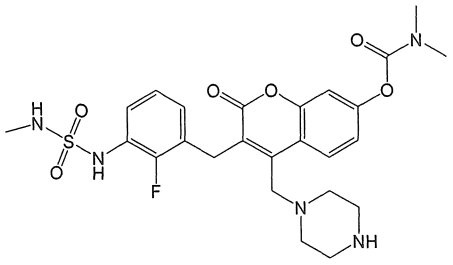
Hiệu suất: Hợp chất 9 được tách ở dạng chất rắn màu vàng sáng (74% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,53 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 507,2, tìm được = 507,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz,

1H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,77 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,52 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H).

Ví dụ 11

Quá trình tổng hợp Hợp chất 10



Hợp chất 10 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,35 g, 0,59 mmol) và *N-Boc piperazin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với sự bổ sung là thêm NEt_3 (1,0 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi bazơ. Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất amin (0,414 g, 0,486 mmol, hiệu suất: 82%, độ tinh khiết: 76%) ở dạng dầu không màu.

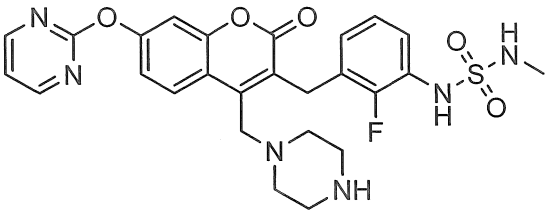
Bước 2: Hòa tan hợp chất amin trong 1,4-dioxan (3 mL) và thêm HCl trong dioxan (4M, 16,7 đương lượng, 2,0 mL, 8,00 mmol) vào và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và làm đồng bay hơi hai lần với CH_2Cl_2. Hòa tan phần cặn trong MeCN/nước và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (304 mg, 0,49 mmol, hiệu suất: 102%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 10 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (84% qua 2 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp S): t_R = 1,00 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 548,2, tìm được = 548,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 – 6,78 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (d, J = 14,4 Hz, 7H), 2,73 (s, 4H), 2,54 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

Ví dụ 12

Quá trình tổng hợp Hợp chất 103



Hợp chất 103 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Thêm kali cacbonat (588 mg, 4,25 mmol, 2,00 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-7-hydroxy-4-metyl-2H-chromen-2-on (700 mg, 2,126 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-Bromopyrimidin (2467 mg, 15,52 mmol, 7,3 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở 80 °C trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 4:1 → 1:4) thu được 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-4-metyl-7-(pyrimidin-2-yloxy)-2H-chromen-2-on (470 mg, 1,154 mmol, hiệu suất: 51%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 2: Thêm thiếc(II) clorua dihydrat (1302 mg, 5,77 mmol, 5,00 đương lượng) vào huyền phù chứa 3-(2-flo-3-nitrobenzyl)-4-metyl-7-(pyrimidin-2-yloxy)-2H-chromen-2-on (470 mg, 1,154 mmol, 1,0 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (0,11 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở 70 °C trong 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và thêm nước vào phần cặn. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-7-(pyrimidin-2-yloxy)-2H-chromen-2-on (430 mg, 1,026 mmol, hiệu suất: 84%) ở dạng dầu màu cam.

Bước 3: Thêm dung dịch chứa metylsulfamoyl clorua (0,203 ml, 2,359 mmol, 2,30 đương lượng) trong axetonitril (3 ml) vào dung dịch chứa 3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-7-(pyrimidin-2-yloxy)-2H-chromen-2-on (430 mg, 1,026 mmol, 1,0 đương lượng) và pyridin (0,373 ml, 4,61 mmol, 4,50 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (0,1 M) ở 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước

muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (493 mg, 0,912 mmol, hiệu suất: 89%) ở dạng chất rắn màu cam.

Bước 4: Hòa tan hợp chất sulfamoyl (30 mg, 0,064 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,04 M), sục bằng khí agon và làm lạnh đến -78 °C. Sau đó, thêm LiHMDS (1 M trong THF, 0,191 ml, 0,191 mmol, 3,00 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Thêm từng giọt dung dịch chứa N-bromosucxinimit (13,62 mg, 0,077 mmol, 1,20 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,5 ml) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở -78 °C. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất bromua (30 mg, 0,034 mmol, hiệu suất: 53%) ở dạng chất rắn màu cam.

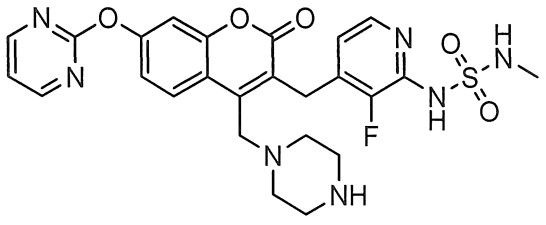
Bước 5: Bắt đầu bằng hợp chất brom (0,02 g, 0,037 mmol) và *piperazin*, theo quy trình tổng quát P, với Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,1 mg, 0,02 mmol, hiệu suất: 54%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (11% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,12 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 555,2, tìm được = 555,2.

Ví dụ 13

Quá trình tổng hợp Hợp chất 104



Hợp chất 104 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Hòa tan sulfamit, N-[3-flo-4-[[4-metyl-2-oxo-7-(2-pyrimidinyloxy)-2H-1-benzopyran-3-yl]metyl]-2-pyridinyl]-N'-metyl- (20 mg, 0,042 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,02 M), sục bằng khí agon và làm lạnh đến -78 °C. Sau đó, thêm LiHMDS (1 M trong THF, 0,169 ml, 0,169 mmol, 4,00 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Thêm từng giọt dung dịch chứa N-bromosucxinimit (9 mg, 0,051 mmol, 1,20 đương lượng) trong tetrahydrofuran (khô) (0,5 ml) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở -78 °C. Thêm HCl 1M vào hỗn hợp phản ứng. Chiết sản phẩm này

bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất bromua (27 mg, 0,028 mmol, hiệu suất: 66%) ở dạng dầu màu cam.

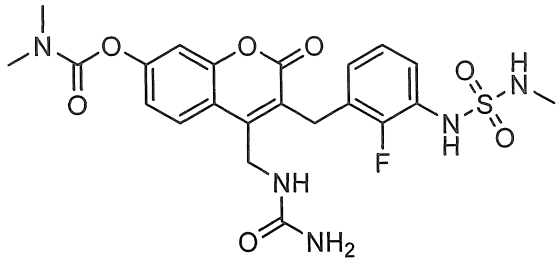
Bước 2: Bắt đầu bằng brom (0,02 g, 0,037 mmol) và *piperazin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất G.2, cùng với Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,8 mg, 0,0140 mmol, hiệu suất: 38%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (25% qua 2 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 0,83 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 556,2, tìm được = 556,2.

Ví dụ 14

Quá trình tổng hợp Hợp chất 105



Hợp chất 105 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Hòa tan 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (0,3 g, 0,553 mmol, 1,0 đương lượng) trong amoniac (0,5 M trong THF, 20 mL, 10,0 mmol, 18 đương lượng) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm thu được 4-(aminometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat hydrobromua (331 mg, 0,592 mmol, hiệu suất: 107%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

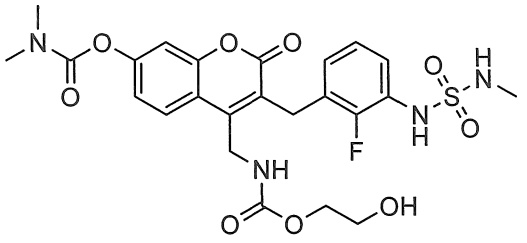
Bước 2: Hòa tan 4-(aminometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat hydrobromua (40 mg, 0,072 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,04 M). Thêm Et_3N (0,08 mL, 0,572 mmol, 8,0 đương lượng) và trimetylsilyl isoxyanat (0,077 mL, 0,572 mmol, 8,0 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,5 mg, 0,012 mmol, hiệu suất: 17%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 105 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (18% qua 2 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,20 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 522,2, tìm được = 522,4.

Ví dụ 15

Quá trình tổng hợp Hợp chất 106



Hợp chất 106 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Hòa tan 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (0,3 g, 0,553 mmol, 1,0 đương lượng) trong amoniac (0,5 M trong THF, 20 mL, 10,0 mmol, 18 đương lượng) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm thu được 4-(aminometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat hydrobromua (331 mg, 0,592 mmol, hiệu suất: 107%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Thêm trietylamin (0,030 mL, 0,215 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-(aminometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat hydrobromua (40 mg, 0,072 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl (4-nitrophenyl) cacbonat (31,7 mg, 0,093 mmol, 1,3 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp này EtOAc và nước, tách các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc một lần. Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước hai lần và nước muối, làm khô qua Na2SO4 và cô. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 4:1 → 1:4) thu được 3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-4-(8,8,9,9-tetrametyl-3-oxo-4,7-dioxa-2-aza-8-siladecyl)-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (25 mg, 0,033 mmol, hiệu suất: 46%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Thêm axit hydrocloric (4N trong dioxan, 0,092 mL, 0,367 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-4-

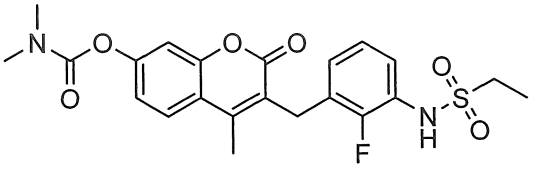
(8,8,9,9-tetrametyl-3-oxo-4,7-dioxa-2-aza-8-siladecyl)-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (25 mg, 0,037 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tinh chế sản phẩm này bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,6 mg, 0,017 mmol, hiệu suất: 46%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (23% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,25 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 567,2, tìm được = 567,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,71 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,96 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

Ví dụ 16

Quá trình tổng hợp Hợp chất 107



Hợp chất 107 được điều chế trong 1 bước:

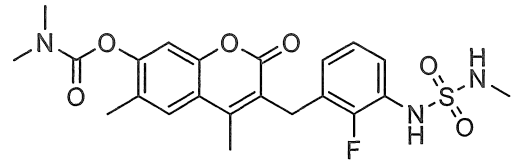
Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,1 g, 0,27 mmol) và *Etansulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát E.3 thu được hợp chất nêu ở đề mục (46,8 mg, 0,10 mmol, hiệu suất: 37%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 107 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (37% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,57 phút; *m/z* được tính cho $[M+H_2O]^+$ = 480,2, tìm được = 480,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 7,9, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,15 – 3,02 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 17

Quá trình tổng hợp Hợp chất 108



Hợp chất 108 được điều chế trong 4 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* (1,0 g, 3,53 mmol) và *4-metylbenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4 thu được cumarin tương ứng ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,32 g, 3,68 mmol, hiệu suất: 104%).

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (0,91 g, 2,06 mmol, hiệu suất: 54%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6. Sau khi lọc, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 95:5) thu được amin bậc một tương ứng (0,54 g, 0,79 mmol, độ tinh khiết: 56% hiệu suất: 35%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

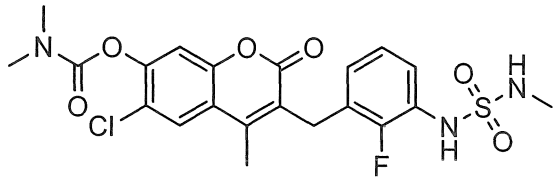
Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 7. Sau khi lọc thu được 576 mg hợp chất chưa tinh chế. Tinh chế tiếp 50 mg hợp chất này bằng LC điều chế (bazơ) thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,2 mg, 0,027 mmol, hiệu suất: 66%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 108 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (13% qua 4 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,58 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 476,1, tìm được = 476,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 18

Quá trình tổng hợp Hợp chất 109



Hợp chất 109 được điều chế trong 4 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* **3** (1,0 g, 3,53 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4 thu được cumarin tương ứng **5** (0,95 g, 2,57 mmol, hiệu suất: 73%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (0,88 g, 1,95 mmol, hiệu suất: 75%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6 thu được amin bậc một tương ứng (0,51 g, 1,22 mmol, hiệu suất: 60%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

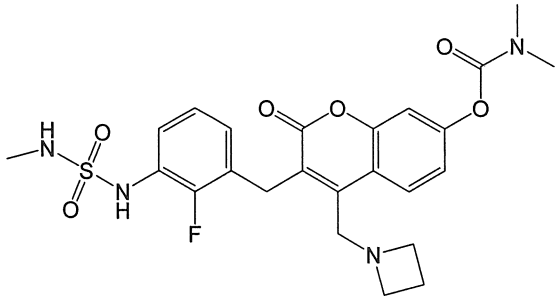
Bước 4: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 7 thu được. Sau khi lọc, thu được 588 mg hợp chất chưa tinh chế. Tinh chế tiếp 50 mg hợp chất này bằng LC điều chế (bazơ) thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,9 mg, 0,027 mmol, hiệu suất: 44%) sau khi làm lạnh khô ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 109 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (14% qua 4 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,63 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 496,1, tìm được = 496,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ví dụ 19

Quá trình tổng hợp Hợp chất 19



Hợp chất 19 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (23,9 g, 44,1 mmol) và *azetidin*, theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với sự bổ sung là thêm DIPEA (2,0 đương lượng) vào trong quá trình phản ứng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất

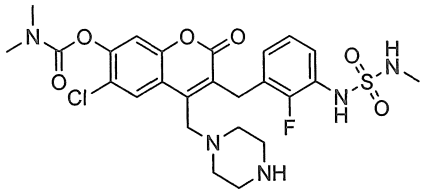
giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,8 g, 22,17 mmol, hiệu suất: 50%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 19 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (50% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,53 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 519,2, tìm được = 519,2; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,58 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,26 (s, 6H).

Ví dụ 20

Quá trình tổng hợp Hợp chất 21



Hợp chất 21 được điều chế trong 1 bước:

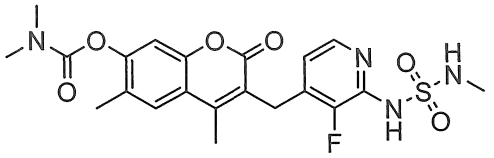
Bước 1: Bắt đầu bằng *6-clo-4-(clometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,094 mmol) và *piperazin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Kết hợp sản phẩm chưa tinh khiết với các mẻ khác và tinh chế bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, 0,037 mmol, hiệu suất: 39%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 21 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (65% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,43 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 582,2, tìm được = 582,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,64 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,53 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,40 (s, 4H).

Ví dụ 21

Quá trình tổng hợp Hợp chất 110



Hợp chất 110 được điều chế trong 4 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (1,18 g, 4,31 mmol) và *4-metylbenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào và lọc huyền phù tạo thành. Đồng bay hơi phần cặn với Et_2O. Làm khô phần cặn qua đêm ở 40 °C dưới áp suất giảm thu được cumarin tương ứng (1,7 g, 4,53 mmol, hiệu suất: 105%, độ tinh khiết: 89%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (1,94 g, 4,32 mmol, hiệu suất: 95%, độ tinh khiết: 90%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6 bắt đầu bằng 0,9 g, 2,22 mmol hợp chất D.5. Không thực hiện khử bảo vệ bằng TFA. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm. Kết hợp sản phẩm chưa tinh khiết với một mẻ khác và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH 1:0 → 94:6) thu được amin bậc một tương ứng D.6 (0,22 g, 0,303 mmol, hiệu suất: 14%, độ tinh khiết: 53%) ở dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.7. Sau khi biến đổi hoàn toàn, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Pha loãng sản phẩm chưa tinh khiết bằng CH_2Cl_2 và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH 1:0 → 96:4) thu được 141 mg dầu màu vàng. Tinh chế 25 mg sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,7 mg, 0,029 mmol, hiệu suất: 59%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

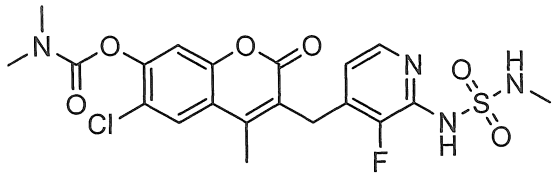
Hiệu suất: Hợp chất 110 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (8% qua 4 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,58 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 479,1, tìm được = 479,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 7,89 (s,

1H), 7,78 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 22

Quá trình tổng hợp Hợp chất 111



Hợp chất 111 được điều chế trong 4 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (15,0 g, 46,0 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào và lọc huyền phù tạo thành. Đồng bay hơi phần cặn với EtOH và nghiền nhỏ trong EtOH/Et2O. Lọc các chất rắn ra thu được cumarin tương ứng (4,8 g, 13,55 mmol, hiệu suất: 29%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (5,48 g, 11,86 mmol, hiệu suất: 87%, độ tinh khiết: 92%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6 bắt đầu bằng 1,0 g, 2,35 mmol hợp chất D.5. Không thực hiện khử bảo vệ bằng TFA. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 9:1 → 1:4) thu được amin bậc một tương ứng (0,12 g, 0,281 mmol, hiệu suất: 12%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 4: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.7 bắt đầu bằng 400 mg, 0,789 mmol amin bậc một. Sau khi biến đổi hoàn toàn, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 96:4). Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,5 mg, 0,054 mmol, hiệu suất: 7%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

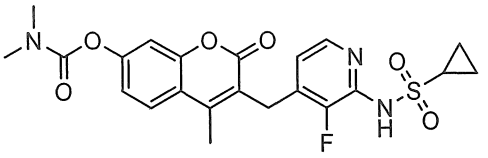
Hiệu suất: Hợp chất 111 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (0,2% qua 4 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,20 phút; *m/z* được tính cho

$[M+H]^+$ = 499,1, tìm được = 499,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Ví dụ 23

Quá trình tổng hợp Hợp chất 112



Hợp chất 112 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (10,0 g, 24,12 mmol) và *resorcinol* (2,00 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Thay vì axit perchloric, sử dụng axit sulfuric. Sau khi biến đổi hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp phản ứng (0 °C) và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến độ pH bazơ. Rửa huyền phù màu trắng tạo thành bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng (8,61 g, 23,4 mmol, hiệu suất: 97%, độ tinh khiết: 87%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (9,33 g, 23,16 mmol, hiệu suất: 99%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Thêm Xantphos (59,2 mg, 0,102 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (250 mg, 0,768 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (11,49 mg, 0,051 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa dimetylcarbamat (200 mg, 0,512 mmol, 1,0 đương lượng) và xyclopropansulfonamit (93 mg, 0,768 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (sấy siêu khô) (0,1 M) trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở 100 °C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút celite rửa giải bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/EtOAc = 1:0 → 6:4). Tinh chế tiếp sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (89 mg, 0,208 mmol, hiệu suất: 41%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

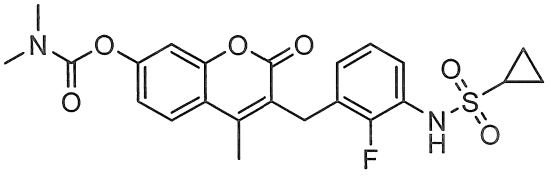
Hiệu suất: Hợp chất 112 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (39% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,43 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 476,1, tìm được = 476,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,48

(s, 3H), 1,16 – 0,93 (m, 4H).

Ví dụ 24

Quá trình tổng hợp Hợp chất 113



Hợp chất 113 được điều chế trong 1 bước:

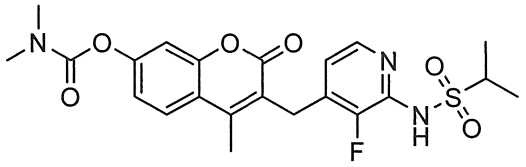
Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,1 g, 0,27 mmol) và Xyclopropansulfonyl clorua, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3 thu được hợp chất nêu ở đề mục (71,4 mg, 0,15 mmol, hiệu suất: 56%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 113 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (56% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,58 phút; *m/z* được tính cho $[M+H_2O]^+$ = 492,4, tìm được = 492,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,09 – 6,94 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,64 (tt, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,00 – 0,80 (m, 4H).

Ví dụ 25

Quá trình tổng hợp Hợp chất 114



Hợp chất 114 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (10,0 g, 24,12 mmol) và *resorcinol* (2,00 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Thay vì axit perchloric, sử dụng axit sulfuric. Sau khi biến đổi hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp phản ứng (0 °C) và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến độ pH bazơ. Rửa huyền phù trắng tạo thành bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng (8,61 g, 23,4 mmol, hiệu suất: 97%, độ tinh khiết: 87%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (9,33 g, 23,16 mmol, hiệu suất: 99%) ở dạng chất rắn màu be.

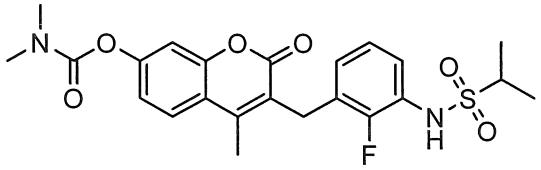
Bước 3: Thêm Xantphos (29,6 mg, 0,051 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (125 mg, 0,384 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (5,7 mg, 0,026 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa dimetylcarbamat (100 mg, 0,256 mmol, 1,0 đương lượng) và isopropylsulfonamit (47 mg, 0,384 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-Dioxan (siêu khô) (0,1 M) trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở 100 °C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút celite rửa giải bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/EtOAc = 1:0 → 6:4). Tinh chế tiếp sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (37 mg, 0,077 mmol, hiệu suất: 30%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 114 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (29% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,47 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 478,1, tìm được = 478,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 8,05 – 7,82 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,08 – 3,86 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 26

Quá trình tổng hợp Hợp chất 115



Hợp chất 115 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,1 g, 0,27 mmol) và *2-Propansulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Thời gian phản ứng là 3 ngày và tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/EtOAc = 1:0 → 6:4) thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,8 mg, 0,074 mmol, hiệu suất: 27%) ở dạng chất rắn màu trắng.

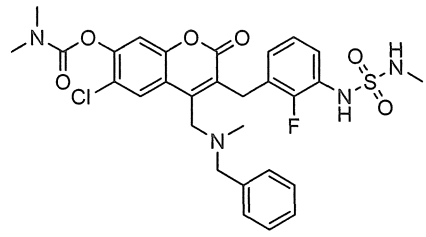
Hiệu suất: Hợp chất 115 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (27% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,62 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 477,1, tìm được = 477,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,58 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz,

1H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,22 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

Ví dụ 27

Quá trình tổng hợp Hợp chất 116



Hợp chất 116 được điều chế trong 1 bước:

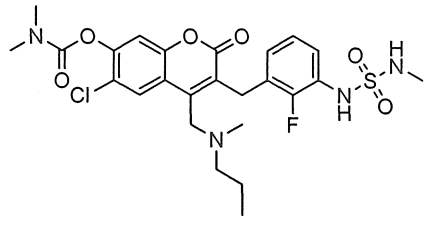
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-6-clo-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (45 mg, 0,075 mmol, độ tinh khiết:40%) và *N-Metylbenzylamin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, có sự bổ sung Net_3 3,0 đương lượng. Tinh chế sản phẩm này bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,8 mg, 0,021 mmol, hiệu suất: 66%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 116 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (66% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,98 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 617,2/619,2, tìm được = 617,4/619,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,52 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H).

Ví dụ 28

Quá trình tổng hợp Hợp chất 117



Hợp chất 117 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-6-clo-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (45 mg, 0,075

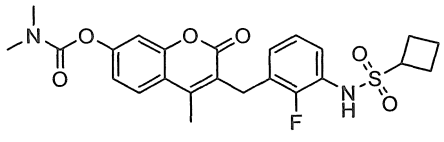
mmol, độ tinh khiết:40%) và *N-Metylpropylamin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, có sự bổ sung Net_3 3,0 đương lượng. Tinh chế sản phẩm này bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,8 mg, 0,007 mmol, hiệu suất: 21%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 117 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (21% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,94 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 569,2/571,2, tìm được = 569,4/571,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,44 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 29

Quá trình tổng hợp Hợp chất 118



Hợp chất 117 được điều chế trong 1 bước:

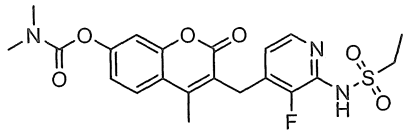
Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,1 g, 0,27 mmol) và xyclobutansulfonyl clorua, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0 mg, 0,016 mmol, hiệu suất: 6%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 117 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (6% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,65 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 489,1, tìm được = 489,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 3H), 7,06 – 6,88 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,90 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 – 2,13 (m, 4H), 1,97 – 1,80 (m, 2H).

Ví dụ 30

Quá trình tổng hợp Hợp chất 119



Hợp chất 119 được điều chế trong 1 bước:

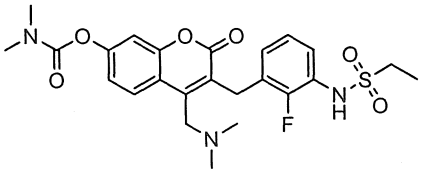
Bước 1: Bắt đầu bằng *3-((2-amino-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,05 g, 0,135 mmol) và *Etansulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,6 mg, 0,007 mmol, hiệu suất: 6%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 119 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (6% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,42 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 464,1, tìm được = 464,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,01 – 7,80 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,63 – 3,42 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 31

Quá trình tổng hợp Hợp chất 120



Hợp chất 120 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,516 g, 1,115 mmol) và *etansulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3 thu được hợp chất sulfamoyl (320 mg, 0,678 mmol, hiệu suất: 61%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1) thu được hợp chất brom tương ứng (324 mg, 0,53 mmol, hiệu suất: 79%, độ tinh khiết: 89%) ở dạng chất rắn màu trắng.

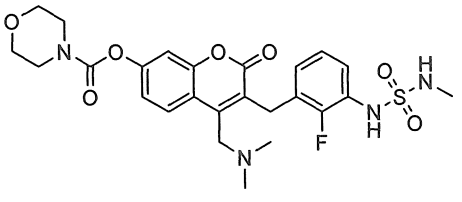
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 10 mg, 0,016 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ tiếp sau đó là SFC CEL-2 gradien thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8 mg, 0,005 mmol, hiệu suất: 33%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 120 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (16% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,61 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 506,2, tìm được = 506,4; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,49 – 6,43 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,16 (q, J = 7,4 Hz, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 32

Quá trình tổng hợp Hợp chất 121



Hợp chất 121 được điều chế trong 1 bước:

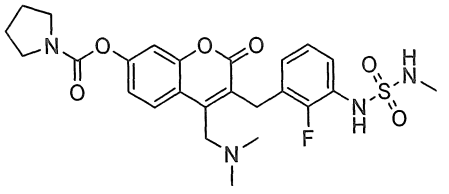
Bước 1: Bắt đầu bằng *phenol* (20 mg, 0,046 mmol) và *4-Morpholincarbonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất F.2. Tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 0,029 mmol, hiệu suất: 64%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 121 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (64% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,39 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 549,2, tìm được = 549,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,00 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 6,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4H), 3,70 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 2,76 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,28 (s, 6H).

Ví dụ 33

Quá trình tổng hợp Hợp chất 122



Hợp chất 122 được điều chế trong 1 bước:

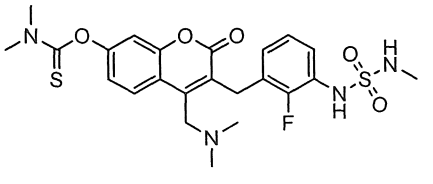
Bước 1: Bắt đầu bằng *phenol* (20 mg, 0,046 mmol) và *4-Morpholincarbonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất F.2. Tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 0,029 mmol, hiệu suất: 64%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 122 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (64% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,39 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 549,2, tìm được = 549,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 7,00 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 6,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4H), 3,70 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 2,76 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,28 (s, 6H).

Ví dụ 34

Quá trình tổng hợp Hợp chất 123



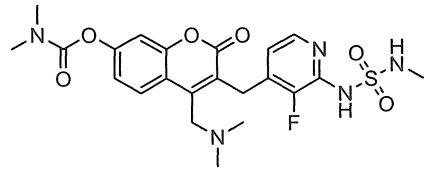
Hợp chất 123 được điều chế trong 1 bước.

Bước 1: Bắt đầu ở bước tổng hợp chung hòa tan hợp chất D.4 (155 mg, 0,356 mmol) trong MeCN (1,8 mL) và DMAP (130 mg, 1,07 mmol, 3 đương lượng) và thêm dimetylthiocarbamoyl clorua (66 mg, 0,53 mmol, 1,5 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và trong 4 giờ ở 40 °C. Tinh chế phản ứng như vậy bằng phương pháp "sắc ký điều chế dung môi axit" thu được hợp chất nêu ở đề mục (163 mg, 0,31 mmol, hiệu suất: 86%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,951 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 523,2, tìm được = 523,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,16 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,41 – 3,30 (m, 6H), 2,55 – 2,52 (m, 3H), 2,20 (s, 6H).

Ví dụ 35

Quá trình tổng hợp Hợp chất 124



Hợp chất 124 được điều chế trong 1 bước:

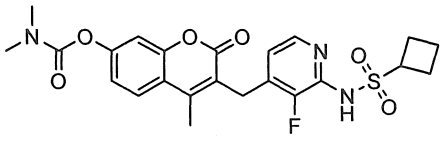
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(clometyl)-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (390 mg g, 0,391 mmol, độ tinh khiết: 50%) và *dimetylamin 2M trong MeOH*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp "sắc ký điều chế dung môi axit" thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 g, 0,155 mmol, hiệu suất: 40%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 124 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (40% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,80 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 508,2, tìm được = 508,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,34 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,20 (s, 6H).

Ví dụ 36

Quá trình tổng hợp Hợp chất 125



Hợp chất 125 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (10,0 g, 24,12 mmol) và *resorcinol* (2,00 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Thay vì axit perchloric, sử dụng axit sulfuric. Sau khi biến đổi hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp phản ứng (0 °C) và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến độ pH bazơ. Rửa huyền phù trắng tạo thành bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng (8,61 g, 23,4 mmol, hiệu suất: 97%, độ tinh khiết: 87%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (9,33 g, 23,16 mmol, hiệu suất: 99%) ở dạng chất rắn màu be.

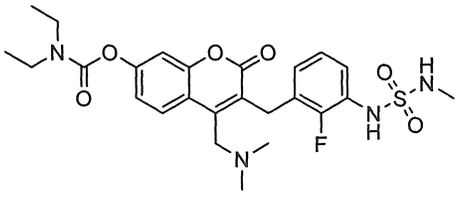
Bước 3: Thêm Xantphos (59,2 mg, 0,102 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (250 mg, 0,768 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (11,5 mg, 0,051 mmol, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa dimetylcarbamat (200 mg, 0,512 mmol, 1,0 đương lượng) và xyclobutansulfonamit (104 mg, 0,768 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (siêu khô) (0,1 M) trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở 100 °C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua nút celite rửa giải bằng CH_2Cl_2. Cô dịch lọc và tinh chế bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (53 mg, 0,107 mmol, hiệu suất: 21%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 125 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (20% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 3,71 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 490,2, tìm được = 490,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,53 (bs, 1H), 8,00 – 7,79 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,50 (bs, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,48 – 2,34 (m, 5H), 2,29 – 2,17 (m, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 2H).

Ví dụ 37

Quá trình tổng hợp Hợp chất 126



Hợp chất 125 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *phenol* (20 mg, 0,046 mmol) và dietylcarbamyl clorua, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất F.2. Tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế

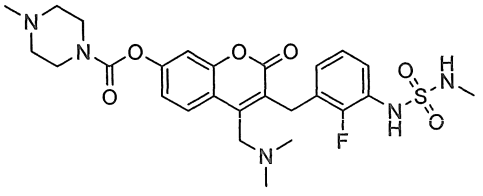
dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,7 mg, 0,018 mmol, hiệu suất: 39%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 125 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (39% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,65 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 535,2, tìm được = 535,1; không có HNMR, hợp chất được điều chế trong thư viện.

Ví dụ 38

Quá trình tổng hợp Hợp chất 127



Hợp chất 126 được điều chế trong 1 bước:

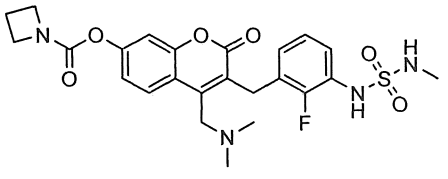
Bước 1: Bắt đầu bằng *phenol* (20 mg, 0,046 mmol) và *4-Metyl-1-piperazincarbonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất F.2. Tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,8 mg, 0,032 mmol, hiệu suất: 70%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 126 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (70% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,33 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 562,2, tìm được = 562,1; không có HNMR, hợp chất được điều chế trong thư viện.

Ví dụ 39

Quá trình tổng hợp Hợp chất 128



Hợp chất 128 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *phenol* (50 mg, 0,115 mmol) và *azetidin-1-carbonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất F.2, thêm DMAP (0,6 đương lượng) và Et_3N (1,1 đương lượng) vào và thực hiện phản ứng trong CH_2Cl_2 (0,11 M). Sau khi biến đổi

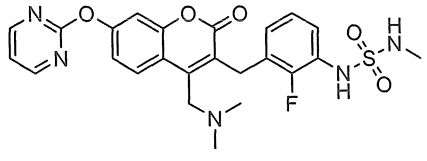
hoàn toàn, cô hỗn hợp phản ứng và thêm nước vào phần cặn. Chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 0,012 mmol, hiệu suất: 10%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 128 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (10% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,44 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 519,2, tìm được = 519,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 7,03 – 6,96 (m, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,44 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,75 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,36 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 2,27 (s, 6H).

Ví dụ 40

Quá trình tổng hợp Hợp chất 129



Hợp chất 129 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Thêm kali cacbonat (26 mg, 0,19 mmol, 1,6 đương lượng) vào dung dịch chứa dẫn xuất phenol (50 mg, 0,115 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-Bromopyrimidin (30 mg, 0,19 mmol, 1,6 đương lượng) trong *N,N*-Dimetylformamit (khô) (2 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 5 giờ ở 80 °C. Thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,0 mg, 0,016 mmol, hiệu suất: 14%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

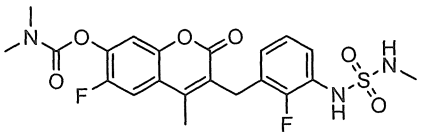
Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (14% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,34 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 514,2, tìm được = 514,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,60 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,81 (m,

1H), 6,61 (s, 1H), 4,43 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,77 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,29 (s, 6H).

Ví dụ 41

Quá trình tổng hợp Hợp chất 130



Hợp chất 130 được điều chế trong 4 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* (2,0 g, 7,06 mmol) và *4-flobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4 thu được hợp chất cumarin tương ứng (2,85 g, 8,13 mmol, hiệu suất: 115%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5. Với thời gian phản ứng là 2,5 ngày, thu được dimetylcarbamat tương ứng (2,28 g, 5,01 mmol, độ tinh khiết: 92%, hiệu suất: 61%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6 thu được amin bậc một tương ứng (1,28 g, 3,11 mmol, hiệu suất: 57%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

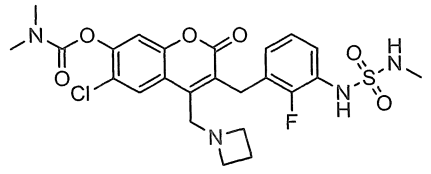
Bước 4: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 7. Sau khi lọc, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 97:3) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,043 g, 2,15 mmol, hiệu suất: 65%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 130 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (26% qua 4 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,55 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 480,1, tìm được = 480,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 7,86 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 42

Quá trình tổng hợp Hợp chất 131



Hợp chất 131 được điều chế trong 1 bước:

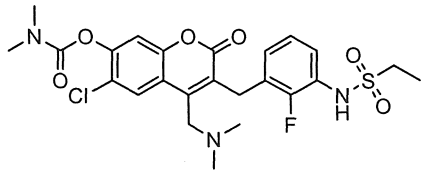
Bước 1: Bắt đầu bằng *6-clo-4-(clometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (20 mg, 0,038 mmol) và *azetidin*, theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, có sự bổ sung kali cacbonat 3,0 đương lượng. Kết hợp sản phẩm chưa tinh khiết với các mẻ khác và tinh chế bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (44 mg, 0,076 mmol, hiệu suất: 65%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (65% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,95 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 553,1, tìm được = 553,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,16 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,53 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,91 (p, J = 7,0 Hz, 2H).

Ví dụ 43

Quá trình tổng hợp Hợp chất 132



Hợp chất 132 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,320 g, 0,585 mmol) và *etansulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Trong quá trình làm sạch, kết hợp hỗn hợp phản ứng với một mẻ khác thu được sulfamoyl (350 mg, 0,704 mmol, hiệu suất: 92%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1) tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất brom tương ứng (65 mg, 0,113 mmol, hiệu suất: 19%) ở dạng chất rắn màu be.

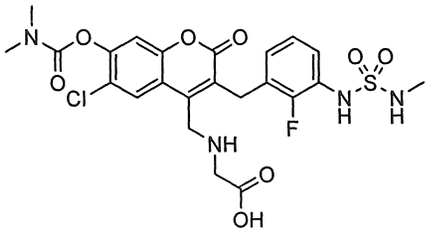
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bằng cách sử dụng *dimetylamin 2M trong MeOH*. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (39 mg, 0,073 mmol, hiệu suất: 65%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 132 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (11% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp V): t_R = 3,92 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 540,1/542,1, tìm được = 540,1/542,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 44

Quá trình tổng hợp Hợp chất 133



Hợp chất 133 được điều chế tương tự với hợp chất 225 với hợp chất clorua thay cho hợp chất bromua.

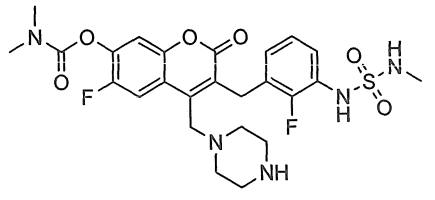
Bước-1: Khuấy 6-clo-4-(clometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (300 mg, 0,564 mmol) và trietylamin (236 uL, 1,69 mmol, 3 đương lượng) ở 40 °C trong DCM (7 mL) và thêm tert-butyl glyxinat (308 uL, 2,25 mmol, 4 đương lượng) vào. Ngày tiếp theo, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng DCM (2x). Làm khô dịch chiết được gộp lại qua nước muối và natri sulfat và làm bay hơi. Hòa tan lại phần cặn trong 1 mL DCM và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp

'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được chất trung gian *tert*-butyleste (126 mg, 0,20 mmol, hiệu suất: 35%).

Bước-2*:* Khuấy chất trung gian của bước trước (126 mg, 0,20 mmol) trong 2 mL DCM và 2 mL HCl 4 N trong dioxan (58 mmol, 287 đương lượng). Ngày tiếp theo, làm bay hơi các chất dễ bay hơi và giải hấp phần cặn với DCM và hòa tan lại sản phẩm thô trong MeCN và tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (94 mg, 0,16 mmol, hiệu suất: 81%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Ví dụ 45

Quá trình tổng hợp Hợp chất 134



Hợp chất 134 được điều chế trong 1 bước:

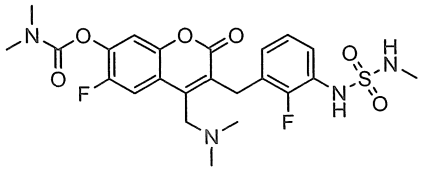
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(clometyl)-6-flo-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (30 mg, 0,058 mmol) và *piperazin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Có sự bổ sung Et_3N 3,0 đương lượng. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,3 mg, 0,029 mmol, hiệu suất: 51%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 134 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (51% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,39 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 566,2, tìm được = 566,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,04 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,63 – 2,55 (m, 4H), 2,55 – 2,52 (m, 3H), 2,41 – 2,28 (m, 4H).

Ví dụ 46

Quá trình tổng hợp Hợp chất 135



Hợp chất 135 được điều chế trong 1 bước:

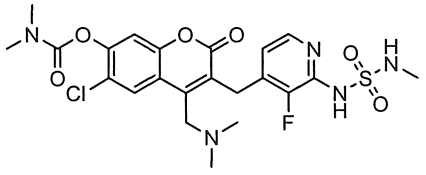
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(clometyl)-6-flo-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,097 mmol) và *dimetylamin 2M trong MeOH*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Gộp sản phẩm này với một mẻ khác và tinh chế bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,1 mg, 0,017 mmol, hiệu suất: 18%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (18% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,63 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 525,2, tìm được = 525,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,54 – 2,51 (m, 3H), 2,18 (s, 6H).

Ví dụ 47

Quá trình tổng hợp Hợp chất 136



Hợp chất 136 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-6-clo-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (151 mg, 0,055 mmol, độ tinh khiết: 21%) và *dimetylamin 2M trong MeOH* (109 đương lượng), theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Thực hiện phản ứng hoàn toàn. Tinh chế

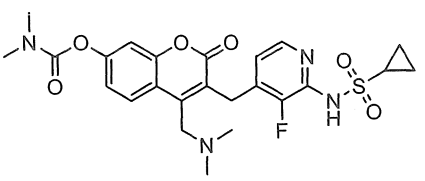
sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,022 mmol, hiệu suất: 40%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Hiệu suất: Hợp chất 136 được tách ở dạng chất rắn màu vàng sáng (40% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp V): t_R = 2,96 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 542,1, tìm được = 542,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,78 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,20 (s, 6H).

Ví dụ 48

Quá trình tổng hợp Hợp chất 205



Hợp chất 205 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Thêm Xantphos (0,148 g, 0,256 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (0,625 g, 1,919 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (0,049 g, 0,218 mmol, 0,17 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (0,5 g, 1,279 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonamit (1,41 g, 12,92 mmol, 10,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 24 giờ ở 100 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng H_2O và CH_2Cl_2. Tách các lớp dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1). Tinh chế sản phẩm còn chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được 3-((2-(etylsulfonamido)-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (32 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 5,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng H_2SO_4 1N và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (42 mg, 0,046 mmol, hiệu suất: 64%, độ tinh khiết: 59%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

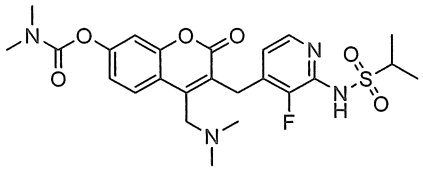
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 33 mg, 0,040 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,4 mg, 0,016 mmol, hiệu suất: 40%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 205 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (1% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 2,32 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 519,2, tìm được = 519,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,21 (s, 7H), 0,92 (d, J = 41,0 Hz, 4H).

Ví dụ 49

Quá trình tổng hợp Hợp chất 137



Hợp chất 137 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Thêm Xantphos (0,148 g, 0,256 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (0,625 g, 1,919 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (0,049 g, 0,218 mmol, 0,17 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (0,5 g, 1,279 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonamit (1,41 g, 12,92 mmol, 10,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 24 giờ ở 100 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng H_2O và CH_2Cl_2. Tách các lớp dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1). Tinh chế sản phẩm còn chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được 3-((2-(etylsulfonamido)-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (32 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 5,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng H_2SO_4 1N và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc

và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (42 mg, 0,046 mmol, hiệu suất: 64%, độ tinh khiết: 59%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

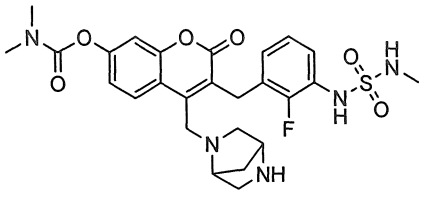
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 106 mg, 0,078 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết hai lần bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, 0,044 mmol, hiệu suất: 57%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 137 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (1% qua 3 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 2,38 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 521,2, tìm được = 521,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ 50

Quá trình tổng hợp Hợp chất 138



Hợp chất 138 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (100 mg, 0,184 mmol) và *tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong CH_2Cl_2 và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:9). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được Boc-amin (73 mg, 0,111 mmol, 120%) ở dạng dầu không màu.

Bước 2: Hòa tan Boc-amin trong CH_2Cl_2 (0,05 M) và thêm TFA (341 µL, 4,43 mmol, 40 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng tiếp sau đó là một ít Na_2CO_3 bão hòa trong nước. Chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối,

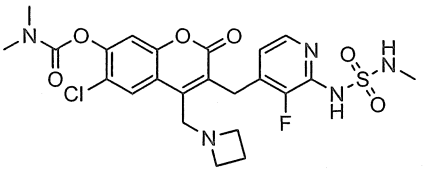
làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,4 mg, 0,045 mmol, hiệu suất: 40%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 138 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (83% qua 2 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,28 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 560,2, tìm được = 560,2; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,85 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,93 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 2H).

Ví dụ 51

Quá trình tổng hợp Hợp chất 139



Hợp chất 139 được điều chế trong 1 bước:

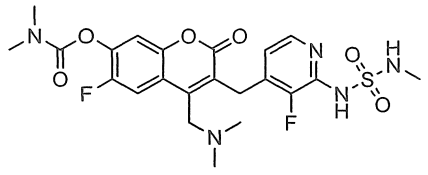
Bước 1: Bắt đầu bằng *6-clo-4-(clometyl)-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (100 mg, 0,12 mmol, độ tinh khiết: 64%) và *azetidin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Thực hiện phản ứng trong THF 0,12 M và có sự bổ sung NaI 2,0 đương lượng. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit tiếp sau đó là tinh chế trên sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,5 mg, 0,011 mmol, hiệu suất: 9%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 139 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (9% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,25 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 554,1, tìm được = 554,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,43 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,18 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,91 (p, J = 6,8 Hz, 2H).

Ví dụ 52

Quá trình tổng hợp Hợp chất 140



Hợp chất 140 được điều chế trong 1 bước:

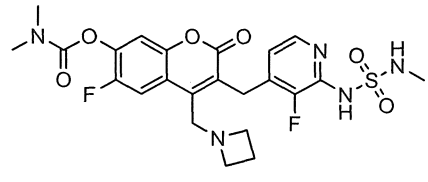
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-6-flo-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,050 mmol, độ tinh khiết: 56%) và *dimetylamin 2M trong MeOH*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Thực hiện phản ứng trong THF thay vì MeOH. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit tiếp sau đó là tinh chế bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,8 mg, 0,011 mmol, hiệu suất: 22%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 140 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (22% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,17 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 526,2, tìm được = 526,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 8,02 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,20 (s, 6H).

Ví dụ 53

Quá trình tổng hợp Hợp chất 141



Hợp chất 141 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-6-flo-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,05 mmol, độ tinh khiết: 56%) và *azetidin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Thực hiện phản ứng trong THF 0,05 M. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit tiếp sau đó là tinh chế trên Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất

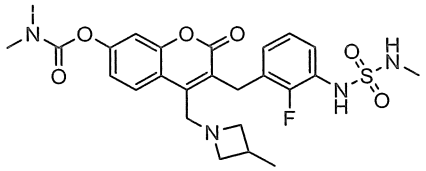
nêu ở đề mục (4,6 mg, 0,008 mmol, hiệu suất: 16%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 141 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (16% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,16 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 538,2, tìm được = 538,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,18 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,90 (dd, J = 7,9, 6,0 Hz, 2H).

Ví dụ 54

Quá trình tổng hợp Hợp chất 142



Hợp chất 142 được điều chế trong 1 bước:

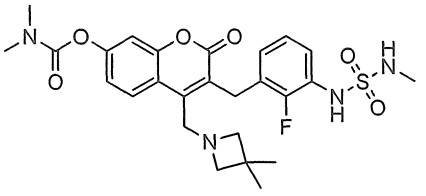
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (33 mg, 0,061 mmol) và *3-metylazetidin hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2 với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 0,045 mmol, hiệu suất: 74%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 142 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (74% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 2,44 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 533,2, tìm được = 533,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ví dụ 55

Quá trình tổng hợp Hợp chất 143



Hợp chất 143 được điều chế trong 1 bước:

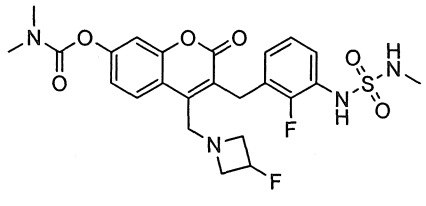
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (33 mg, 0,061 mmol) và *3,3-dimetylazetidin hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,2 mg, 0,048 mmol, hiệu suất: 78%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 143 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (78% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 2,52 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 547,2, tìm được = 547,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,22 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,92 (d, J = 9,8 Hz, 7H), 2,53 (s, 3H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 56

Quá trình tổng hợp Hợp chất 144



Hợp chất 144 được điều chế trong 1 bước:

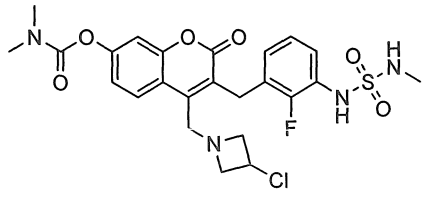
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (33 mg, 0,061 mmol) và *3-floazetidin, hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,8 mg, 0,044 mmol, hiệu suất: 72%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 144 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (72% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 2,69 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 537,2, tìm được = 537,1; 1H NMR (1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,39 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,08 (dt, J = 57,6, 5,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 3H), 3,22 – 3,14 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,53 (s, 1H).

Ví dụ 57

Quá trình tổng hợp Hợp chất 145



Hợp chất 145 được điều chế trong 1 bước:

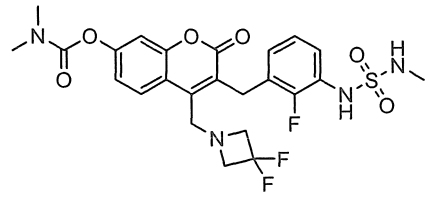
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (33 mg, 0,061 mmol) và *3-cloazetidin hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,9 mg, 0,019 mmol, hiệu suất: 32%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 145 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (32% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 3,08 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 553,2/555,2, tìm được = 553,1/555,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,51 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 7H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

Ví dụ 58

Quá trình tổng hợp Hợp chất 146



Hợp chất 146 được điều chế trong 1 bước:

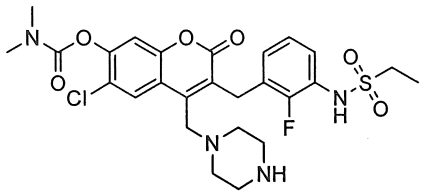
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (26 mg, 0,048 mmol) và *3,3-Difloazetidin hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,4 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng gradien SFC 2-PIC thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 0,013 mmol, hiệu suất: 26%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 146 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (26% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 3,67 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 555,2, tìm được = 555,1; 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,08 (d, J = 12,0 Hz, 4H), 3,65 (t, J = 12,1 Hz, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

Ví dụ 59

Quá trình tổng hợp Hợp chất 147



Hợp chất 147 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,320 g, 0,585 mmol) và *etansulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Trong quá trình làm sạch kết hợp hỗn hợp phản ứng với một mẻ khác thu được sulfamoyl (350 mg, 0,704 mmol, hiệu suất: 92%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1) tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất brom tương ứng (65 mg, 0,113 mmol, hiệu suất: 19%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 0,2 g, 0,16 mmol hợp chất brom bằng cách sử dụng *piperazin* và Et_3N (2,0 đương lượng). Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ tiếp sau đó là sắc ký điều chế

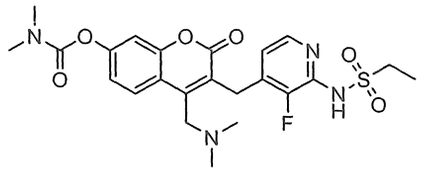
dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, 0,036 mmol, hiệu suất: 22%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 147 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (4% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,47 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 581,2/583,2, tìm được = 581,2/583,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,13 – 3,07 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,46 (s, 4H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 60

Quá trình tổng hợp Hợp chất 148



Hợp chất 148 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Thêm Xantphos (0,148 g, 0,256 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (0,625 g, 1,919 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (0,049 g, 0,218 mmol, 0,17 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (0,5 g, 1,279 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonamit (1,41 g, 12,92 mmol, 10,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 24 giờ ở 100 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng H_2O và CH_2Cl_2. Tách các lớp dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1). Tinh chế sản phẩm còn chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được 3-((2-(etylsulfonamido)-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (32 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 5,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng H_2SO_4 1N và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (42 mg, 0,046 mmol, hiệu suất: 64%, độ tinh khiết: 59%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

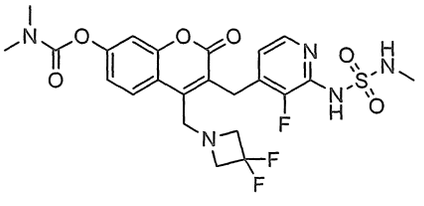
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 27 mg, 0,029 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng gradien SFC 2-PIC tiếp sau đó là Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5 mg, 0,007 mmol, hiệu suất: 24%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 148 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (1% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,83 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 507,2, tìm được = 507,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,37 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 61

Quá trình tổng hợp Hợp chất 149



Hợp chất 149 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (30 mg, 0,055 mmol) và *3,3-difloazetidin hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Với ngoại trừ việc thực hiện phản ứng trong CH_2Cl_2 và thêm Et_3N vào. Sau khi khuấy trong 24 giờ thêm NaI (2,00 đương lượng), 3,3-difloazetidin hydroclorua (1,00 đương lượng) và Et_3N (1,00 đương lượng) vào và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm K_2CO_3 (1,00 đương lượng) và 3,3-difloazetidin hydroclorua (1,00 đương lượng) vào và khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm này bằng gradien SFC 2-PIC thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,4 mg, 0,006 mmol, hiệu suất: 11%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

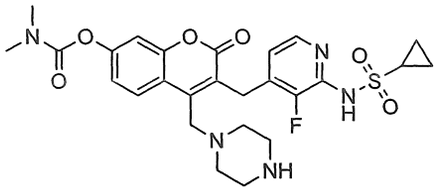
Hiệu suất: Hợp chất 149 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (11% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,52 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 556,2, tìm được = 556,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J =

8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,03 (d, J = 16,4 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 12,1 Hz, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,24 (s, 1H).

Ví dụ 62

Quá trình tổng hợp Hợp chất 150



Hợp chất 150 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Thêm Xantphos (0,148 g, 0,256 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (0,625 g, 1,919 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (0,049 g, 0,218 mmol, 0,17 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (0,5 g, 1,279 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonamit (1,41 g, 12,92 mmol, 10,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 24 giờ ở 100 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng H_2O và CH_2Cl_2. Tách các lớp dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1). Tinh chế sản phẩm còn chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được 3-((2-(etylsulfonamido)-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (32 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 5,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng H_2SO_4 1N và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (42 mg, 0,046 mmol, hiệu suất: 64%, độ tinh khiết: 59%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 33 mg, 0,040 mmol hợp chất brom và *piperazin* trong THF. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng SFC BEH gradien tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,75 mg, 0,010 mmol, hiệu suất: 25%) ở dạng chất rắn màu trắng.

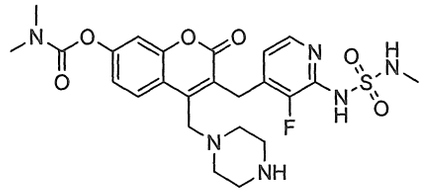
Hiệu suất: Hợp chất 150 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (1% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,91 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 560,2, tìm được = 560,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,33 (s, 2H),

8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,73 – 2,63 (m, 4H), 0,88 (s, 2H), 0,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ví dụ 63

Quá trình tổng hợp Hợp chất 151



Hợp chất 151 được điều chế trong 1 bước:

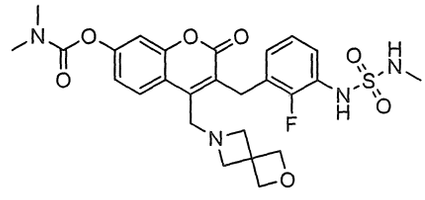
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(clometyl)-3-((3-flo-2-((N-metylsulfamoyl)amino)pyridin-4-yl)metyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg g, 0,064 mmol, độ tinh khiết: 70%) và *piperazin*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Với ngoại trừ là THF được sử dụng. Tinh chế sản phẩm này bằng SFC BEH gradien tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, 0,007 mmol, hiệu suất: 10%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 151 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (10% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,01 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 549,2, tìm được = 549,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ví dụ 64

Quá trình tổng hợp Hợp chất 152



Hợp chất 152 được điều chế trong 1 bước:

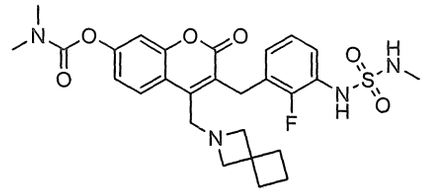
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (18 mg, 0,033 mmol) và *2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong CH_2Cl_2 và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,2 mg, 0,023 mmol, hiệu suất: 68%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 162 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (68% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,37 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 561,2, tìm được = 561,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 3H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,06 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,53 (s, 2H).

Ví dụ 65

Quá trình tổng hợp Hợp chất 153



Hợp chất 153 được điều chế trong 1 bước:

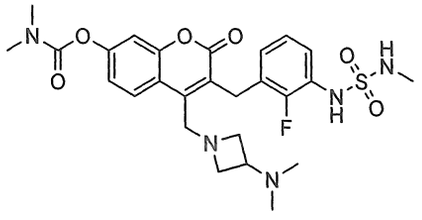
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (40 mg, 0,074 mmol) và *2-azaspiro[3.3]heptan hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,8 mg, 0,028 mmol, hiệu suất: 38%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 153 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (38% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,96 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 559,2, tìm được = 559,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,14 (s, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,53 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,96 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,74 – 1,63 (m, 2H).

Ví dụ 66

Quá trình tổng hợp Hợp chất 154



Hợp chất 154 được điều chế trong 1 bước:

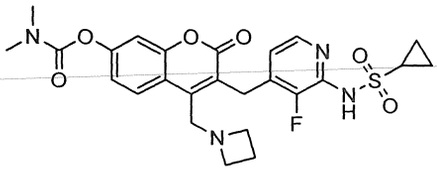
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (40 mg, 0,074 mmol) và *N,N-dimetylazetidin-3-amin dihydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 mg, 0,035 mmol, hiệu suất: 47%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 154 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (47% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,92 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 562,2, tìm được = 562,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 – 6,77 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,75 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,92 (s, 6H).

Ví dụ 67

Quá trình tổng hợp Hợp chất 155



Hợp chất 155 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Thêm Xantphos (0,148 g, 0,256 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (0,625 g, 1,919 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (0,049 g, 0,218 mmol, 0,17 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-

7-yl dimetylcarbamat (0,5 g, 1,279 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonamit (1,41 g, 12,92 mmol, 10,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 24 giờ ở 100 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng H_2O và CH_2Cl_2. Tách các lớp dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1). Tinh chế sản phẩm còn chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được 3-((2-(etylsulfonamido)-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (32 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 5,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng H_2SO_4 1N và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (42 mg, 0,046 mmol, hiệu suất: 64%, độ tinh khiết: 59%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

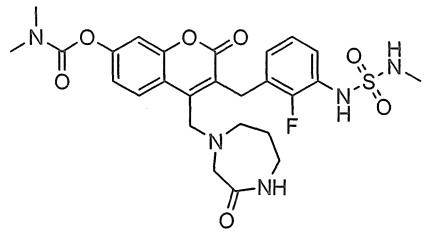
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 33 mg, 0,040 mmol hợp chất brom và *azetidin*. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký điều chế dung môi axit tiếp sau đó là SFC BEH gradien thu được hợp chất nêu ở đề mục (17,4 mg, 0,030 mmol, hiệu suất: 73%, độ tinh khiết: 90%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 155 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (2,5% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,09 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 531,2, tìm được = 531,2; 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 6,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,25 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,03 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,04 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (dt, J = 7,0, 3,4 Hz, 2H), 1,12 – 1,05 (m, 2H), 0,86 (d, J = 18,2 Hz, 1H).

Ví dụ 68

Quá trình tổng hợp Hợp chất 156



Hợp chất 156 được điều chế trong 1 bước:

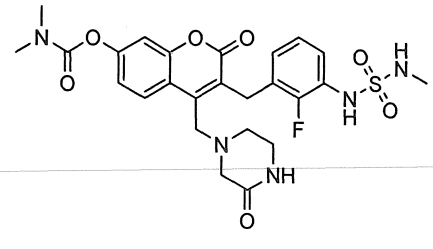
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,092 mmol) và *1,4-Diazepan-2-on*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,3 mg, 0,051 mmol, hiệu suất: 55%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 156 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (55% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,33 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 574,2, tìm được = 574,2; 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 6,84 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,38 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,20 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,78 (dd, J = 15,3, 5,5 Hz, 5H), 0,83 (s, 1H).

Ví dụ 69

Quá trình tổng hợp Hợp chất 157



Hợp chất 157 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,092 mmol) và *piperazin-2-on*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm

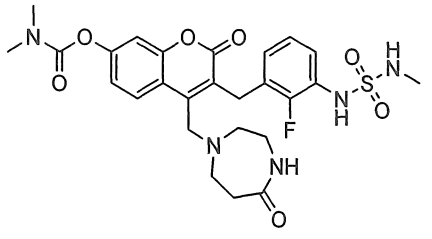
này bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,3 mg, 0,049 mmol, hiệu suất: 53%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 157 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (53% qua 1 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,27 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 562,2, tìm được = 562,2; 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,75 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,60 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

Ví dụ 70

Quá trình tổng hợp Hợp chất 158



Hợp chất 158 được điều chế trong 1 bước:

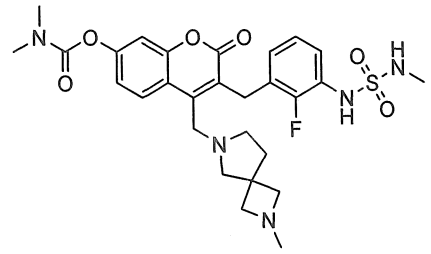
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (19 mg, 0,035 mmol) và *1,4-diazepan-5-on*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm K_2CO_3 (1,8 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký điều chế dung môi axit tiếp sau đó là sắc ký điều chế dung môi axit thứ hai thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,1mg, 0,009 mmol, hiệu suất: 25%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 158 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (25% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,30 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 576,2, tìm được = 576,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,63 – 2,51 (m, 7H), 2,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

Ví dụ 71

Quá trình tổng hợp Hợp chất 159



Hợp chất 159 được điều chế trong 1 bước:

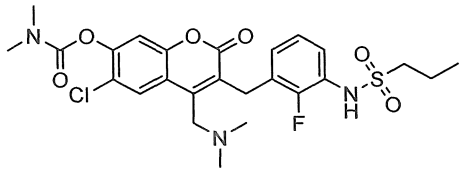
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,092 mmol) và *2-metyl-2,6-diazaspiro[3,4]octane dihydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm K_2CO_3 (1,8 đương lượng) vào. Sau khi biến đổi hoàn toàn, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và CH_2Cl_2. Lọc các chất rắn ra và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2sO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ' thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,7 mg, 0,008 mmol, hiệu suất: 8%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 159 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (8% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,84 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 588,2, tìm được = 588,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,47 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

Ví dụ 72

Quá trình tổng hợp Hợp chất 160



Hợp chất 160 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Khuấy huyền phù chứa *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,500 g, 0,914 mmol, 1,0 đương lượng) và propan-1-sulfonyl clorua (257 µL, 2,285 mmol, 2,50 đương lượng) trong pyridin (2,8 mL, 34,7 mmol, 38đương lượng) trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm HCl 1M vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được 6-clo-3-(2-flo-3-(propylsulfonamido)benzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (476 mg, 0,932 mmol, hiệu suất: 102%) ở dạng bọt màu vàng sáng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng HCl 1M. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:1) thu được hỗn hợp gồm hợp chất clorua và brom (110 mg, 0,186 mmol, hiệu suất: 20%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 50 mg, 0,092 mmol Hợp chất E.4 và dụng *dimetylamin 2M trong MeOH*. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 ngày. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 0,022 mmol, hiệu suất: 23%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

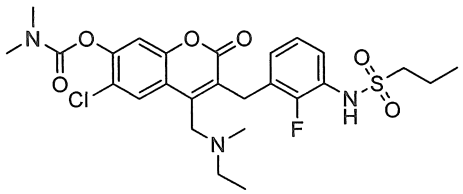
Hiệu suất: Hợp chất 160 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (5% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,09 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 554,1/556,1, tìm được = 554,2/556,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J =

6,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,08 – 3,01 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 73

Quá trình tổng hợp Hợp chất 161



Hợp chất 161 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Khuấy huyền phù chứa *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,500 g, 0,914 mmol, 1,0 đương lượng) và propan-1-sulfonyl clorua (257 µL, 2,285 mmol, 2,50 đương lượng) trong pyridin (2,8 mL, 34,7 mmol, 38 đương lượng) trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm HCl 1M vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được 6-clo-3-(2-flo-3-(propylsulfonamido)benzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (476 mg, 0,932 mmol, hiệu suất: 102%) ở dạng bọt màu vàng sáng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng HCl 1M. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:1) thu được hỗn hợp gồm hợp chất clorua và brom (110 mg, 0,186 mmol, hiệu suất: 20%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 50 mg, 0,092 mmol Hợp chất E.4 và sử dụng *n-etylamin*. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 ngày. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, 0,003 mmol, hiệu suất: 4%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

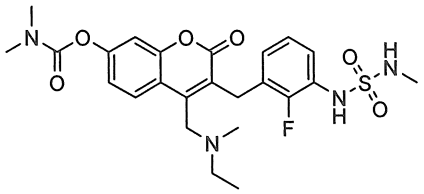
Hiệu suất: Hợp chất 161 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (1% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,13 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 568,1/570,1, tìm được = 568,2/570,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,66

(s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,72 (h, J = 7,5 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 74

Quá trình tổng hợp Hợp chất 162



Hợp chất 162 được điều chế trong 1 bước:

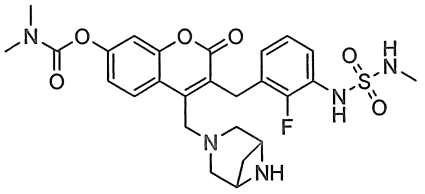
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,092 mmol) và *N*-etylmetylamin, trong CH_2Cl_2 và với DIPEA (1,0 đương lượng) theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2. Sau khi biến đổi hoàn toàn, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 4:1 → 3:7) thu được hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 0,058 mmol, hiệu suất: 62%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 162 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (62% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp H): t_R = 2,34 phút; *m/z* được tính cho $[M-H]^+$ = 521,4, tìm được = 521,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,52 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 75

Quá trình tổng hợp Hợp chất 163



Hợp chất 163 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (100 mg, 0,184 mmol) và *tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3,1,1]heptan-6-carboxylat*, theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong CH_2Cl_2 và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được Boc-amin (100,8 mg, 0,153 mmol, 83%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

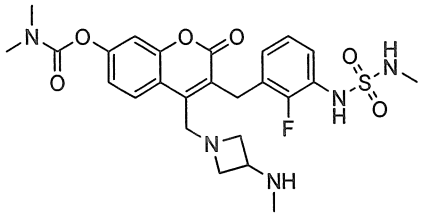
Bước 2: Hòa tan Boc-amin trong CH_2Cl_2 (0,05 M) và thêm TFA (374 µL, 4,85 mmol, 40 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (56 mg, 0,100 mmol, hiệu suất: 83%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 163 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (69% qua 2 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,95 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 560,2, tìm được = 560,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,79 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,90 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H).

Ví dụ 76

Quá trình tổng hợp Hợp chất 164



Hợp chất 164 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,092 mmol) và *tert-butyl azetidin-3-yl(metyl)carbamat*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong CH_2Cl_2 và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:9) thu được amin được bảo vệ bằng nhóm Boc 10 (44 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 74%) ở dạng dầu không màu.

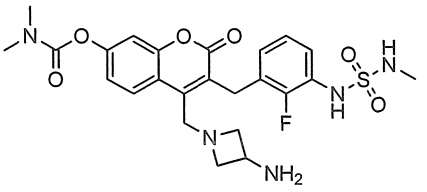
Bước 2: Hòa tan amin được bảo vệ bằng nhóm Boc 10 trong CH_2Cl_2 (0,05 M) và thêm TFA (40 đương lượng) vào. Hỗn hợp phản ứng tạo thành là 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và bazơ hóa bằng Na_2CO_3 rắn. Chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 0,029 mmol, hiệu suất: 43%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 164 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (35% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,98 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 592,2, tìm được = 592,2; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,44 – 3,31 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,60 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

Ví dụ 77

Quá trình tổng hợp Hợp chất 165



Hợp chất 165 được điều chế trong 2 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,069 mmol, độ tinh khiết:75%) và *tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, có sự bổ sung K_2CO_3 (1,80 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm thu được amin được bảo vệ bằng nhóm Boc ở dạng dầu màu vàng. Được sử dụng như vậy trong phản ứng tiếp theo.

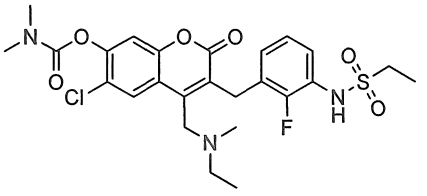
Bước 2: Hòa tan dầu màu vàng từ bước 1 (không biết độ tinh khiết và khối lượng) trong CH_2Cl_2 và thêm TFA (0,209 mL, 2,71 mmol) vào và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,7 mg, 0,025 mmol, hiệu suất: 37%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 165 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (37% qua 2 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 0,87 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 534,2, tìm được = 534,2; 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 3,29 – 3,25 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 78

Quá trình tổng hợp Hợp chất 166



Hợp chất 166 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Khuấy huyền phù chứa *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,250 g, 0,457 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonyl clorua (59,9 mg, 0,548 mmol, 1,20 đương lượng) trong pyridin (1,4 mL, 17,37 mmol, 38 đương lượng) trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm HCl 1M vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được 6-clo-3-(3-(etylsulfonamido)-2-flobenzyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (183 mg, 0,368 mmol, hiệu suất: 81%) ở dạng bọt màu vàng sáng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:1) thu được hợp chất brom tương ứng (213 mg, 0,370 mmol, hiệu suất: 100%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

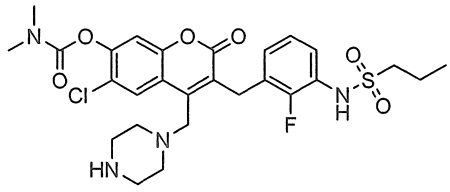
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bằng cách sử dụng *N*-etylmetylamin. Tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 0,045 mmol, hiệu suất: 12%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Hiệu suất: Hợp chất 166 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (10% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,06 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 554,1/556,1, tìm được = 554,2/556,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,09 (d, J = 8,6 Hz, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 79

Quá trình tổng hợp Hợp chất 167



Hợp chất 167 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,300 g, 0,548 mmol, độ tinh khiết: 74%) và *propan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Pyridin được sử dụng làm dung môi trong 38 đương lượng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Tách các lớp bằng cách sử dụng bộ tách pha. Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (273 mg, 0,534 mmol, hiệu suất: 97%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất brom tương ứng (115 mg, 0,195 mmol, hiệu suất: 36%) ở dạng chất rắn màu trắng.

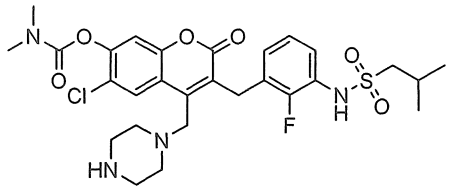
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 41 mg, 0,070 mmol hợp chất brom và *tert-butyl piperazin-1-carboxylat*. Thực hiện phản ứng trong THF. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm HCl (4M trong dioxan, 8,00 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (34 mg, 0,057 mmol, hiệu suất: 82%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 167 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (29% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,57 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 595,2/597,2, tìm được = 595,2/597,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,10 – 3,04 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 2,58 – 2,53 (m, 4H), 1,80 – 1,68 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 80

Quá trình tổng hợp Hợp chất 168



Hợp chất 168 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,300 g, 0,548 mmol, độ tinh khiết: 74%) và *2-metylpropan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Pyridin được sử dụng làm dung môi trong 38 đương lượng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Tách các lớp bằng cách sử dụng bộ tách pha. Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:9). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (253 mg, 0,482 mmol, hiệu suất: 88%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất brom tương ứng (104 mg, 0,172 mmol, hiệu suất: 36%) ở dạng chất rắn màu trắng.

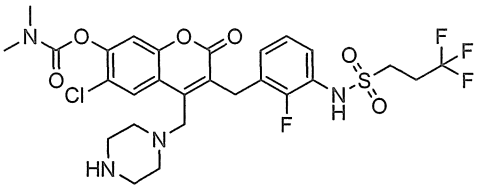
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 50 mg, 0,083 mmol hợp chất brom và *tert-butyl piperazin-1-carboxylat*. Thực hiện phản ứng trong THF. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm HCl (4M trong dioxan, 8,00 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, 0,054 mmol, hiệu suất: 65%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 168 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (17% qua 3 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,68 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 609,2/611,2, tìm được = 609,4/611,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,77 – 2,66 (m, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 3H), 2,17 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 81

Quá trình tổng hợp Hợp chất 169



Hợp chất 169 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-clo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,300 g, 0,741 mmol) và *3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Pyridin được sử dụng làm dung môi trong 38 đương lượng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Tách các lớp bằng cách sử dụng bộ tách pha. Cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:9). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (315 mg, 0,558 mmol, hiệu suất: 75%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 1:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (230 mg, 0,322 mmol, hiệu suất: 58%, độ tinh khiết: 90%) ở dạng chất rắn màu trắng.

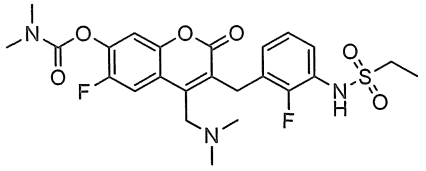
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 50 mg, 0,078 mmol hợp chất brom và *piperazin*. Thêm 3,00 đương lượng NEt_3 vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 0,043 mmol, hiệu suất: 55%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 169 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (24% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,44 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 649,2/651,2, tìm được = 649,2/651,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,23 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,16 – 3,08 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,79 – 2,60 (m, 6H), 2,50 – 2,45 (m, 4H).

Ví dụ 82

Quá trình tổng hợp Hợp chất 170



Hợp chất 170 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (1,00 g, 2,57 mmol) và *etansulfonyl clorua*, theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (997 mg, 2,013 mmol, hiệu suất: 78%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (237 mg, 0,339 mmol, hiệu suất: 54%, độ tinh khiết: 80%) ở dạng chất rắn màu nâu.

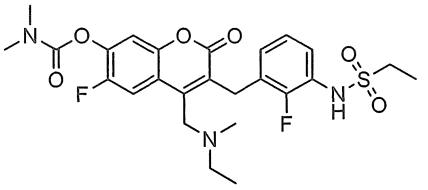
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 50 mg, 0,072 mmol (độ tinh khiết: 80%) hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Thêm 3,00 đương lượng NEt_3 vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, 0,041 mmol, hiệu suất: 58%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 170 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (24% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,66 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 524,2, tìm được = 524,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,62 (s, 1H), 8,00 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 1H), 6,88 – 6,72 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 83

Quá trình tổng hợp Hợp chất 171



Hợp chất 170 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (1,00 g, 2,57 mmol) và *etansulfonyl clorua*, theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất sulfamoyl (997 mg, 2,013 mmol, hiệu suất: 78%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (237 mg, 0,339 mmol, hiệu suất: 54%, độ tinh khiết: 80%) ở dạng chất rắn màu nâu.

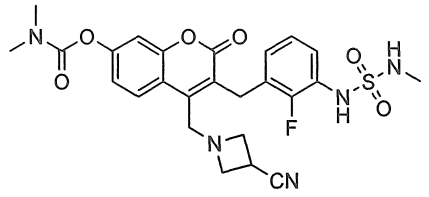
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 50 mg, 0,072 mmol (độ tinh khiết: 80%) hợp chất brom và *N-metyletanamin*. Thêm 3,00 đương lượng NEt_3 vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 0,048 mmol, hiệu suất: 67%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 171 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (28% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,79 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 538,2, tìm được = 538,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,60 (s, 1H), 8,04 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,13 – 3,03 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 84

Quá trình tổng hợp Hợp chất 172



Hợp chất 172 được điều chế trong 1 bước:

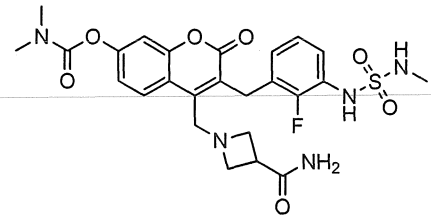
Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (50 mg, 0,069 mmol, độ tinh khiết: 75%) và *3-Azetidincarbonitril hydroclorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại trừ là thực hiện phản ứng trong MeCN và thêm kali cacbonat (1,3 đương lượng) vào. Tinh chế sản phẩm này bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ tiếp sau đó là phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,2 mg, 0,011 mmol, hiệu suất: 16%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 172 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (16% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,48 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 544,2, tìm được = 544,2; 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,79 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

Ví dụ 85

Quá trình tổng hợp Hợp chất 173



Hợp chất 173 được điều chế trong 1 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (70 mg, 0,129 mmol) và *azetidin-3-carboxamit*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.2, với ngoại

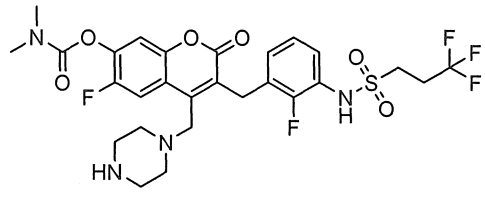
trừ là thực hiện phản ứng trong CH_2CL_2 và thêm Et_3N (1,8 đương lượng) vào. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,5 mg, 0,052 mmol, hiệu suất: 41%) sau khi làm khô lạnh ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 173 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (41% qua 1 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,22 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 562,2, tìm được = 562,2; 1H NMR (400 MHz, Cloform-d) δ 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,40 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 4H), 2,81 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

Ví dụ 86

Quá trình tổng hợp Hợp chất 174



Hợp chất 173 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,700 g, 1,802 mmol) và *3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất sulfamoyl (526 mg, 0,959 mmol, hiệu suất: 53%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất

brom tương ứng (675 mg, 0,570 mmol, hiệu suất: 66%, độ tinh khiết: 53%) ở dạng chất rắn màu nâu.

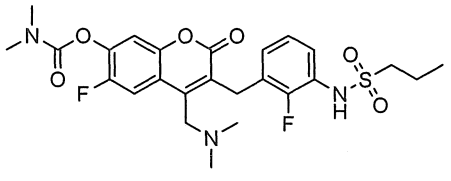
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 100 mg, 0,084 mmol hợp chất brom và *piperazin*. Thêm 3,00 đương lượng NEt_3 vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 0,056 mmol, hiệu suất: 67%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 174 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (23% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,34 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 633,2, tìm được = 633,4; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,15 – 3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,78 – 2,71 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 2H), 2,48 – 2,44 (m, 4H).

Ví dụ 87

Quá trình tổng hợp Hợp chất 175



Hợp chất 175 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (1,00 g, 2,57 mmol) và *propan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (973 mg, 1,948 mmol, hiệu suất: 76%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất

brom tương ứng (661 mg, 0,980 mmol, hiệu suất: 50%, độ tinh khiết: 85%) ở dạng chất rắn màu trắng.

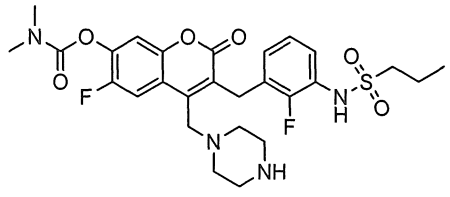
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 220 mg, 0,384 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (92,5 mg, 0,172 mmol, hiệu suất: 45%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 175 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (17% qua 3 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,75 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 538,2, tìm được = 538,2; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 88

Quá trình tổng hợp Hợp chất 176



Hợp chất 176 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (1,00 g, 2,57 mmol) và *propan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (973 mg, 1,948 mmol, hiệu suất: 76%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (661 mg, 0,980 mmol, hiệu suất: 50%, độ tinh khiết: 85%) ở dạng chất rắn màu trắng.

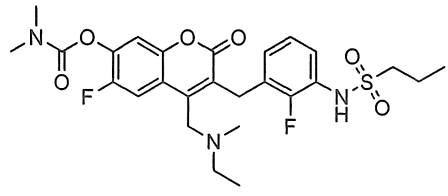
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 220 mg, 0,384 mmol hợp chất brom và *piperazin*. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (147,2 mg, 0,247 mmol, hiệu suất: 64%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 176 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (24% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,45 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 579,2, tìm được = 579,4; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,90 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,13 – 3,07 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,82 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,44 (s, 5H), 1,94 – 1,82 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 89

Quá trình tổng hợp Hợp chất 177



Hợp chất 177 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (1,00 g, 2,57 mmol) và *propan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (973 mg, 1,948 mmol, hiệu suất: 76%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (661 mg, 0,980 mmol, hiệu suất: 50%, độ tinh khiết: 85%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 220 mg, 0,384 mmol hợp chất brom và *N-metyletanamin*. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản

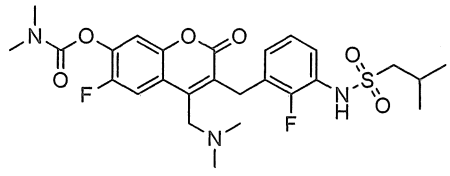
phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (146,5 mg, 0,266 mmol, hiệu suất: 69%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 177 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (26% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,87 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 552,2, tìm được = 552,4; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 90

Quá trình tổng hợp Hợp chất 178



Hợp chất 178 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,70 g, 1,802 mmol) và *2-metylpropan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được sulfamoyl (648 mg, 1,274 mmol, hiệu suất: 71%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (162 mg, 0,207 mmol, hiệu suất: 18%, độ tinh khiết: 75%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 220 mg, 0,375 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Sau khi biến đổi hoàn toàn,

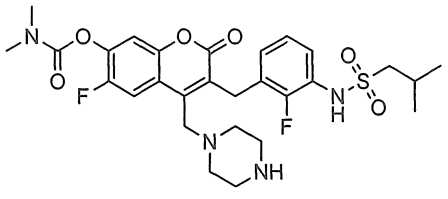
tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (43 mg, 0,078 mmol, hiệu suất: 21%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 178 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (3% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,84 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 552,2, tìm được = 552,4; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,01 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 91

Quá trình tổng hợp Hợp chất 179



Hợp chất 179 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu bằng *3-(3-amino-2-flobenzyl)-6-flo-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat* (0,70 g, 1,802 mmol) và *2-metylpropan-1-sulfonyl clorua*, theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.3. Sau khi biến đổi hoàn toàn, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết sản phẩm này bằng CH_2Cl_2. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất sulfamoyl (648 mg, 1,274 mmol, hiệu suất: 71%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Sau khi chiết, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột nhanh (heptan/EtOAc = 1:0 → 0:1). Gộp các phân đoạn mong muốn và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (162 mg, 0,207 mmol, hiệu suất: 18%, độ tinh khiết: 75%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5, bắt đầu bằng 220 mg, 0,375 mmol hợp chất brom và *piperazin*. Sau khi biến đổi hoàn toàn, tinh chế sản phẩm

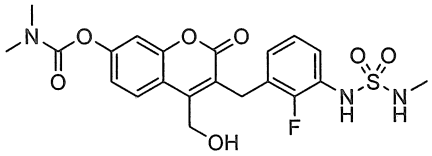
chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được hợp chất nêu ở đề mục (51 mg, 0,084 mmol, hiệu suất: 22%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 179 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (3% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,56 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 593,2, tìm được = 593,4; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,44 (s, 4H), 2,32 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 92

Quá trình tổng hợp Hợp chất 180



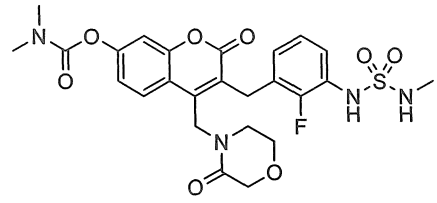
Hợp chất 180 được điều chế trong 2 bước:

Bước-1: Tạo huyền phù 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (2,715 g, 3,30 mmol) trong MeCN (60 mL) và thêm bạc axetat (1 g, 5,99 mmol, 1,8 đương lượng) vào. Ngày tiếp theo, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng DCM (2x). Làm khô dịch chiết được gộp lại qua nước muối và natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột 'nhanh' (heptan/EtOAc = 9:1 → 5:5) thu được chất trung gian axetat (1,40 g, 2,68 mmol, hiệu suất: 81%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước-2: Thêm kali cacbonat (0,445 g, 3,22 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axetat trên đây (1,21 g, 2,52 mmol) trong MeOH (27 mL). Sau 2 giờ, thêm HCl (1 N trong nước) vào đến khi hỗn hợp có tính axit nhẹ. Sau đó thêm nước và DCM vào. Chiết lớp nước bằng DCM (2x), làm khô dịch chiết được gộp lại qua nước muối và natri sulfat và làm bay hơi thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,21 g, 2,52 mmol, hiệu suất: 94%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Ví dụ 93

Quá trình tổng hợp Hợp chất 181



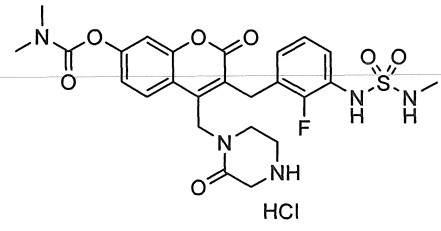
Hợp chất 181 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Tạo huyền phù natri hydrua (60% trọng lượng/trọng lượng/ trong dầu khoáng, 8 mg, 0,20 mmol, 2,1 đương lượng) trong DMF khô (1 mL) và thêm morpholin-3-on (20 mg, 0,198 mmol, 2,1 đương lượng) vào. Sau 30 phút, thêm từ từ dung dịch này vào 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (50 mg, 0,092 mmol) trong DMF khô (1 mL). Sau 30 phút, dập tắt phản ứng bằng HCl 1N và chiết sản phẩm này bằng EtOAc (2x). Làm khô dịch chiết được gộp lại qua nước muối và natri sulfat, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột 'nhanh' (heptan/EtOAc = 9:1 → 0:1). Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và làm bay hơi và giải hấp với Et_2O thu được hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, 0,059 mmol, hiệu suất: 64%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp R): t_R = 1,31 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 563,1, tìm được = 563,4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,17 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,52 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

Ví dụ 94

Quá trình tổng hợp Hợp chất 182



Hợp chất 182 được điều chế trong hai bước:

Bước-1: Bước thứ nhất được thực hiện tương tự với bước của quá trình điều chế hợp chất 180 dùng tert-butyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat (40 mg, 0,20 mmol, 2,2 đương

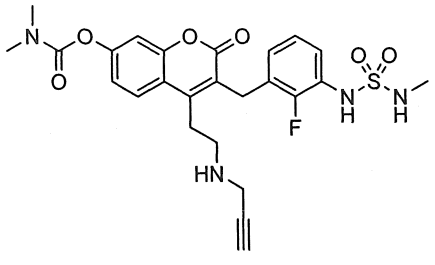
lượng) thay vì morpholin-3-on tạo ra chất trung gian được bảo vệ bằng nhóm Boc (35 mg, 0,048 mmol, độ tinh khiết: 90%, hiệu suất: 52%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước-2: Hòa tan chất trung gian được bảo vệ bằng nhóm Boc (32 mg, 0,048 mmol) trong dioxan khô (2 mL) và thêm HCl 4 N trong dioxan (0,48 mL, 1,90 mmol, 40 đương lượng) vào. Sau 1 giờ, làm bay hơi các chất dễ bay hơi và hòa tan lại phần cặn trong nước/MeCN và làm lạnh khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,033 mmol, độ tinh khiết: 94%, hiệu suất: 70%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,17 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 562,1, tìm được = 562,4 (bazơ tự do); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,52 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H).

Ví dụ 95

Quá trình tổng hợp Hợp chất 183



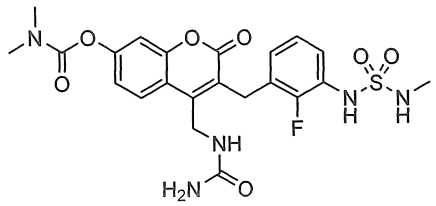
Hợp chất 183 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Thêm propargylamon (3,1 uL, 0,049 mmol, 1,3 đương lượng) và trietylamin (16 uL, 0,113 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất 17 (30 mg, 0,038 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Ngày tiếp theo, tinh chế hỗn hợp này bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Làm lạnh khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5 mg, 6,60 umol, hiệu suất: 17%).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,30 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 531,2, tìm được = 531,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 7,08 – 6,90 (m, 2H), 5,05 – 4,82 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,41 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,06 – 2,97 (m, 5H), 2,81 – 2,71 (m, 5H), 2,21 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

Ví dụ 96

Quá trình tổng hợp Hợp chất 184

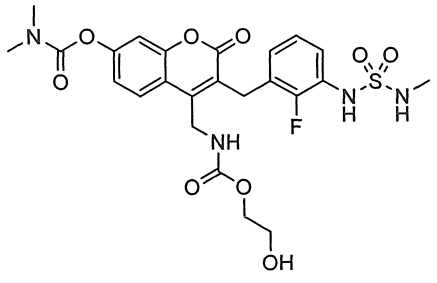


Hợp chất 184 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Thêm trimetylsilyl isoxyanat (77 uL, 0,57 mmol, 8 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất 182 (40 mg, 0,072 mmol) trong DCM (2 mL) và trietylamin (80 uL, 0,57 mmol, 8 đương lượng). Ngày tiếp theo, làm bay hơi dung môi và hòa tan lại phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit'. Làm lạnh khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,5 mg, 0,012 mmol, hiệu suất: 17%).

Ví dụ 97

Quá trình tổng hợp Hợp chất 185



Hợp chất 185 được điều chế trong ba bước:

Bước-1: Thêm từ từ 2-(t-butyldimetylsiloxy)etanol vào dung dịch chứa bis(4-nitrophenyl) cacbonat (500 mg, 1,64 mmol) và trietylamin (344 uL, 2,47 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (10 mL). Ngày tiếp theo, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng DCM. Làm khô dịch chiết qua nước muối và natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 98:2 → 6:4) thu được 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl (4-nitrophenyl) cacbonat (360 mg, 1,05 mmol, hiệu suất: 64%).

Bước-2: Thêm 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl (4-nitrophenyl) cacbonat (39 mg, 0,11 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa Hợp chất 181 (40 mg, 0,072 mmol) và trietylamin (30 uL, 0,22 mmol, 3 đương lượng) trong DMF khô (2 mL). Ngày tiếp theo,

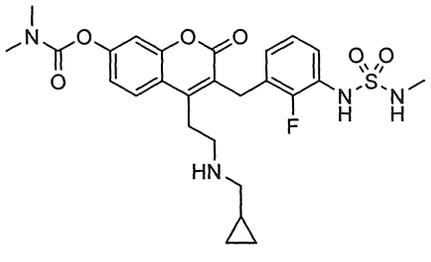
pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa dịch chiết bằng nước (2x) và làm khô qua nước muối và natri sulfat và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 8:2 → 2:8) thu được sản phẩm được bảo vệ 3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-4-(8,8,9,9-tetrametyl-3-oxo-4,7-dioxa-2-aza-8-siladecyl)-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (25 mg, 0,033 mmol, độ tinh khiết: 89%, hiệu suất: 46%).

Bước-3: Thêm HCl 4N trong dioxan (92 uL, 0,37 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm được bảo vệ (25 mg, 0,033 mmol). Sau 1 giờ, làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi axit' thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,6 mg, 0,017 mmol, hiệu suất: 46%) ở dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,25 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 567,1, tìm được = 567,4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,38 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,50 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ví dụ 98

Quá trình tổng hợp Hợp chất 186



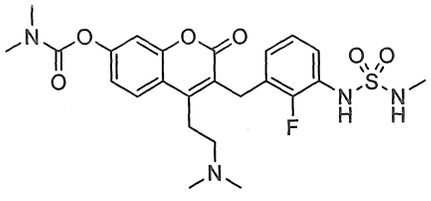
Thêm Dess-Martin periodan (35 mg, 0,082 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất 100 (30 mg, 0,055 mmol) trong diclometan (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng MeOH (1 mL). Sau 30 phút, thêm aminometylxyclopropan (7,8 mg, 0,11 mmol, 2 đương lượng) vào. Sau 20 phút, thêm natri triaxetoxy borohydrua (46 mg, 0,22 mmol) vào. Ngày tiếp theo, thêm natri borohydrua (1,0 mg, 0,27 mmol) vào. Sau 30 phút, làm bay hơi dung môi và hòa tan lại phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Làm lạnh khô các

phân đoạn chứa sản phẩm thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,7 mg, 4,94 umol, hiệu suất: 9%).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,38 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 547,2, tìm được = 547,2; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,06 – 2,96 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 2H), 2,43 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 1H), 0,52 – 0,44 (m, 2H), 0,13 – 0,06 (m, 2H).

Ví dụ 99

Quá trình tổng hợp Hợp chất 187



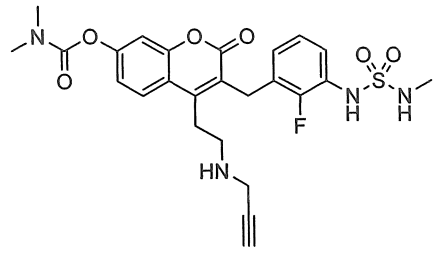
Hợp chất 187 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Thêm Dess-Martin periodan (46 mg, 0,109 mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất 100 (30 mg, 0,055 mmol) trong diclometan (1,0 mL), ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dập tắt phản ứng bằng MeOH (1 mL). Sau 30 phút, thêm dimetylamin 2M trong THF (219 uL, 0,22 mmol, 4 đương lượng) vào. Sau 20 phút thêm natri borohydrua (27 mg, 0,711 mmol, 13 đương lượng) vào. Ngày tiếp theo, làm bay hơi dung môi và hòa tan lại phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Làm lạnh khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1 mg, 3,74 umol, độ tinh khiết: 92,6%, hiệu suất: 6,8%).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,30 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 521,2, tìm được = 521,2; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,24 – 2,16 (m, 8H).

Ví dụ 100

Quá trình tổng hợp Hợp chất 188



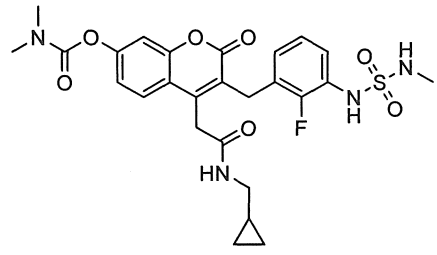
Hợp chất 188 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Thêm propargylamon (3,1 uL, 0,049 mmol, 1,3 đương lượng) và trietylamin (16 uL, 0,113 mmol, 3 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất 17 (30 mg, 0,038 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1,0 mL). Ngày tiếp theo, tinh chế hỗn hợp này bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Làm lạnh khô các phân đoạn chứa sản phẩm thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5 mg, 6,60 umol, hiệu suất: 17%).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,30 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 531,2, tìm được = 531,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 7,08 – 6,90 (m, 2H), 5,05 – 4,82 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,41 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,06 – 2,97 (m, 5H), 2,81 – 2,71 (m, 5H), 2,21 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

Ví dụ 101

Quá trình tổng hợp Hợp chất 189

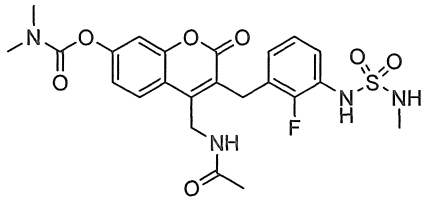


Hợp chất 189 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Sản phẩm amit được tạo ra bằng phản ứng ghép cặp amit giữa Hợp chất C.6 (20 mg, 0,039 mmol) với các hợp chất amin tương ứng (1,2 đương lượng) bằng cách sử dụng EDC-HCl (1,1 đương lượng) và HOAt (0,2 đương lượng) trong DCM. Sau phản ứng, làm bay hơi DCM và hòa tan lại các phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Thu được sản phẩm ở dạng chất rắn sau khi làm bay hơi trong chân không ở 40 °C trong hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™.

Ví dụ 102

Quá trình tổng hợp Hợp chất 190



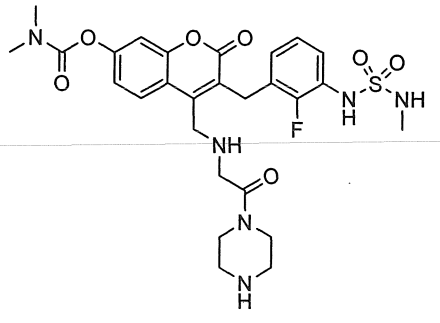
Hợp chất 190 được điều chế trong một bước:

Bước 1: Sản phẩm amit được tạo ra bằng phản ứng ghép cặp amit giữa muối HBr của Hợp chất 182 (34 mg, 0,047 mmol) với axit tương ứng (1,4 đương lượng) bằng cách sử dụng EDC-HCl (1,1 đương lượng) và etyl xyano(hydroxyimino)axetat (0,2 đương lượng) và trietylamin (3 đương lượng) trong DCM. Sau phản ứng, làm bay hơi DCM và hòa tan lại các phần cặn trong DMSO và tinh chế bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Thu được sản phẩm ở dạng chất rắn sau khi làm bay hơi trong chân không ở 40 °C trong hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp T): t_R = 1,27 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 521,1, tìm được = 521,2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,90 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H).

Ví dụ 103

Quá trình tổng hợp Hợp chất 191



Hợp chất 191 được điều chế trong ba bước:

Bước 1: Khuấy 4-(bromometyl)-3-(2-flo-3-((N-metylsulfamoyl)amino)benzyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (900 mg, 1,00 mmol) và trietylamin (416 uL, 3,00

mmol, 3 đương lượng) trong DCM (5 mL) và thêm tert-butyl glyxinat (680 uL, 5,00 mmol, 5 đương lượng) vào. Ngày tiếp theo, thêm nước vào và chiết sản phẩm này bằng DCM (2x). Làm khô dịch chiết được gộp lại qua nước muối và natri sulfat và làm bay hơi. Hòa tan lại phần cặn trong 1 mL DCM và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc = 0:0 → 3:7) thu được chất trung gian *tert*-butyleste (480 mg, 0,61 mmol, độ tinh khiết: 75%, hiệu suất: 61%).

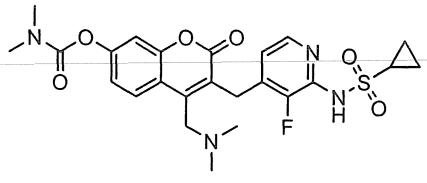
Bước 2: Khuấy chất trung gian của bước trước (480 mg, 0,61 mmol) trong HCl 4 N trong dioxan (7,6 mL, 30,4 mmol, 50 đương lượng). Ngày tiếp theo, làm bay hơi các chất dễ bay hơi và giải hấp phần cặn với DCM thu được muối HCl của glyxeryl (540 mg, 0,57 mmol, độ tinh khiết: 60%, hiệu suất: 93%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hợp chất này được sử dụng như vậy.

Bước 3: Sản phẩm amit được tạo ra bởi muối HCl của glyxeryl của bước 2 (20 mg, 0,041 mmol) với các hợp chất amin tương ứng (1,2 đương lượng) bằng cách sử dụng HATU (1,2 đương lượng) và DIPEA (4 đương lượng) trong DMF. Sau phản ứng, tinh chế dung dịch phản ứng bằng phương pháp 'sắc ký điều chế dung môi bazơ'. Thu được sản phẩm ở dạng chất rắn sau khi làm bay hơi trong chân không ở 40 °C trong hệ thống cô mẫu ly tâm Genevac™.

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp P): t_R = 1,06 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 605,2, tìm được = 605,1; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 4H), 2,74 (s, 3H).

Ví dụ 104

Quá trình tổng hợp Hợp chất 205



Hợp chất 205 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Thêm Xantphos (0,148 g, 0,256 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (0,625 g, 1,919 mmol, 1,5 đương lượng) và PdOAc2 (0,049 g, 0,218 mmol, 0,17 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-

7-yl dimetylcarbamat (0,5 g, 1,279 mmol, 1,0 đương lượng) và etansulfonamit (1,41 g, 12,92 mmol, 10,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,1 M) trong môi trường khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành trong 24 giờ ở 100 °C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua celite và rửa bằng H_2O và CH_2Cl_2. Tách các lớp dịch lọc và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối. Làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1). Tinh chế sản phẩm còn chưa tinh khiết bằng Sắc ký điều chế dung môi bazơ thu được 3-((2-(etylsulfonamido)-3-flopyridin-4-yl)metyl)-4-metyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl dimetylcarbamat (32 mg, 0,068 mmol, hiệu suất: 5,3%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.4 bằng cách sử dụng NBS. Dập tắt phản ứng bằng H_2SO_4 1N và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất brom tương ứng (42 mg, 0,046 mmol, hiệu suất: 64%, độ tinh khiết: 59%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

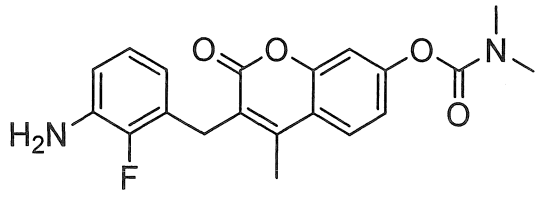
Bước 3: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất E.5 bắt đầu bằng 33 mg, 0,040 mmol hợp chất brom và *dimetylamin 2M trong MeOH*. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký điều chế dung môi axit thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,4 mg, 0,016 mmol, hiệu suất: 40%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: Hợp chất 205 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (1% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp L): t_R = 2,32 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 519,2, tìm được = 519,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,21 (s, 7H), 0,92 (d, J = 41,0 Hz, 4H).

Ví dụ 105

Quá trình tổng hợp Hợp chất 228



Hợp chất 228 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* 3 (48,9 g, 173 mmol) và *resorcinol* (1,04 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4. Sau khi lọc, khuấy phần cặn trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến khi dừng sủi bọt. Lọc thể huyền phù lần nữa, rửa bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng 5 (50,3 g, 153 mmol, hiệu suất: 98%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5 thu được dimetylcarbamat tương ứng 6 (70,7 g, 166 mmol, hiệu suất: 109%) ở dạng chất rắn màu vàng.

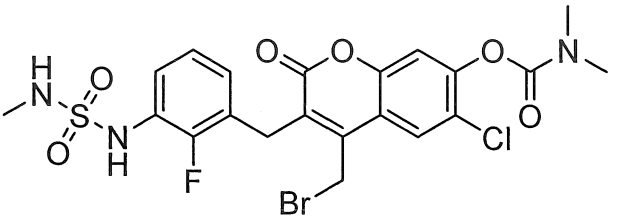
Bước 3: Theo quy trình tổng quát C, có Pd/C và EtOH/THF 1:2 (0,05 M) làm dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục (50,83 g, 130 mmol, hiệu suất: 77%) ở dạng chất rắn màu hồng sáng.

Hiệu suất: Hợp chất 228 được tách ở dạng chất rắn màu trắng (43% qua 3 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp U): t_R = 1,95 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 371,1, tìm được = 371,2.

Ví dụ 106

Quá trình tổng hợp Hợp chất 227



Hợp chất 229 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* 3 (1,0 g, 3,53 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4 thu được cumarin tương ứng 5 (0,95 g, 2,57 mmol, hiệu suất: 73%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5 thu được dimetylcarbamat tương ứng 6 (0,88 g, 1,95 mmol, hiệu suất: 75%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6 thu được amin bậc một tương ứng 7 (0,51 g, 1,22 mmol, hiệu suất: 60%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 7 thu được sulfamoyl tương ứng 8 (0,54 g, 1,03 mmol, hiệu suất: 81%) ở dạng chất rắn màu be.

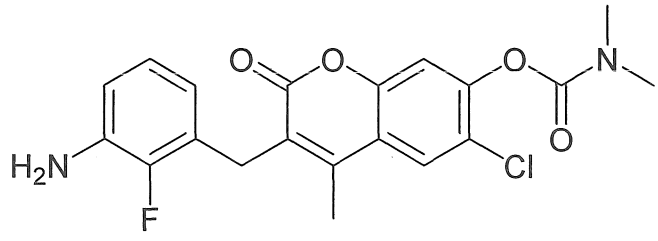
Bước 5: Theo quy trình tổng hợp tổng quát hợp chất 8, bắt đầu bằng 280 mg, 0,56 mmol 8 và bằng cách sử dụng NBS thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,17 g, 0,12 mmol, độ tinh khiết: 40%, hiệu suất: 20%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất 229 được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (5% qua 5 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 2,06 phút; *m/z* được tính cho $[M+H_2O]^+$ = 574,0/576,0, tìm được = 573,9/575,9.

Ví dụ 107

Quá trình tổng hợp Hợp chất 228



Hợp chất 230 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* 3 (1,0 g, 3,53 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4 thu được cumarin tương ứng 5 (0,95 g, 2,57 mmol, hiệu suất: 73%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5 thu được dimetylcarbamat tương ứng 6 (0,88 g, 1,95 mmol, hiệu suất: 75%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

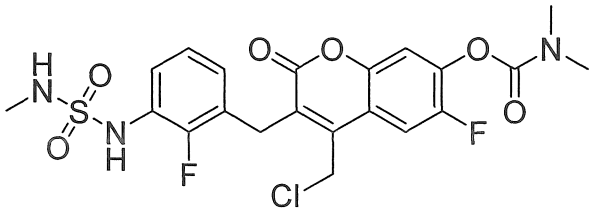
Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6 thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,51 g, 1,22 mmol, hiệu suất: 60%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng (33% qua 3 bước).

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp U): t_R = 2,08 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 405,1/407,1, tìm được = 405,1/407,1.

Ví dụ 108

Quá trình tổng hợp Hợp chất 229



Hợp chất 231 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-(2-flo-3-nitrobenzyl)-3-oxobutanoat* 3 (2,0 g, 7,06 mmol) và *4-flobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 4 thu được cumarin tương ứng 5 (2,85 g, 8,13 mmol, hiệu suất: 115%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 5. Với thời gian phản ứng là 2,5 ngày, thu được dimetylcarbamat tương ứng 6 (2,28 g, 5,01 mmol, độ tinh khiết: 92%, hiệu suất: 61%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 6 thu được amin bậc một tương ứng 7 (1,28 g, 3,11 mmol, hiệu suất: 57%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 7. Sau khi lọc, tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 97:3) thu được sulfamoyl tương ứng 8 (1,04 g, 2,15 mmol, hiệu suất: 65%) ở dạng chất rắn màu be.

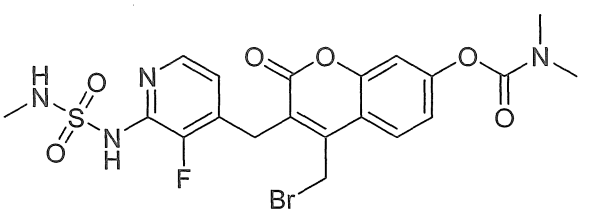
Bước 5: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất 8, bằng cách sử dụng NCS và không dùng sắc ký cột nhanh thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,22 g, 2,13 mmol, độ tinh khiết: 90%, hiệu suất: 98%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (25% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 2,06 phút; *m/z* được tính cho $[M+H_2O]^+$ = 533,1/535,1, tìm được = 533,1/535,0.

Ví dụ 109

Quá trình tổng hợp Hợp chất 230



Hợp chất 232 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (10,0 g, 24,12 mmol) và *resorcinol* (2,00 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Thay vì axit perchloric, sử dụng axit sulfuric. Sau khi biến đổi hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp phản ứng (0 °C) và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến độ pH bazơ. Rửa huyền phù trắng tạo thành bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng (8,61 g, 23,4 mmol, hiệu suất: 97%, độ tinh khiết: 87%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (9,33 g, 23,16 mmol, hiệu suất: 99%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6, bắt đầu bằng 0,7 g, 1,79 mmol hợp chất D.5. Trong bước thứ hai trước tiên HCl 4N trong 1,4-dioxan được sử dụng nhưng sau đó TFA được thêm vào để biến đổi hoàn toàn. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, phủ phần cặn lên nền hydro và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH + Et_3N 1,5% (thể tích/thể tích) = 1:0 → 9:1) thu được amin bậc một tương ứng (0,37 g g, 0,986 mmol, hiệu suất: 55%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.7. Sau khi biến đổi hoàn toàn, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 9:1) thu được sulfamoyl tương ứng 0,236 g, 0,462 mmol, hiệu suất: 49%) ở dạng chất rắn màu xanh lục/trắng.

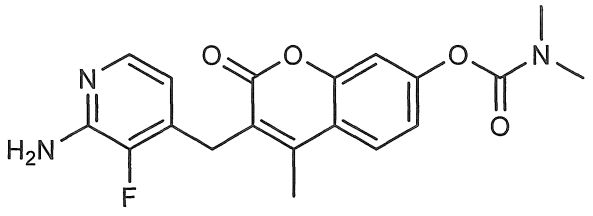
Bước 5: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.8, bằng cách sử dụng NBS và với ngoại trừ là H_2SO_4 1N được sử dụng thay cho HCl 1N để dập tắt phản ứng, thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,265 g, 0,341 mmol, hiệu suất: 67%, độ tinh khiết: 70%) ở dạng chất rắn dính màu vàng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn dính màu vàng (17% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp K): t_R = 1,91 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 543,0/545,0, tìm được = 543,0/545,0.

Ví dụ 110

Quá trình tổng hợp Hợp chất 231



Hợp chất 233 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (10,0 g, 24,12 mmol) và *resorcinol* (2,00 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Thay vì axit perchloric, sử dụng axit sulfuric. Sau khi biến đổi hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp phản ứng (0 °C) và dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến độ pH bazơ. Rửa huyền phù trắng tạo thành bằng nước, Et_2O và làm khô thu được cumarin tương ứng (8,61 g, 23,4 mmol, hiệu suất: 97%, độ tinh khiết: 87%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (9,33 g, 23,16 mmol, hiệu suất: 99%) ở dạng chất rắn màu be.

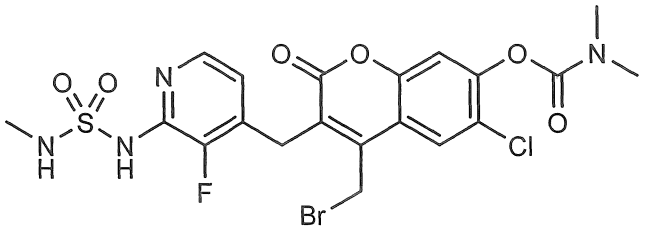
Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6, bắt đầu bằng 0,7 g, 1,79 mmol hợp chất D.5. Trong bước thứ hai, trước tiên HCl 4N trong 1,4-dioxan được sử dụng nhưng sau đó TFA được thêm vào để biến đổi hoàn toàn. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, phủ phần cặn lên nền hydro và tinh chế bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH + Et_3N 1,5% (thể tích/thể tích) = 1:0 → 9:1) thu được hợp chất 108 (0,37 g g, 0,986 mmol, hiệu suất: 55%) ở dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu be (53% qua 3 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,85 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 372,1, tìm được = 372,1.

Ví dụ 111

Quá trình tổng hợp Hợp chất 22



Hợp chất 234 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (15,0 g, 46,0 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào và lọc huyền phù tạo thành. Đồng bay hơi phần cặn với EtOH và nghiền nhỏ trong EtOH/Et2O. Lọc các chất rắn ra thu được cumarin tương ứng (4,8 g, 13,55 mmol, hiệu suất: 29%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (5,48 g, 11,86 mmol, hiệu suất: 87%, độ tinh khiết: 92%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6, bắt đầu bằng 1,0 g, 2,35 mmol hợp chất. Không thực hiện khử bảo vệ bằng TFA. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 9:1 → 1:4) thu được amin bậc một tương ứng (0,12 g, 0,281 mmol, hiệu suất: 12%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.7. Sau khi biến đổi hoàn toàn, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 96:4) thu được sulfamoyl tương ứng (0,100 g, 0,198 mmol, hiệu suất: 67%) ở dạng dầu trong.

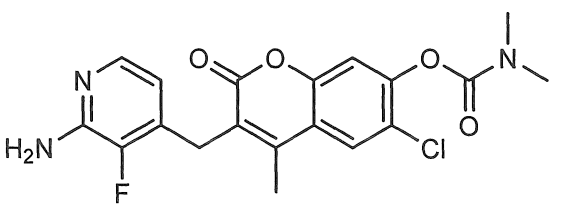
Bước 5: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.8, bắt đầu bằng 200 mg, 0,401 mmol hợp chất D.7 **và** bằng cách sử dụng NBS. Để làm sạch dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này kali hydro sulfat (0,5 M) ở -78 °C. Thêm một ít nước dư vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất 109 (0,151 g, 0,055 mmol, hiệu suất: 14%, độ tinh khiết: 21%) ở dạng dầu màu vàng.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu be (0,3% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,77 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 577,0/579,0, tìm được = 576,9/578,9.

Ví dụ 112

Quá trình tổng hợp Hợp chất 233



Hợp chất 235 được điều chế trong 3 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (15,0 g, 46,0 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào và lọc huyền phù tạo thành. Đồng bay hơi phần cặn với EtOH và nghiền nhỏ trong EtOH/Et2O. Lọc các chất rắn ra thu được cumarin tương ứng (4,8 g, 13,55 mmol, hiệu suất: 29%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (5,48 g, 11,86 mmol, hiệu suất: 87%, độ tinh khiết: 92%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

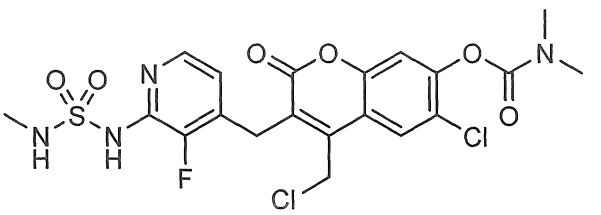
Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6, bắt đầu bằng 1,0 g, 2,35 mmol hợp chất D.5. Không thực hiện khử bảo vệ bằng TFA. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 9:1 → 1:4) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12 g, 0,281 mmol, hiệu suất: 12%) ở dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: Hợp chất nêu ở đề mục được tách ở dạng chất rắn màu be (3% qua 3 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,92 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 406,1/408,1, tìm được = 406,0/408,0.

Ví dụ 113

Quá trình tổng hợp Hợp chất 234



Hợp chất 236 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (15,0 g, 46,0 mmol) và *4-clobenzen-1,3-diol* (1,20 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào và lọc huyền phù tạo thành. Đồng bay hơi phần cặn với EtOH và nghiền nhỏ trong EtOH/Et2O. Lọc các chất rắn ra thu được cumarin tương ứng (4,8 g, 13,55 mmol, hiệu suất: 29%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5 thu được dimetylcarbamat tương ứng (5,48 g, 11,86 mmol, hiệu suất: 87%, độ tinh khiết: 92%) ở dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6, bắt đầu bằng 1,0 g, 2,35 mmol hợp chất D.5. Không thực hiện khử bảo vệ bằng TFA. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 9:1 → 1:4) thu được amin bậc một tương ứng (0,12 g, 0,281 mmol, hiệu suất: 12%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.7. Sau khi biến đổi hoàn toàn, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (CH_2Cl_2/MeOH = 1:0 → 96:4) thu được sulfamoyl tương ứng (0,100 g, 0,198 mmol, hiệu suất: 67%) ở dạng dầu trong.

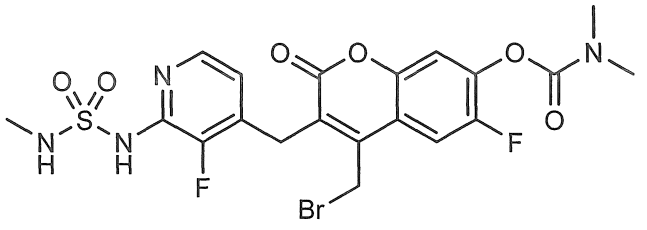
Bước 5: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.8, bắt đầu bằng 80 mg, 0,16 mmol hợp chất D.7 và sử dụng NCS thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,044 g, 0,064 mmol, hiệu suất: 40%, độ tinh khiết: 77%) ở dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: Hợp chất 236 được tách ở dạng chất rắn màu be (1% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,76 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 561,2/563,2, tìm được = 561,0/563,0

Ví dụ 114

Quá trình tổng hợp Hợp chất 235



Hợp chất 237 được điều chế trong 5 bước:

Bước 1: Bắt đầu từ *etyl 2-((2-clo-3-flopyridin-4-yl)metyl)-3-oxobutanoat* (6,0 g, 18,42 mmol) và *4-flobenzen-1,3-diol* (1,27 đương lượng) theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.4. Sau khi hoàn thành phản ứng, thêm nước vào và lọc huyền phù tạo thành. Đồng bay hơi phần cặn với EtOH và nghiền nhỏ trong EtOH/Et2O. Lọc các chất rắn ra thu được cumarin tương ứng (1,89 g, 4,53 mmol, hiệu suất: 25%, độ tinh khiết: 81%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Bước 2: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.5, bắt đầu bằng 2,0 g, 5,92 mmol cumarin. Sau khi biến đổi hoàn toàn, rót hỗn hợp phản ứng vào HCl 0,1 M. Lọc huyền phù tạo thành, và làm đồng bay hơi phần cặn với EtOH. Nghiền nhỏ phần cặn với DIPE qua đêm và lọc thu được dimetylcarbamat tương ứng (1,54 g, 3,77 mmol, hiệu suất: 64%) ở dạng chất rắn màu be.

Bước 3: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.6, bắt đầu bằng 0,75 g, 1,83 mmol hợp chất D.5. Quá trình khử bảo vệ bằng TFA được khuấy trong 48 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (MeOH/DCM 1:0 → 96:4) thu được dầu màu vàng. Hòa tan dầu này trong CH_2Cl_2 (0,12 M) và thêm TFA (5,0 đương lượng) vào và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và giải hấp hai lần với CH_2Cl_2 thu được amin bậc một tương ứng (0,45 g, 1,05 mmol, hiệu suất: 58%, độ tinh khiết: 91%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.7. Sau khi biến đổi hoàn toàn, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này NH_4Cl bão hòa trong nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc, rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối,

làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm chưa tinh khiết bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 9:1 → 0:1) thu được sulfamoyl tương ứng **17** (0,100 g, 0,203 mmol, hiệu suất: 17%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5: Theo quá trình tổng hợp tổng quát hợp chất D.8. Dập tắt phản ứng bằng axit sulfuric 1M thay vì HCl 1M. Sau khi chiết, tinh chế hợp chất này bằng sắc ký cột bằng phương pháp '*nhanh*' (heptan/EtOAc 9:1 → 0:1 thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10 g, 0,102 mmol, hiệu suất: 49%, độ tinh khiết: 57%) ở dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: Hợp chất 237 được tách ở dạng chất rắn màu be (1% qua 5 bước)

Phương pháp phân tích: LCMS (Phương pháp I): t_R = 1,91 phút; *m/z* được tính cho $[M+H]^+$ = 533,0/535,0, tìm được = 533,0/535,0.

Ví dụ 115

Vật liệu & Phương pháp

Thành phần môi trường, chất phản ứng và các dung dịch đệm cho phương pháp thẩm tách phương tây: Tất cả các thành phần môi trường nuôi cấy tế bào được lấy từ ThermoFisher Scientific. Chất phản ứng ly giải tế bào/chiết protein (Cell Signal Technology, Cat số: 9803). Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Na_2EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton 1%, natri pyrophosphat 2,5 mM, beta-glyxerophosphat 1 mM, Na_3VO_4 1 mM, leupeptin 1 µg/ml, chất ức chế proteaza (Roche, Cat số11873580001), chất ức chế phosphataza (Cell Signaling Technologies, Cat Số 5870). Chất phản ứng thử nghiệm protein Coomassie (ThermoFisher Scientific, Cat. Số 1856209). Dung dịch đệm nạp mẫu Laemmli 4X (ThermoFisher Scientific, Cat Số NP0007). Dung dịch đệm chạy điện di MOPS/SDS (GenScript, Cat Số M00138). Nước muối đệm Tris có Tween 20 (Dung dịch đệm TBST): Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Tween 20 0,1% gel NuPAGE, 4-12% (ThermoFisher Scientific, Cat Số NP0322BOX). Bộ kit biến đổi iBLOT nitroxenluloza (ThermoFisher Scientific Cat Số IB301002). Dung dịch đệm phong bế (LICOR Cat Số 927-50000).

Kháng thể: Phospho-STAT3 (S727), các kháng thể đa dòng của chuột được lấy từ BD Biosciences (Cat Số 612542), tiếp theo là 5 kháng thể được lấy từ Cell Signaling Technologies. Các kháng thể kháng-STAT3, đơn dòng của thỏ (Cat Số 12640), kháng thể kháng-phospho-MEK1/2 (S218/S222), đa dòng của thỏ (Cat số: 9121), các kháng thể kháng MEK-1/2, đơn dòng của thỏ (Cat số: 9122), các kháng thể kháng-ERK, đơn dòng

của chuột (Cat số: 9107), và các kháng thể kháng-phospho-ERK, đơn dòng của thỏ (Cat Số 4377).

Kháng thể thứ cấp: Kháng thể dê kháng thỏ IRDye 800CW (LICOR Cat Số 926-32211), kháng thể dê kháng thỏ IRDye 680RD (LICOR Cat Số 926-68071), kháng thể dê kháng chuột IRDye 800CW (LICOR Cat Số 926-32210) và kháng thể dê kháng chuột IRDye 680RD (LICOR Cat Số 926-68070).

Dòng tế bào khối u: Dòng tế bào và Điều kiện nuôi cấy mô: Dòng tế bào A549 (Cat Số CCL-185) thu được từ Bộ sưu tập chủng nuôi cấy kiểu Mỹ (ATCC) và được phát triển trong các bình T75 trong DMEM có chứa FBS 10% và Pen-Strep ở 37°C trong tủ nuôi cấy được làm ẩm, CO_2 5%.

Dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến ghép cùng loài Colon26 thu được từ National Cancer Institute. Các tế bào khối u Colon26 được bảo quản như môi trường phát triển theo cấp số nhân trong môi trường RPMI-1640 có chứa huyết thanh thai bò 10%, glutamin 2 mM, penicillin G natri 100 đơn vị/mL, streptomyxin sulfat 100 µg/mL, gentamixin 25 □g/mL, HEPES 10 mM, và natri bicacbonat 0,075%. Các tế bào khối u được phát triển trong các bình nuôi cấy mô trong tủ nuôi cấy được tạo ẩm ở 37 °C, trong môi trường gồm 5% CO2 và 95% không khí.

Điều kiện nuôi cấy phụ: Tế bào kết dính được phát triển đến mức hợp lưu xấp xỉ 90%, môi trường nuôi cấy được hút và rửa lớp tế bào bằng PBS. Hai mL dung dịch trypsin (0,25%) được thêm vào bình và quan sát dưới kính hiển vi đảo ngược cho đến khi lớp tế bào được tạo huyền phù. Tám mL môi trường được thêm vào, tế bào được ly tâm ở tốc độ 1000 x g trong 5 phút. Viên tế bào được tạo huyền phù lại trong 10 mL môi trường và một thể tích thích hợp được cấy vào bình nuôi cấy mới.

Xử lý bằng hợp chất (dược chất): Tế bào được giàn đĩa trong đĩa 6 giếng với mật độ 250.000 – 300.000 tế bào/giếng trong 3mL môi trường và ủ 37°C trong tủ nuôi cấy được làm ẩm, CO_2 5%. Ngày tiếp theo, dung dịch gốc 10mM chứa các hợp chất được pha loãng 10 lần và 100 lần trong DMSO để thu được các dung dịch 100 và 10 uM tương ứng. Các dung dịch này được thêm vào tế bào (3 uL/giếng), trộn bằng cách quay đĩa và ủ ở 37°C trong tủ nuôi cấy được làm ẩm, CO_2 5% trong 2 giờ.

Ly giải tế bào và xác định protein: Tế bào được rửa bằng PBS và được làm sạch trong 50 uL dung dịch đệm ly giải có chứa chất ức chế proteaza và phosphataza. Dịch ly giải tế bào được bảo quản ở -20°C. Dịch ly giải tế bào được rã đông và quay ở tốc độ

12.000 vòng/phút trong một phút, 3 ul dịch nổi bề mặt được thêm vào 500 uL thuốc thử màu xanh lam Coomassie sau đó thêm 500 uL nước vào. Độ hấp thụ được đọc ở bước sóng 595 nm sau 10 phút ủ. Tiêu chuẩn protein được sử dụng (0 - 20 mg/mL) để tính toán nồng độ protein của các mẫu thử nghiệm.

Thẩm tách miễn dịch (Western blot): Đối với phương pháp điện di, 20 ug protein được trộn với 5 ul dung dịch đệm mẫu 4X Laemmle và 1 ul DTT 0,4 M trong thể tích 20 ul được tạo thành với dung dịch đệm ly giải. Tất cả các mẫu được gia nhiệt ở 95°C trong 5 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và ly tâm. Các mẫu protein được nạp vào gel polyacrylamit 4-12% và chạy ở 100V trong khoảng 1,5 giờ cho đến khi thuốc nhuộm màu xanh lam chạm đáy. Sau khi chạy, gel được loại bỏ và quá trình chuyển protein được thực hiện bằng cách sử dụng iBlot trong 7 phút, theo khuyến nghị của nhà sản xuất. Sau khi chuyển, màng nitroxenluloza được ủ trên máy lắc trong 5 mL dung dịch đệm phong bế ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, vết này được ủ qua đêm trên máy lắc trong 5 ml dung dịch đệm phong bế có chứa Tween-20 0,2% và kháng thể sơ cấp, ở nhiệt độ trong phòng. Kháng thể kháng phospho-STAT3 được sử dụng ở độ pha loãng 1:500, 3 kháng thể sơ cấp khác được sử dụng ở độ pha loãng 1:1000.

Ngày tiếp theo, vết này được rửa 3 lần, mỗi lần trong 10 phút với 10 mL TBST, sau đó ủ trên máy lắc trong 5 ml dung dịch đệm phong bế có chứa Tween-20 0,2% và 0,5 ul kháng thể thứ cấp được đánh dấu IRDye, được pha loãng 1:10000, ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, vết này được rửa 3 lần, mỗi lần trong 10 phút với 10 mL TBST và được làm khô giữa các tờ khăn giấy. Việc tạo ảnh được thực hiện bằng hệ thống tạo ảnh Odyssey của LICOR, việc định lượng được thực hiện bằng phần mềm của họ, Image Studio phiên bản 3.1.

Nghiên cứu trên động vật: Chuột cái BALB/c (BALB/cAnNCrl, Charles River) được 11 tuần tuổi vào Ngày 1 của nghiên cứu và có trọng lượng cơ thể (BW) trong khoảng từ 15,8 đến 21,4 g. Các con vật được cho uống nước *tùy ý* (thẩm thấu ngược, Cl 1 ppm) và NIH 31 nhãn hiệu Lab Diet® đã qua biến đổi và chiếu xạ bao gồm 18,0% protein thô, 5,0% chất béo thô và 5,0% chất xơ thô. Các con chuột được nhốt trên lớp lót Enrich-o'cobsTM đã được chiếu xạ trong lồng nhốt vô trùng tĩnh theo chu kỳ ánh sáng 12 giờ ở 20–22 °C (68–72 ° F) và độ ẩm 40–60%. Charles River Discovery Services North Carolina (CR Discovery Services) đặc biệt tuân thủ các khuyến nghị của Hướng dẫn Chăm sóc và Sử dụng Động vật Phòng thí nghiệm liên quan đến việc nuôi nhốt, chăn nuôi, thủ tục phẫu

thuật, điều tiết thức ăn và chất lỏng cũng như chăm sóc thú y. Chương trình chăm sóc và sử dụng động vật tại CR Discovery Services được công nhận bởi Hiệp hội Đánh giá và Công nhận Quốc tế về Chăm sóc Động vật Phòng thí nghiệm (AAALAC), đảm bảo tuân thủ các tiêu chuẩn được chấp nhận về việc chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm.

Cấy ghép và Tăng trưởng *in vivo*: Các tế bào khối u Colon 26 được sử dụng để cấy ghép được thu hoạch trong quá trình phát triển ở pha log và được tạo huyền phù lại ở nồng độ 1 x 10^7 tế bào/mL trong nước muối đệm phosphat lạnh (PBS). Mỗi con chuột được tiêm dưới da ở sườn bên phải với 1 x 10^6 tế bào khối u (trong 0,1 mL hỗn dịch tế bào). Các khối u được đo bằng thước cặp theo hai chiều để theo dõi kích thước khi thể tích trung bình đạt đến khoảng 80 đến 120 mm^3 mong muốn. Kích thước khối u được tính toán bằng cách sử dụng công thức: Thể tích khối u (mm^3) = (w^2 □l)/2, trong đó w = chiều rộng và l = chiều dài của khối u, tính bằng mm. Khối lượng khối u có thể được ước tính với giả định rằng 1 mg tương đương với 1 mm^3 thể tích khối u. Các khối u được đo bằng thước cặp hai lần mỗi tuần trong suốt thời gian nghiên cứu.

Điều trị: Các con chuột BALB/c mang khối u được chia ngẫu nhiên thành các nhóm điều trị sau khi đạt được khoảng mục tiêu (n = 5 mỗi nhóm). Tất cả các phương pháp điều trị được sử dụng bằng đường miệng (p.o.) mỗi ngày một lần trong mười bốn ngày (QD x 14) với thể tích 10 mL/kg (0,2 mL trên 20 g chuột), được điều chỉnh theo BW của mỗi con vật.

Lấy mẫu để phân tích Dược động học: Máu, cơ xương, gan và khối u được thu thập từ ba con vật, mỗi con từ các nhóm được chỉ định hai giờ sau khi con vật được nhận một liều duy nhất. Lượng máu đầy đủ được thu thập bằng cách chọc tim ở giai đoạn cuối dưới điều kiện gây mê bằng isofluran, xử lý để lấy huyết tương và sự có mặt của chất chống đông K^2EDTA và được bảo quản ở -80 °C. Các nhóm cơ xương bao gồm cơ sinh đôi cẳng chân phải và trái, cơ cẳng chân và cơ dép được thu thập thành một đơn vị thành phần, đông lạnh nhanh và bảo quản ở -80 °C. Phần gan được thu thập được đông lạnh nhanh và chuyển đến CRL-Worcester để phân tích sinh học. Bản kê mẫu được đi kèm.

Phân tích dữ liệu: Các khối u được đo bằng thước cặp hai lần mỗi tuần với dữ liệu được biểu thị dưới dạng trung bình +/- khoảng tứ phân vị hoặc dưới dạng các ô riêng lẻ trong ngày. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính như sau: %TGI □ 1 - (T/C) x 100, trong đó: T = thể tích khối u trung bình cho một nhóm điều trị, và C = thể tích khối u trung bình cho nhóm đối chứng được chỉ định.

Ví dụ 116

Tính chất dược động học

FIG. 3 minh họa kết quả dược động học cơ sinh đôi cẳng chân (PK) từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16. Các con chuột mang khối u Colon26 được nhận một liều duy nhất (3 con chuột/lần điều trị) và 2 giờ sau liều được gây tử vong nhân đạo. Máu được lấy thông qua lỗ chích ở tim vào ống K+EDTA, được trộn bằng cách đảo ngược và ly tâm để lấy huyết tương. Các mô được cắt bỏ, làm sạch các mô xung quanh. Tất cả các mẫu được đông lạnh nhanh ngay lập tức trong N2 lỏng trước khi phân tích LC-MS/MS (sử dụng cột LC Waters HSS T3 2,1x50mm (1,8um) và thiết bị API-6500 Electrospray MS).

FIG. 4 minh họa kết quả dược động học khối u (PK) từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16. Các con chuột mang khối u Colon26 được nhận một liều duy nhất (3 con chuột/lần điều trị) và 2 giờ sau liều được gây tử vong nhân đạo. Máu được lấy thông qua lỗ chích ở tim vào ống K+EDTA, trộn bằng cách đảo ngược và ly tâm để lấy huyết tương. Các mô được cắt bỏ, làm sạch các mô xung quanh. Tất cả các mẫu được đông lạnh nhanh ngay lập tức trong N2 lỏng trước khi phân tích LC-MS/MS (sử dụng cột LC Waters HSS T3 2,1x50mm (1,8um) và thiết bị API-6500 Electrospray MS).

FIG. 5 minh họa kết quả dược động học huyết tương (PK) từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất 7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16. Các con chuột mang khối u Colon26 nhận một liều duy nhất (3 con chuột/lần điều trị) và 2 giờ sau liều được gây tử vong nhân đạo. Máu được lấy thông qua lỗ chích ở tim vào các ống K+EDTA, trộn bằng cách đảo ngược và ly tâm thu được huyết tương. Các mô được cắt bỏ, làm sạch các mô xung quanh. Tất cả các mẫu được đông lạnh nhanh ngay lập tức trong N2 lỏng trước khi Phân tích LC-MS/MS (bằng cách sử dụng cột LC Waters HSS T3 2,1x50mm (1,8um), và thiết bị API-6500 Electrospray MS).

FIG. 6 minh họa kết quả dược động học gan (PK) từ thời điểm 2 giờ duy nhất trong mô hình khối u C26 đối với Hợp chất tham chiếu 1, Hợp chất tham chiếu 2, Hợp chất

7, Hợp chất 10, Hợp chất 9, Hợp chất 11, Hợp chất 12, Hợp chất 13, Hợp chất 14, Hợp chất 15, và Hợp chất 16. Các con chuột mang khối u Colon26 nhận một liều duy nhất (3 con chuột/lần điều trị) và 2 giờ sau liều được gây tử vong nhân đạo. Máu được lấy thông qua lỗ chích ở tim vào các ống K+EDTA, trộn bằng cách đảo ngược và ly tâm thu được huyết tương. Các mô được cắt bỏ, làm sạch các mô xung quanh. Tất cả các mẫu được đông lạnh nhanh ngay lập tức trong N2 lỏng trước khi Phân tích LC-MS/MS (bằng cách sử dụng cột LC Waters HSS T3 2,1x50mm (1,8um), và thiết bị API-6500 Electrospray MS).

FIG. 7A minh họa nghiên cứu MTD mang khối u C26 so sánh giữa Hợp chất tham chiếu 1 với Hợp chất 9 100 mg/kg mỗi ngày một lần (QD). Hiệu quả của Hợp chất tham chiếu 1 và Hợp chất 9 trong ghép khối u cùng loài Colon26 (C26) được thiết lập sau khi sử dụng theo đường miệng (p.o) (mỗi ngày một lần (QD) trong 14 ngày cho chuột ở liều 100 mg/kg. Mỗi đường nét liền đậm là thể tích khối u trung bình ± khoảng tứ phân vị của n = 5 con vật. Đường nét đứt có cùng màu (với cùng ký hiệu dữ liệu nhỏ hơn) thể hiện thể tích khối u riêng lẻ của các con chuột tương ứng với cùng một nhóm điều trị. Diện tích bóng mờ dưới trục x là ngày sử dụng liều. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính theo 1-T/C, trong đó T = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị và C = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị đối chứng và được biểu diễn theo phần trăm.

FIG. 7B minh họa so sánh nghiên cứu MTD mang khối u C26 giữa Hợp chất 13 và Hợp chất 14 100 mg/kg QD. Hiệu quả của Hợp chất 13 và Hợp chất 14 trong ghép khối u cùng loài Colon26 được thiết lập sau khi sử dụng theo đường miệng (p.o) (mỗi ngày một lần (QD) trong 14 ngày cho chuột ở 100 mg/kg. Mỗi đường nét liền đậm là thể tích khối u trung bình ± khoảng tứ phân vị của n = 5 con vật. Đường nét đứt có cùng màu (với cùng ký hiệu dữ liệu nhỏ hơn) thể hiện thể tích khối u riêng lẻ của các con chuột tương ứng với cùng một nhóm điều trị. Diện tích bóng mờ dưới trục x là ngày sử dụng liều. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính theo 1-T/C, trong đó T = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị và C = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị đối chứng và được biểu diễn theo phần trăm.

FIG. 8A minh họa nghiên cứu MTD mang khối u C26 so sánh giữa Hợp chất tham chiếu 1 và Hợp chất 9 ở 100 mg/kg hai lần mỗi ngày. Hiệu quả của Hợp chất tham chiếu 1 và Hợp chất 9 trong ghép khối u cùng loài Colon26 được thiết lập sau khi sử dụng theo đường miệng (p.o) (hai lần mỗi ngày (BID) trong 14 ngày cho chuột ở 100 mg/kg (200 mg/kg tổng liều hàng ngày, với tối thiểu là 8 giờ giữa các liều hàng ngày). Mỗi đường nét

liền đậm là thể tích khối u trung bình ± khoảng tứ phân vị của n = 5 con vật. Đường nét đứt có cùng màu (với cùng ký hiệu dữ liệu nhỏ hơn) thể hiện thể tích khối u riêng lẻ của các con chuột tương ứng với cùng một nhóm điều trị. Diện tích bóng mờ dưới trục x là ngày sử dụng liều. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính theo 1-T/C, trong đó T = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị và C = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị đối chứng và được biểu diễn theo phần trăm.

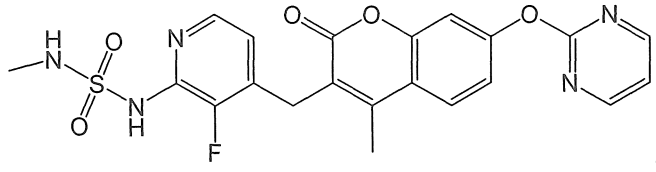
FIG. 8B minh họa nghiên cứu MTD mang khối u C26 so sánh giữa Hợp chất 13 và Hợp chất 14 100 mg/kg hai lần mỗi ngày. Hiệu quả của Hợp chất 13 và Hợp chất 14 trong ghép khối u cùng loài Colon26 được thiết lập sau khi sử dụng theo đường miệng (p.o) (hai lần mỗi ngày (BID) trong 14 ngày cho chuột ở 100 mg/kg (200 mg/kg tổng liều hàng ngày, với tối thiểu là 8 giờ giữa các liều hàng ngày). Mỗi đường nét liền đậm là thể tích khối u trung bình ± khoảng tứ phân vị của n = 5 con vật. Đường nét đứt có cùng màu (với cùng ký hiệu dữ liệu nhỏ hơn) thể hiện thể tích khối u riêng lẻ của các con chuột tương ứng với cùng một nhóm điều trị. Diện tích bóng mờ dưới trục x là ngày sử dụng liều. Sự ức chế phát triển khối u (TGI) được tính theo 1-T/C, trong đó T = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị và C = thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị đối chứng và được biểu diễn theo phần trăm.

Bảng 1. Tinh chất hóa lý: Độ hấp thụ & dòng chảy ra

Hợp chất (10 µM; Caco-2; 2 giờ)	**P_{app} A-B Trung bình (10^{-6} cm/giây)**	**P_{app} B-A Trung bình (10^{-6} cm/giây)**	**Trung bình (B-A/A-B) (Tỷ lệ dòng chảy ra)^**	**Xếp hạng tính thấm A-B***
Hợp chất tham chiếu 1	8,83	28,2	3,19	Cao
Hợp chất tham chiếu 2	18,1	20,9	1,16	Cao
Hợp chất tham chiếu 7	14,4	10,0	0,695	Cao
Hợp chất 9	13,0	21,0	1,62	Cao
Hợp chất 10	0,0676	3,80	56,3	Thấp
Hợp chất 11	9,18	19,7	2,15	Cao
Hợp chất 12	1,06	17,9	16,9	Cao

Hợp chất 13	3,59	20,0	5,57	Cao
Hợp chất 14	9,34	26,1	2,80	Cao
Hợp chất 15	1,19	34,9	29,3	Cao
Hợp chất 16	7,55	5,61	0,743	Cao
Đối chứng				
Ranitidin	0,347	1,41	4,06	Thấp
Talinolal	0,375	8,20	21,8	Dòng chảy ra
Talinolal+Verapamil (2,5 uM)	0,766	3,07	4,01	Dòng chảy ra bị ngăn chặn
Warfarin	36,6	26,6	0,726	Cao

Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là  .

^ - Tỷ lệ dòng chảy ra > 2 cho thấy khả năng của hợp chất này trở thành cơ chất cho Pgp hoặc chất vận chuyển có hoạt tính khác.

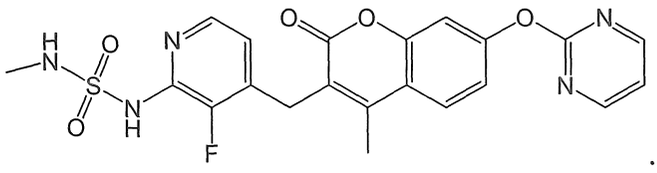
* - Xếp hạng tính thấm: thấp hơn là <1x10-6 cm/giây; cao hơn là >1x10-6cm/giây

Bảng 2. Tinh chất hóa lý: kênh hERG

Hợp chất (khoảng liều lượng 30 đến 0,01 µM)	**hERG IC50 [µM]**
Hợp chất tham chiếu 1	>30
Hợp chất tham chiếu 2	>30
Hợp chất 7	28,6
Hợp chất 9	26,2
Hợp chất 10	>30
Hợp chất 11	1,1
Hợp chất 12	>30
Hợp chất 13	>30
Hợp chất 14	19,4
Hợp chất 15	6,5

Hợp chất 16	0,1
Đối chứng	
Cisapride	0,01

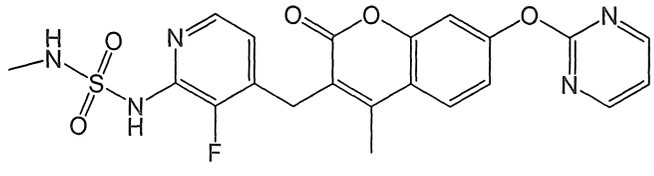
Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là  .

Bảng 3. Tinh chất hóa lý: Độ ổn định vi lạp thể

Hợp chất [2 µM]	**Người (% Còn lại trong 1 giờ)**	**Chó Beagle (% Còn lại trong 1 giờ)**	**Chuột cống SD (% Còn lại trong 1 giờ)**	**Chuột nhắt CD-1 (% Còn lại trong 1 giờ)**
Hợp chất tham chiếu 1	75,8	97,5	54,6	13,9
Hợp chất tham chiếu 2	107,1	111,6	102,0	96,0
Hợp chất 7	61,1	57,0	2,7	29,6
Hợp chất 9	51,7	76,5	28,8	54,3
Hợp chất 10	80,1	73,9	83,1	91,3
Hợp chất 11	28,9	4,9	1,1	7,0
Hợp chất 12	32,9	42,8	7,9	28,2
Hợp chất 13	57,7	69,6	18,0	16,8
Hợp chất 14	38,1	51,6	2,6	13,2
Hợp chất 15	75,8	46,0	57,4	77,6
Hợp chất 16	1,4	0,4	0,5	0,6
Đối chứng				
Verapamil	5,8	6,0	0,7	0,8

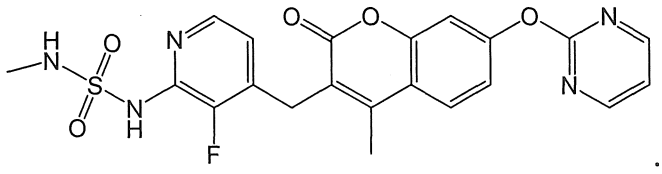
Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là  .

Bảng 4. Tinh chất hóa lý: Độ ổn định huyết tương

Hợp chất [2 µM]	**Người (% Còn lại trong 2 giờ)**	**Chó Beagle (% Còn lại trong 2 giờ)**	**Chuột cống SD (% Còn lại trong 2 giờ)**	**Chuột nhắt CD-1 (% Còn lại trong 2 giờ)**
Hợp chất tham chiếu 1	98,1	100,4	94,9	104,8
Hợp chất tham chiếu 2	91,1	99,8	99,8	92,9
Hợp chất 7	88,1	99,8	77,3	56,5
Hợp chất 9	95,1	96,8	106,4	90,6
Hợp chất 10	92,1	96,2	97,2	97,7
Hợp chất 11	93,7	97,8	97,4	81,4
Hợp chất 12	100,5	102,6	98,4	86,6
Hợp chất 13	87,3	95,9	100,5	87,1
Hợp chất 14	96,0	91,2	106,0	95,0
Hợp chất 15	98,1	89,1	90,7	87,1
Hợp chất 16	99,0	101,2	96,5	92,7
Đối chứng				
Propanthelin	5,7	58,4	92,6	27,1
Lovastatin	81,8	94,1	0,6	0,6

Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là 

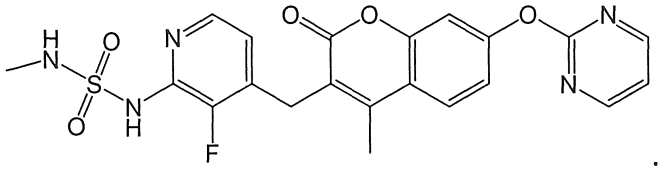
.

Bảng 5. Tinh chất hóa lý: kênh CYP450

Hợp chất [10 µM]	**1A2***	**2B6***	**2C8***	**2C9***	**2C19***	**2D6***	**3A4***	**3A4^**
Hợp chất tham chiếu 1	8,3	30,2	18,9	14,1	13,9	5,0	25,9	21,4

Hợp chất tham chiếu 2	0,8	13,6	41,5	-1,6	-0,9	3,4	16,6	15,7
Hợp chất 7	0,3	28,5	14,4	33,8	11,6	-7,4	29,9	59,7
Hợp chất 9	4,8	14,8	4,0	6,8	8,2	-3,7	16,3	26,8
Hợp chất 10	0,4	22,4	-1,0	1,8	4,8	-3,4	17,3	16,2
Hợp chất 11	6,9	12,1	0,8	12,9	9,7	9,8	36,1	44,8
Hợp chất 12	13,0	14,9	2,4	8,4	16,0	4,5	29,2	31,9
Hợp chất 13	6,5	15,8	6,2	-4,6	6,2	-2,6	25,7	34,9
Hợp chất 14	6,3	15,6	8,4	8,2	4,0	6,6	26,7	39,3
Hợp chất 15	7,8	16,3	-16,9	3,0	4,3	0,5	21,3	20,5
Hợp chất 16	6,9	11,6	45,5	42,4	88,4	55,0	75,1	92,1
Đối chứng								
Fluvoxamin	100,2	-	-	-	-	-	-	-
Ticlopidin	-	101,5	-	-	-	-	-	-
Quercetin	-	-	93,1	-	-	-	-	-
Sulfaphenazol	-	-	-	101,2	-	-	-	-
Omeprazol	-	-	-	-	61,6	-	-	-
Quinidin	-	-	-	-	-	99,7	-	-
Ketoconazol	-	-	-	-	-	-	110,1	-
Ketoconazol	-	-	-	-	-	-	-	105,5

Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là 

.

* - 1A2 (phenaxetin), 2B6 (bupropion), 2C8 (amodiaquin), 2C9 (Diclofenac), 2C19 (mephenytoin), 2D6 (dextromethophan), 3A4 (midazolam)

^ - 3A4 (testosteron)

Ví dụ 117

Thử nghiệm đáp ứng liều pERK trên cơ sở tế bào

Vật liệu và phương pháp: Tế bào A549 hoặc A375 được gieo trong các đĩa 6 giếng ở mật độ gieo thích hợp vào ngày 0. Vào ngày 2 hoặc 3, sau khi kiểm tra sức khỏe và mức

độ nhập dòng của các tế bào, môi trường này được hút ra và được thay thế bằng 1 mL môi trường có chứa nồng độ hợp chất được xác định trước và ủ trong 2 giờ. Sau 2 giờ, môi trường này được hút ra, và các tế bào được rửa 2 lần bằng PBS lạnh. Các tế bào được ly giải trên đá lạnh, với 50 uL dung dịch đệm ly giải 1X CST +PMSF 1mM trong 5 phút. Sau 5 phút, các tế bào được loại bỏ bằng cách sử dụng dụng cụ nạo tế bào và chuyển sang các ống 1,5 mL lạnh, và ly tâm trong 10 phút, 4°C, 14.000 x g. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ nhẹ nhàng và đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng. Nồng độ protein của dịch ly giải được xác định bằng cách sử dụng thuốc thử Bradford (được phân tích bằng cách sử dụng SpectraMax M2E) và pha loãng đến 1 mg/mL hoặc pERK hoặc 1,5 mg/mL để phân tích pMEK. Sau đó các dịch ly giải tế bào được phân tích mức phosphor-ERK/ERK tổng số trên hệ Jess (ProteinSimple; Cat # JS3346) bằng cách sử dụng các kháng thể sau đây: tERK1/2 (CST 4696; 1:50) và pERK1/2 (CST 4377; 1:50). Đối với pMEK/tMEK, các kháng thể sau đây được sử dụng: tMEK1/2 (CST 4694; 1:15) và pMEK1/2 (CST 9154; 1:400). Tất cả các lần pha loãng là trong chất pha loãng kháng thể không chứa sữa.

Vi lạp thể của chuột & người ($t_{1/2}$ phút), Cl_{int} của chuột & người (µl/phút/mg)

Hòa tan các hợp chất thử nghiệm trong DMSO đến nồng độ 10 mM và pha loãng tiếp đến 100 µM bằng cách sử dụng axetonitril. Ủ vi lạp thể gan từ các loài được chọn hai lần với các hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cuối là 1 µM trong dung dịch đệm kali phosphat 0,1 M (pH 7,4) có chứa MgCl2 3,3 mM, protein vi lạp thể 0,5 mg/ml, khi có mặt hoặc không có mặt NADPH (1 mM). Thực hiện ủ ở 37°C trong tổng thể tích là 500 µl. Việc ủ đối chứng với các chất tham chiếu được đưa vào đối với mỗi thí nghiệm.

Tại các thời điểm khác nhau (t = 0, 5, 15, 30, 45 phút), 50 µl hỗn hợp ủ được chuyển vào đĩa làm lạnh đột ngột có chứa axetonitril và chất chuẩn nội (labetalol 200 nM) đã làm lạnh đến 4°C. Sau thời điểm cuối, các đĩa làm lạnh đột ngột được trộn kỹ và ly tâm trong 15 phút ở tốc độ 3700 vòng/phút và 10°C (Eppendorf 5804R). Dịch nổi bề mặt được chuyển sang các đĩa 96 giếng mới và đem phân tích LC-MS. Sự biến mất của hợp chất gốc được xác định.

Tất cả các phân tích mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng hệ UHPLC Vanquish Horizon được trang bị bộ lấy mẫu tự động, bơm nhị phân, buồng điều nhiệt cột và bộ dò mảng diot được nối với khối phổ kế Q Exactive focus hybrid Orbitrap tứ cực (Thermo Fisher Scientific) được trang bị nguồn ion phun điện tử được làm nóng.

Phần trăm hợp chất thử nghiệm còn lại được xác định theo tỷ lệ giữa diện tích pic hợp chất thử nghiệm tại thời điểm xác định và diện tích pic trong các mẫu tại thời điểm t = 0 phút nhân với 100%.

Độ ổn định chuyển hóa được đánh giá bằng cách vẽ biểu đồ logarit tự nhiên của phần trăm hợp chất thử nghiệm còn lại so với thời gian và thực hiện hồi quy tuyến tính. Bằng cách sử dụng đồ thị này, các tham số sau được tính toán: hằng số loại thải k (phút^{-1}) = -độ dốc, thời gian bán hủy *in vitro* ($t_{1/2}$) = ln(2)/k, mức thanh thải nội tại *in vitro* Cl_{int} (theo đơn vị µl/phút/mg protein) = [ln(2) x thể tích ủ theo đơn vị µl/mg protein]/$t_{1/2}$.

Độ hòa tan động học (độ pH PBS = 7,4; 4 giờ)

Hòa tan các hợp chất thử nghiệm trong DMSO đến nồng độ 10 mM và pha loãng tiếp đến 100 µM trong dung dịch đệm (PBS 10 mM, pH 7,4) trong đĩa 96 giếng ở nồng độ DMSO cuối là 1%. Lắc các đĩa này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong máy lắc ổn nhiệt Eppendorf. Sau khi ủ, ly tâm các đĩa này trong 20 phút ở 4680 vòng/phút. Từ dịch nổi bề mặt, chuyển 150 µL sang đĩa 96 giếng mới và thêm 50 µL DMSO vào để đảm bảo tiếp tục quá trình hòa tan. Đo các mẫu trên LC-UV ở các thể tích tiêm là 1 và 8 µL. Đo các diện tích pic và so với các diện tích pic thu được bằng cách sử dụng đường cong hiệu chỉnh của các hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Tất cả các phân tích mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng hệ HPLC Agilent 1290 được trang bị bộ lấy mẫu tự động, bơm nhị phân, buồng điều nhiệt cột và bộ dò mảng diot.

eLogD (ưa béo; pH = 7,4)

Hòa tan các hợp chất thử nghiệm trong DMSO ở nồng độ là 10 mM và được pha loãng tiếp với metanol:nước 1:1. Phân tích các mẫu bằng cách sử dụng gradien HPLC với ba pha động đẳng dòng khác nhau là octanol 0,25% trong metanol (60, 65 và 70%) và dung dịch đệm MOPS 20 mM (pH 7,4) có dexylamin. Nếu cần, (đối với các hợp chất ElogDoct thấp) điều chỉnh các pha động đẳng dòng đến ví dụ metanol 40, 45 và 50%. Các pic được phát hiện bằng cách sử dụng mảng diot ở bước sóng hấp thụ 220-320 nm.

Dữ liệu hệ số dung tích (k' _= (tr – _t0)/t0) thu được ở các lượng metanol khác nhau được ngoại suy thành metanol 0% và giá trị k'w được xác định bằng quy trình tuyến tính. ElogDoct (7.4) được tính bằng cách sử dụng một loạt các tiêu chuẩn tham chiếu với các giá trị LogD đã biết. Mỗi thử nghiệm được thực hiện trong ba lần.

Tất cả các phân tích mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng hệ HPLC Agilent được trang bị bộ lấy mẫu tự động, bơm nhị phân, buồng điều nhiệt cột và bộ dò mảng diot.

PAMPA (pH = 7,4; Papp 10-6 cm/giây)

Các nghiên cứu PAMPA được thực hiện bằng cách sử dụng bộ kit PAMPA Explorer (pION Inc.) và quy trình chuẩn của phương pháp double sink (Avdeef, 2005). Dung dịch gốc chứa tất cả các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO đến nồng độ 10 mM. Mỗi dung dịch gốc được pha loãng đến 50 µM trong dung dịch đệm Prisma HT pH 7,4 (pION) và 200 µl được thêm vào mỗi giếng của đĩa cho trong ba lần. Màng lọc polyvinyliden florua (PVDF, 0,45 µm) trên đĩa nhận được phủ bằng 5 µl dạng công thức lipit đường tiêu hóa (GIT-0, pION) và đối với mỗi giếng của đĩa nhận, 200 µl dung dịch đệm nhận chất nhận (pION) được thêm vào. Sau đó, đĩa lọc của bộ nhận được cẩn thận đặt lên trên đĩa cho để tạo thành dạng bánh kẹp. Dạng bánh kẹp này được ủ ở 25 ° C trong 4 giờ mà không cần khuấy. Phổ UV-vis của các dung dịch trong đĩa trống, đĩa đối chứng, đĩa nhận và đĩa cho được đo bằng cách sử dụng đầu đọc vi đĩa (Tecan Infinite 200PRO M Nano Plus). Giá trị độ thấm được tính bằng cách sử dụng phần mềm PAMPA explorer v. 3.8.0.2 (pION). Các lần ủ đối chứng với ketoprofen (độ thấm thấp) và verapamil (độ thấm cao) được đưa vào mỗi thí nghiệm.

FIG 9 minh họa thử nghiệm đáp ứng liều A549 (KRAS-G12S) pERK. Các kết quả cũng được biểu diễn trong Bảng 6.

Bảng 6

Thông số	**Hợp chất tham chiếu 1**	**Hợp chất 9**	**Hợp chất 197**
pERK IC50 (A549) [liều 12 điểm]	7,2 nM	19,8 nM	4,3 nM
Tỷ lệ A549 pERK:tERK [10 nM; 2 giờ]	0,56	0,62	0,32
Tỷ lệ A375 pERK:tERK [10nM; 2 giờ]	0,59	0,71	0,44
CRAF A549 pMEK:tMEK [100 nM; 2 giờ]	2,09	0,47	0,49
Vi lạp thể của chuột ($t_{1/2}$ phút)	18 phút	44 phút	53 phút
Cl_{int} của chuột (µl/phút/mg)	78	32	26
Vi lạp thể của người ($t_{1/2}$ phút)	> 90 phút	35 phút	38 phút
Độ hòa tan động học (PBS pH	36 µM	> 80 µM	> 80 µM

= 7,4; 4 giờ)			
eLogD (ưa béo; pH = 7,4)	3,6	3,0	2,9
PAMPA (pH = 7,4; P_{app} 10^{-6} cm/giây)	29	37	51

Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib

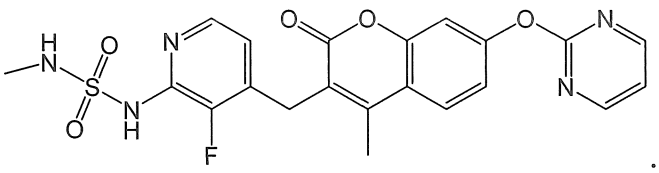
Các kết quả sàng lọc bằng phospho-ERK trong thử nghiệm A549 (KRAS G12S) được chỉ ra trong Bảng 7, 7A, 7B, và 8 dưới đây.

Bảng 7. Sàng lọc bằng phospho-ERK trong thử nghiệm A549 (KRAS G12S): 10 μM trong 2 giờ

Hợp chất	**pERK: ERK tổng (% so với chất dẫn thuốc)**
Chất dẫn thuốc	100,00%
Hợp chất tham chiếu 1	0,48%
Hợp chất tham chiếu 2	1,26%
Hợp chất 7	0,53%
Hợp chất 9	0,60%
Hợp chất 100	0,82%
Hợp chất 106	27,88%
Hợp chất 181	22,23%
Hợp chất 182	6,77%
Hợp chất 185	7,39%
Hợp chất 186	0,74%
Hợp chất 187	0,91%
Hợp chất 188	0,82%
Hợp chất 190	15,28%
Hợp chất 191	7,34%
Hợp chất 207	11,35%
Hợp chất 208	23,64%
Hợp chất 209	34,23%
Hợp chất 210	78,26%

Hợp chất 211	70,75%
Hợp chất 212	13,03%
Hợp chất 215	11,77%
Hợp chất 216	4,51%

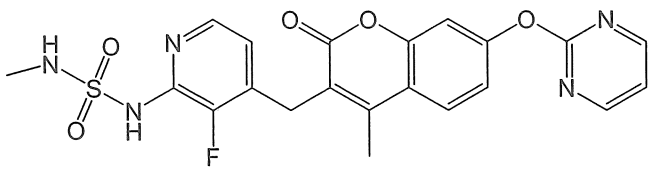
Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là  .

Bảng 7A. Sàng lọc bằng phospho-ERK trong thử nghiệm A549 (KRAS G12S): 10 µM trong 2 giờ

Hợp chất	**pERK: ERK tổng (% so với chất dẫn thuốc)**
Chất dẫn thuốc	100,00%
Hợp chất tham chiếu 1	2,40%
Hợp chất tham chiếu 2	2,59%
Hợp chất 7	3,33%
Hợp chất 9	1,81%
Hợp chất 57	7,33%
Hợp chất 134	23,41%
Hợp chất 191	8,60%
Hợp chất 213	70,14%
Hợp chất 217	11,20%
Hợp chất 218	9,46%
Hợp chất 219	13,94%
Hợp chất 220	4,28%
Hợp chất 221	17,24%
Hợp chất 222	9,32%
Hợp chất 223	3,04%
Hợp chất 224	28,27%

Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib

Hợp chất tham chiếu 2 là 

Ví dụ 118

Nghiên cứu ID chất chuyển hóa

Nghiên cứu trên động vật: Hợp chất 9 được thử nghiệm bằng cách sử dụng các tế bào gan của 6 loài trong nghiên cứu ID chất chuyển hóa (T = 60 phút). Các kết quả nghiên cứu được chỉ ra trong Bảng 8.

Bảng 8

	Thời gian lưu	% của tổng số vật liệu liên quan đến hợp chất trên cơ sở diện tích pic					
m/z của [M+H]+ ion	**Rt (phút)**	**Chuột nhắt**	**Chuột cống**	**Thỏ**	**Chó**	**Khỉ**	**Con người**
Phân tử gốc	4,2	97	95	93	96	95	99
Met-ID 1	3,8	0,8*	0,8*	0,2*	0,8*	***1,4****	***0,9****
Met-ID 2	2,9	0,4*	0,3*	***3,2****	0,8*	0,5	0,7*
Met-ID 3	3,7	0,4	1,0	0,1	0,0	**0,9**	0,3
Met-ID 4	3,4	0,2	0,3	2,1	0,2	0,7	0,2
Met-ID 5	3,6	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Met-ID 6	3,9	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,2
Met-ID 7	2,7	***1,3****	***1,3****	1,0*	***1,5****	0,5	***0,9****
Met-ID 8	3,5	0,3*	0,5*	0,5*	0,4*	0,4	0,4*

Nét đậm và in nghiêng: khối lượng chính quan sát được ở loài đó

*: cũng có mặt trong quá trình ủ đệm

Hòa tan các hợp chất thử nghiệm trong DMSO đến nồng độ 10 mM, và pha loãng tiếp đến dung dịch 100 µM trong DMSO:MQ 1:1. Tế bào gan được bảo quản lạnh từ một loài đã chọn được rã đông và ủ trong hai lần với hợp chất 9 10 µM trong dung dịch đệm Krebs-Henseleit. Thực hiện ủ với tổng thể tích là 350 µl, với 0,5x106 tế bào/ml. Các lần ủ

đối chứng với các chất tham chiếu verapamil, 7-hydroxycoumarin, propranolol và diltiazem được bao gồm cho mỗi loài. Khả năng sống của tế bào gan > 70% sau khi rã đông.

Tại các thời điểm khác nhau, 50 µl hỗn hợp ủ được chuyển vào đĩa làm lạnh đột ngột có chứa axetonitril và chất chuẩn nội và làm lạnh đến 4°C. Sau thời điểm cuối (t=60 phút), các đĩa làm lạnh đột ngột được trộn kỹ và ly tâm trong 15 phút ở tốc độ 3700 vòng/phút và 10°C (Eppendorf 5804R). Dịch nổi bề mặt được chuyển sang các đĩa 96 giếng mới và đem phân tích LC-MS. Sự biến mất của hợp chất gốc được xác định, và sự hình thành chất chuyển hóa được đánh giá. Chất chuyển hóa có mặt ở >1% tổng số vật liệu liên quan đến hợp chất (trên cơ sở diện tích pic) được xác định bằng cách giải thích dữ liệu LC-MS/MS.

Tất cả các phân tích mẫu được thực hiện bằng cách sử dụng hệ UHPLC Vanquish Horizon được trang bị bộ lấy mẫu tự động, bơm nhị phân, buồng điều nhiệt cột và bộ dò mảng diot được nối với khối phổ kế Q Exactive focus hybrid Orbitrap tứ cực (Thermo Fisher Scientific) được trang bị nguồn ion phun điện tử được làm nóng. Cài đặt MS đã được tối ưu hóa cho tốc độ dòng chảy. Phổ quét toàn bộ được thu nhận kết hợp với MS2 phụ thuộc vào dữ liệu.

Sự hình thành và xác định các chất chuyển hóa được đánh giá theo cách tiếp cận sau:

Phổ thu được từ tất cả các mẫu đã được sàng lọc để tìm ra sự hiện diện của các giá trị m/z không có trong các quá trình ủ mẫu trống (các lần ủ với tế bào gan không có hợp chất và có đối chứng là chất dẫn thuốc, và các lần ủ hợp chất trong dung dịch đệm không có tế bào gan). Các lần ủ có T = 60 phút được sử dụng làm sàng lọc ban đầu. Tất cả các chất chuyển hóa có thể được quan sát được bán định lượng bằng đáp ứng MS (diện tích pic). Phổ MS2 được giải thích để xác định vị trí có thể xảy ra phản ứng chuyển hóa. Sự có mặt của các chất chuyển hóa được xác định được so sánh giữa các loài đã chọn.

Hợp chất 9 không được chuyển hóa nhiều trong tế bào gan của các loài khác nhau. Theo tỷ lệ phần trăm của tổng vật liệu liên quan đến hợp chất trong sắc ký đồ MS của các lần ủ tế bào gan, khoảng 92 đến 98% hợp chất gốc còn lại (dựa trên diện tích pic). Chất chuyển hóa chính được thể hiện cho từng loài bằng phông chữ đậm. Một số khối lượng được tìm thấy cũng có mặt trong tủ ấm với hợp chất trong dung dịch đệm và được coi là không phải là chất chuyển hóa.

Ví dụ 119

Mô hình Colon-26 (KRAS G12D CRC): Hiệu quả & độ an toàn

Chuột cái trụi lông athymic BALB/c hoặc chuột BALB/c (Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.), khoảng 8-10 tuần tuổi được sử dụng trong các thử nghiệm này. Con vật được nhốt trong các lồng thông hơi riêng lẻ theo chu kỳ 12 giờ sáng tối. Lấy thức ăn và nước uống tùy ý. Các tế bào khối u Colon-26 được bảo quản in vitro với môi trường RPMI1640 được bổ sung huyết thanh thai bò 10% ở 37°C trong môi trường gồm 5% CO2 trong không khí. Các tế bào ở pha tăng trưởng cấp số nhân được thu hoạch và định lượng bằng máy đếm tế bào trước khi gây nhiễm khối u. Mỗi con chuột được gây nhiễm dưới da ở vùng lườn phải bằng các tế bào khối u Colon-26 (5 x 105) trong 0,1 mL PBS. Việc lấy mẫu ngẫu nhiên được bắt đầu khi kích thước khối u trung bình đạt khoảng 125 mm3. Tổng cộng 84 con chuột mang khối u đã được tham gia vào nghiên cứu và được phân thành 7 nhóm điều trị (12 con chuột mỗi nhóm). Cũng có 12 con chuột không mang khối u được chỉ định là nhóm không được điều trị.

Con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc (10% DMSO/90% [20% SBE-β-CD trong nước muối], pH 5) hoặc chất dẫn thuốc có chứa các hợp chất ở liều chỉ định bằng cách đưa thức ăn qua ống vào dạ dày (p.o.) hai lần mỗi ngày trong khoảng 28-42 ngày (BID x 28-42 p.o.), hoặc theo tiêu chí đạo đức (BWL > 20%; Thể tích khối u trung bình (MTV) > 2000mm3; TV cá thể > 3000mm3; dấu hiệu lâm sàng của tình trạng không khỏe). Các dấu hiệu lâm sàng của tình trạng không khỏe được đặc trưng, nhưng không giới hạn ở các dấu hiệu sau đây. Mất nước nghiêm trọng, hạ thân nhiệt, hô hấp bất thường/khó thở, hôn mê, đau rõ ràng, tiêu chảy, tổn thương da, các triệu chứng thần kinh, suy giảm khả năng vận động (không thể ăn hoặc uống) do cổ trướng đáng kể và bụng to, suy nhược, nằm sấp hoặc nghiêng liên tục, các dấu hiệu teo cơ, dáng đi liệt, co giật cơ, co giật do trương lực, chảy máu dai dẳng từ các lỗ trên cơ thể. Việc định liều lượng cũng như các phép đo khối u và trọng lượng cơ thể được thực hiện trong tủ cấy vô trùng Laminar.

Con vật được kiểm tra bệnh tật và tử vong hàng ngày. Trong quá trình theo dõi định kỳ, các con vật được kiểm tra xem có ảnh hưởng bất kỳ của sự phát triển khối u và các phương pháp điều trị đối với hành vi như khả năng vận động, tiêu thụ thức ăn và nước uống, tăng/giảm trọng lượng cơ thể (trọng lượng cơ thể được đo hai lần mỗi tuần sau khi lấy mẫu ngẫu nhiên), thảm mắt/lông và các bất thường khác bất kỳ. Tỷ lệ tử vong và các dấu hiệu lâm sàng quan sát được đã được ghi lại chi tiết cho từng cá thể động vật.

Thể tích khối u được đo hai lần mỗi tuần sau khi lấy mẫu ngẫu nhiên theo hai chiều bằng thước cặp và thể tích được biểu diễn theo đơn vị mm3 theo công thức: V = (L x W x W)/2, trong đó V là thể tích khối u, L là chiều dài khối u (kích thước khối u dài nhất) và W là chiều rộng khối u (kích thước khối u dài nhất vuông góc với L). Kết quả được trình bày dưới dạng thể tích khối u trung bình, được biểu diễn bằng mm3 +/- khoảng tứ phân vị, của mỗi nhóm. Phần trăm ức chế phát triển khối u; TGI% = [1-(Ti/(Ci)]x100; trong đó Ti là thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị vào ngày đo, Ci là thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng tại ngày đo.

Trọng lượng cơ thể và thể tích khối u được đo bằng cách sử dụng phần mềm StudyDirectorTM (phiên bản 3.1.399.19).

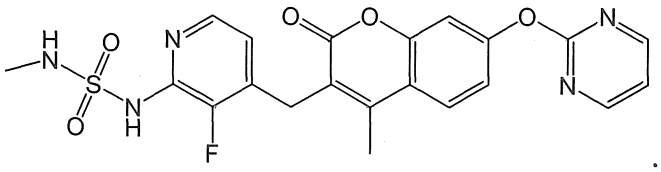
Quy trình chuẩn và (các) sửa đổi hoặc quy trình liên quan đến việc chăm sóc và sử dụng động vật trong nghiên cứu này đã được Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật (IACUC) của CrownBio xem xét và phê duyệt trước khi thực hiện. Trong quá trình nghiên cứu, việc chăm sóc và sử dụng động vật được thực hiện theo quy định của Hiệp hội Đánh giá và Công nhận về Chăm sóc Động vật Phòng thí nghiệm (AAALAC).

Bảng 9 và FIG. 10, 11A, 11B, và 12 minh họa các kết quả của thử nghiệm này.

Bảng 9. Colon-26 KRAS-G12D trong Balb/c

Dược chất	**Liều (mg/kg hai lần mỗi ngày po)**	**TGI (Ngày 10)**	**BWL (Ngày 14)**	**BWL (Ngày 17)**
Chất dẫn thuốc	0	n/a	-26%	n/a
Hợp chất tham chiếu 1	50	60,0%	0%	-2%
Hợp chất tham chiếu 2	50	61,6%	-2%	-2%
Hợp chất 9	150	93,9%	0%	0%

Hợp chất tham chiếu 1 là Selumetinib.

Hợp chất tham chiếu 2 là 

.

Ví dụ 120

Kháng RAF/MEK kép với liệu pháp bắc cầu CRAF

Các tế bào A549 hoặc 375 được xử lý trong hai lần trong 2 giờ bằng các hợp chất ở các nồng độ khác nhau. Sau hai giờ, ly giải các tế bào, đông lạnh nhanh, và bảo quản ở -80 °C. Sau khi bảo quản, định lượng dịch ly giải bằng thử nghiệm Bradford. Trước khi các dịch ly giải được điều chế để chạy trên Jess, pha loãng dịch ly giải đến 1 mg/mL đối với phân tích pERK và 1,5 mg/mL đối với phân tích pMEK bằng cách sử dụng thẩm tách phương tây định lượng. Mức phosphoryl hóa ERK và MEK được đánh giá bằng cách dùng tỷ lệ phospho-protein với protein tổng và được chuẩn hóa với đối chứng DMSO. Các FIG. 13, 14A, 14B, 15A, và 15B minh họa các kết quả của thử nghiệm này.

Ví dụ 121

Các đường cong đáp ứng liều

Dòng tế bào A549 (Cat Số CCL-185) thu được từ Bộ sưu tập chủng nuôi cấy kiểu Mỹ (ATCC). Chúng được phát triển trong các bình T75 trong DMEM có chứa FBS 10% và Pen-Strep. ở 37°C trong tủ nuôi cấy được làm ẩm, CO_2 5%. Các tế bào kết dính được phát triển đến mức độ nhập dòng khoảng 90%, hút môi trường nuôi cấy ra, và rửa lớp tế bào bằng PBS. Thêm hai mL dung dịch trypsin (0,25%) vào bình này và quan sát dưới kính hiển vi quang học soi ngược đến khi lớp tế bào được phân tán. Thêm tám mL môi trường vào, ly tâm tế bào ở tốc độ 1000g trong 5 phút. Tạo huyền phù lại viên tế bào trong 10 mL môi trường và gây nhiễm một thể tích thích hợp vào bình nuôi cấy mới. Giàn đĩa các tế bào trong đĩa 6 giếng ở mật độ là 250.000 – 300.000 tế bào/giếng trong 3mL môi trường và ủ 37°C trong tủ nuôi cấy được làm ẩm, CO_2 5%. Ngày tiếp theo, dung dịch gốc10mM chứa các hợp chất được pha loãng 10 và 100 lần trong DMSO thu được dung dịch 100 và 10 µM, một cách tương ứng. Thêm các dung dịch này vào tế bào (3 µL/giếng), trộn bằng cách quay đĩa này, và ủ ở 37°C trong tủ nuôi cấy được làm ẩm, CO_2 5% trong 2 giờ. Rửa các tế bào bằng PBS và làm sạch trong 50 µL dung dịch đệm ly giải có chứa chất ức chế proteaza và phosphataza. Dịch ly giải tế bào được bảo quản ở -20°C. Dịch ly giải tế bào được rã đông và ly tâm ở tốc độ 12.000 vòng/phút trong một phút, thêm 3 l dịch nổi bề mặt vào 500 µL thuốc thử xanh lam Coomassie tiếp theo là 500 µL nước. Đọc độ hấp thụ ở 595 nm sau 10 phút ủ. Tiêu chuẩn protein được sử dụng (0 - 20 mg/mL) để tính toán nồng độ protein của các mẫu thử nghiệm. Đối với phương pháp điện di, 20 µg protein được trộn với

5 µl dung dịch đệm mẫu của 4X Laemmle và 1 µl DTT 0,4 M trong thể tích 20 µl được tạo thành với dung dịch đệm ly giải. Tất cả các mẫu được gia nhiệt ở 95°C trong 5 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và ly tâm. Các mẫu protein được nạp vào gel polyacrylamit 4-12% và chạy ở 100V trong khoảng 1,5 giờ cho đến khi thuốc nhuộm màu xanh lam chạm đáy. Sau khi chạy, gel được loại bỏ và quá trình chuyển protein được thực hiện bằng cách sử dụng iBlot trong 7 phút, theo khuyến nghị của nhà sản xuất. Sau khi chuyển, màng nitroxenluloza được ủ trên máy lắc trong 5 mL dung dịch đệm phong bế ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, vết này được ủ qua đêm trên máy lắc trong 5 ml dung dịch đệm phong bế có chứa Tween-20 0,2% và kháng thể sơ cấp, ở nhiệt độ trong phòng. Kháng thể kháng phospho-STAT3 được sử dụng ở độ pha loãng 1:500, 3 kháng thể sơ cấp khác được sử dụng ở độ pha loãng 1:1000. Ngày tiếp theo, vết này được rửa 3 lần, mỗi lần trong 10 phút với 10 mL TBST, sau đó ủ trên máy lắc trong 5 ml dung dịch đệm phong bế có chứa Tween-20 0,2% và 0,5 ul kháng thể thứ cấp được đánh dấu IRDye, được pha loãng 1:10000, ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, vết này được rửa 3 lần, mỗi lần trong 10 phút với 10 mL TBST và được làm khô giữa các tờ khăn giấy.

Kháng thể: Các kháng thể phospho-STAT3 (S727), đa dòng của chuột được lấy từ BD Biosciences (Cat Số 612542), tiếp theo 3 kháng thể được lấy từ Cell Signaling Technologies. Các kháng thể kháng-STAT3, đơn dòng của thỏ (Cat Số 12640), các kháng thể kháng-ERK, đơn dòng của chuột (Cat số: 9107), và các kháng thể kháng-phospho-ERK, đơn dòng của thỏ (Cat Số 4377).

Kháng thể thứ cấp: kháng thể dê kháng thỏ IRDye 800CW (LICOR Cat Số 926-32211), kháng thể dê kháng thỏ IRDye 680RD (LICOR Cat Số 926-68071), kháng thể dê kháng chuột IRDye 800CW (LICOR Cat Số 926-32210) và kháng thể dê kháng chuột IRDye 680RD (LICOR Cat Số 926-68070)

Thực hiện việc chụp ảnh bằng cách sử dụng hệ thống chụp ảnh Odyssey của LICOR, thực hiện việc định lượng bằng cách sử dụng phần mềm của chúng, Image Studio phiên bản 3.1.

Ví dụ 122

Dược động học

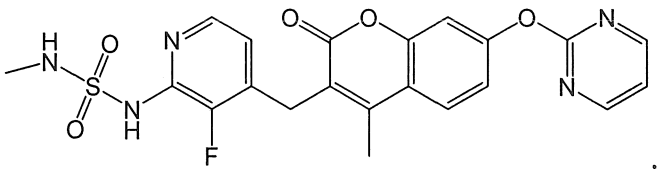
Chuột giống cái (chuột trụi lông athymic BALC/c, hoặc chuột BALB/c) được chủng ngừa bằng một lần tiêm dưới da duy nhất 0,2 mL huyền phù tế bào Colon-26 của

chuột (1 x 105 tế bào trên mỗi con vật) ở vùng bẹn. Các con chuột mang khối u Colon26 (C26) nhận một liều duy nhất (3 con chuột/lần điều trị) chất dẫn thuốc (10% DMSO/90% [20% SBE-β-CD trong nước muối], pH 5) có chứa các hợp chất ở liều 100 mg/kg bằng cách đưa thức ăn qua ống vào dạ dày (p.o.) và 2 giờ sau liều được gây tử vong nhân đạo.

Máu được lấy thông qua lỗ chích ở tim vào các ống K+EDTA, được trộn bằng cách đảo ngược và ly tâm thu được huyết tương. Các mô được cắt bỏ, làm sạch các mô xung quanh. Tất cả các mẫu được đông lạnh nhanh ngay lập tức trong N2 lỏng trước khi phân tích LC-MS/MS (bằng cách sử dụng cột LC Waters HSS T3 2,1x50mm (1,8um), và thiết bị API-6500 Electrospray MS). Kết quả của thử nghiệm này được minh họa trong Bảng 10.

Bảng 10. Tóm tắt dược động học

Hợp chất	Huyết tương	Gan	Khối u	Cơ
Hợp chất tham chiếu 2	5670 ng/ml	1990 ng/g	819 ng/g	550 ng/g
Hợp chất 9	407 ng/ml	1260 ng/g	1350 ng/g	363 ng/g
Hợp chất 13	BQL	36,65 ng/g	26 ng/g	BQL
Hợp chất 14	18,46 ng/ml	17,8 ng/g	2,68 ng/g	19 ng/g

Hợp chất tham chiếu 2 là  .

Ví dụ 123

Hồ sơ dược động học đối với Hợp chất 9 và 197

Chuột giống cái (chuột trụi lông athymic BALC/c, hoặc chuột BALB/c) được chủng ngừa bằng một lần tiêm dưới da duy nhất 0,1 mL huyền phù tế bào Colon-26 của chuột (1 x 105 tế bào trên mỗi con vật) ở vùng lườn phải. Các con chuột mang khối u Colon26 (C26) nhận một liều duy nhất (3-4 con chuột/lần điều trị) chất dẫn thuốc (10% DMSO/90% [20% SBE-β-CD trong nước muối], pH 5) có chứa các hợp chất ở liều chỉ định bằng cách đưa thức ăn qua ống vào dạ dày (p.o.) hoặc dùng trong tĩnh mạch (i.v.) và tại các thời điểm khác nhau (0,16, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 giờ) sau liều được gây tử vong

nhân đạo. Máu được lấy thông qua lỗ chích ở tim vào các ống K+EDTA, trộn bằng cách đảo ngược và ly tâm thu được huyết tương. Các mô được cắt bỏ, làm sạch các mô xung quanh. Tất cả các mẫu được đông lạnh nhanh ngay lập tức trong N2 lỏng trước khi phân tích LC-MS/MS (sử dụng Agilent Poroshell-120 EC-C18 (4,0 µm) 2,1x50 mm, và thiết bị Water+ API-4000 Electrospray MS). Kết quả của thử nghiệm này được minh họa trong các FIG. 16, và 17. Bảng 11 mô tả hồ sơ PK liều đơn (huyết tương) và Bảng 12 mô tả hồ sơ PK liều đơn (khối u).

Bảng 11. Hồ sơ PK liều đơn (huyết tương), hợp chất 9/hợp chất 197

Thông số PK	**25 mpk i.v.**	**25 mpk p.o.**	**100 mpk p.o.**
$T_{1/2}$ (giờ)	0,63/2,39	1,32/1,23	1,22/1,38
T_{max} (giờ)	0,50/0,16	0,50/0,50	0,50/0,16
C_{max} (ng/mL)	6.520/10.930	4.640/2.317	30.067/14.200
AUC_{0-t} (ng·giờ/mL)	5.807/7.730	4.392/3.645	44.548/31.063
$AUC_{0-\infty}$ (ng·giờ/mL)	5.08/7.735	4.404/3.650	44.566/31.071
Mức độ sinh khả dụng (%)	n/a/n/a	75,6/47,0	191,8/100,0

Bảng 12. Hồ sơ PK liều đơn (khối u), Hợp chất 9/Hợp chất 197

Thông số PK	**25 mpk i.v.**	**25 mpk p.o.**	**100 mpk p.o.**
$T_{1/2}$ (giờ)	3,46/ -	1,28/ -	1,97/ -
T_{max} (giờ)	0,50/0,50	0,50/1,00	0,50/1,00
C_{max} (ng/mL)	7.790/6.750	4.577/1.917	30.333/12.560
AUC_{0-t} (ng·giờ/mL)	8.278/8.315	4.892/3.461	51.661/36.856
$AUC_{0-\infty}$ (ng·giờ/mL)	8.288/8.363	4.903/-	51.711/37.087
Mức độ sinh khả dụng (%)	n/a/n/a	59,1/42,0	156,0/111,0

Ví dụ 124

Trọng lượng cơ thể ghép dị loài A549 (23 ngày liều hai lần mỗi ngày p.o.

Chuột cái trụi lông athymic BALB/c (Beijing Anikeeper Biotech Co.,Ltd (Bắc Kinh, Trung Quốc)), khoảng 8-9 tuần tuổi được sử dụng trong các thử nghiệm này. Con vật được nhốt trong các lồng thông hơi riêng lẻ theo chu kỳ 12 giờ sáng tối. Lấy thức ăn và nước uống tùy ý. Các tế bào khối u A549 được bảo quản *in vitro* cùng với môi trường F12K của Ham được bổ sung huyết thanh thai bò 10% ở 37°C trong môi trường gồm CO_2 5% trong không khí. Các tế bào ở pha tăng trưởng cấp số nhân được thu hoạch và định lượng bằng máy đếm tế bào trước khi gây nhiễm khối u. Mỗi con chuột được gây nhiễm dưới da ở vùng lườn phải bằng tế bào khối u A549 (5×10^5) trong 0,1 mL PBS. Việc lấy mẫu ngẫu nhiên để gây nhiễm được bắt đầu khi thể tích khối u trung bình đạt xấp xỉ 144 mm^3. Tổng cộng 48 con chuột được tham gia vào nghiên cứu và được phân bổ thành 8 nhóm như được trình bày trong phần 4, có 6 con chuột mỗi nhóm.

Con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc (10% DMSO/90% [SBE-β-CD 20% trong nước muối], pH 5) hoặc chất dẫn thuốc có chứa các hợp chất ở liều chỉ định bằng cách đưa thức ăn qua ống vào dạ dày (p.o.) hai lần mỗi ngày trong 23 ngày (BID x 23 p.o.), hoặc theo tiêu chí đạo đức (BWL> 20%; Thể tích khối u trung bình (MTV)> 2000mm3; TV cá thể> 3000mm3; dấu hiệu lâm sàng của tình trạng không khỏe). Các dấu hiệu lâm sàng của tình trạng không khỏe được đặc trưng, nhưng không giới hạn ở các dấu hiệu sau đây. Mất nước nghiêm trọng, hạ thân nhiệt, hô hấp bất thường/khó thở, hôn mê, đau rõ ràng, tiêu chảy, tổn thương da, các triệu chứng thần kinh, suy giảm khả năng vận động (không thể ăn hoặc uống) do cổ trướng đáng kể và bụng to, suy nhược, nằm sấp hoặc nghiêng liên tục, các dấu hiệu teo cơ, dáng đi liệt, co giật cơ, co giật do trương lực, chảy máu dai dẳng từ các lỗ trên cơ thể. Việc định liều lượng cũng như các phép đo khối u và trọng lượng cơ thể được thực hiện trong tủ cấy vô trùng Laminar.

Con vật được kiểm tra bệnh tật và tử vong hàng ngày. Trong quá trình theo dõi định kỳ, các con vật được kiểm tra xem có ảnh hưởng bất kỳ của sự phát triển khối u và các phương pháp điều trị đối với hành vi như khả năng vận động, tiêu thụ thức ăn và nước uống, tăng/giảm trọng lượng cơ thể (trọng lượng cơ thể được đo hai lần mỗi tuần sau khi lấy mẫu ngẫu nhiên), thảm mắt/lông và các bất thường khác bất kỳ. Tỷ lệ tử vong và các dấu hiệu lâm sàng quan sát được đã được ghi lại chi tiết cho từng cá thể động vật.

Thể tích khối u được đo hai lần mỗi tuần sau khi lấy mẫu ngẫu nhiên theo hai chiều bằng thước cặp và thể tích được biểu diễn theo đơn vị mm3 theo công thức: V = (L x W x W)/2, trong đó V là thể tích khối u, L là chiều dài khối u (kích thước khối u dài nhất) và W là chiều rộng khối u (kích thước khối u dài nhất vuông góc với L). Kết quả được trình bày dưới dạng thể tích khối u trung bình, được biểu diễn bằng mm3 +/- khoảng tứ phân vị, của mỗi nhóm. Phần trăm ức chế phát triển khối u; TGI% = [1- (Ti/(Ci)]x100; trong đó Ti là thể tích khối u trung bình của nhóm điều trị vào ngày đo, Ci là thể tích khối u trung bình của nhóm đối chứng tại ngày đo.

Trọng lượng cơ thể và thể tích khối u được đo bằng cách sử dụng phần mềm StudyDirectorTM (phiên bản 3.1.399.19).

Quy trình chuẩn và (các) sửa đổi bất kỳ hoặc quy trình liên quan đến việc chăm sóc và sử dụng động vật trong nghiên cứu này đã được Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật (IACUC) của CrownBio xem xét và phê duyệt trước khi thực hiện. Trong quá trình nghiên cứu, việc chăm sóc và sử dụng động vật được thực hiện theo quy định của Hiệp hội Đánh giá và Công nhận về Chăm sóc Động vật Phòng thí nghiệm (AAALAC). Các kết quả được mô tả trong FIG. 18.

Ví dụ 125

Hồ sơ dược chất

Bảng 13 mô tả các thông số của hai hợp chất và hợp chất tham chiếu.

Bảng 13

Thông số	**Hợp chất tham chiếu 2**	**Hợp chất 9**	**Hợp chất 19**
pERK IC50 (A549) [liều 12 điểm]	7,2 nM	19,8 nM	40-50 nM
Tỷ lệ A549 pERK:tERK [10nm; 2 giờ]	0,56	0,62	n.t.
Tỷ lệ A375 pERK:tERK [10nM; 2 giờ]	0,59	0,71	n.t.
CRAF A549 pMEK:tMEK [100nM; 2 giờ]	2,09	0,47	n.t.
Vi lạp thể của chuột ($t_{1/2}$ phút)	18 phút	44 phút	53 phút
Clint của chuột (µl/phút/mg)	78	32	26
Vi lạp thể của người ($t_{1/2}$ phút)	> 90 phút	35 phút	38 phút

Clint của người (µl/phút/mg)	< 15	40	37
Độ hòa tan động học (PBS pH = 7,4; 4 giờ)	36 uM	> 80 uM	> 80 uM
eLogD (ưa béo; pH = 7,4)	3,6	3,0	2,9
PAMPA (pH = 7,4; Papp 10-6 cm/giây)	29	37	51

Ví dụ 126

A549-pERK 10nM

Các tế bào A549 hoặc 375 được xử lý trong hai lần trong 2 giờ bằng các hợp chất ở các nồng độ khác nhau. Sau hai giờ, ly giải các tế bào, đông lạnh nhanh, và bảo quản ở -80 °C. Sau khi bảo quản, định lượng dịch ly giải bằng thử nghiệm Bradford. Trước khi các dịch ly giải được điều chế để chạy trên Jess, pha loãng dịch ly giải đến 1 mg/mL để phân tích pERK và 1,5 mg/mL để phân tích pMEK bằng cách sử dụng phương pháp thẩm tách phương tây định lượng. Các mức phosphoryl hóa ERK và MEK được tính bằng cách dùng tỷ lệ giữa phospho-protein và protein tổng và được chuẩn hóa với đối chứng DMSO. Các kết quả của thử nghiệm này được mô tả trong các bảng 14-16.

Bảng 14. A549-pERK 10nM, 2 giờ

Hợp chất	**A549-pERK (10nM, 2 giờ)**	**Hợp chất**	**A549-pERK (10nM, 2 giờ)**
Hợp chất 9	63,0 (trung bình, n=20)	Hợp chất 128	66,3 (trung bình, n=2)
Hợp chất 10	27,7 (trung bình, n=2)	Hợp chất 129	92,2
Hợp chất 14	64	Hợp chất 130	10,7 (trung bình, n=2)
Hợp chất 15	73,8	Hợp chất 132	62,6
Hợp chất 16	91,6	Hợp chất 133	88,1
Hợp chất 19	59,9	Hợp chất 134	33,1 (trung bình, n=2)
Hợp chất 21	20,4 (trung bình, n=2)	Hợp chất 136	50,7 (trung bình, n=2)

Hợp chất 24	42,4 (trung bình, n=3)	Hợp chất 137	69,3
Hợp chất 25	66,2 (trung bình, n=2)	Hợp chất 138	96,9
Hợp chất 26	94,2	Hợp chất 139	53,5 (trung bình, n=2)
Hợp chất 29	96	Hợp chất 140	65,0 (trung bình, n=2)
Hợp chất 30	54,3	Hợp chất 141	77,8 (trung bình, n=2)
Hợp chất 31	66,7	Hợp chất 142	94,6
Hợp chất 33	55,4	Hợp chất 143	104
Hợp chất 48	94,3	Hợp chất 144	129
Hợp chất 50	103	Hợp chất 145	104
Hợp chất 56	92,9	Hợp chất 146	114
Hợp chất 57	106	Hợp chất 147	21,7
Hợp chất 57	119	Hợp chất 148	49,6
Hợp chất 58	98,7	Hợp chất 149	69,1
Hợp chất 58	108	Hợp chất 150	47,4
Hợp chất 59	105	Hợp chất 151	54,2
Hợp chất 60	91,1	Hợp chất 152	70,5
Hợp chất 62	73	Hợp chất 153	50,2
Hợp chất 63	88	Hợp chất 154	64
Hợp chất 64	73	Hợp chất 155	84,9
Hợp chất 65	100	Hợp chất 156	94,4
Hợp chất 66	104	Hợp chất 157	63,9
Hợp chất 67	112	Hợp chất 158	80
Hợp chất 68	68,9	Hợp chất 159	82,7
Hợp chất 69	101	Hợp chất 160	72,9
Hợp chất 70	103	Hợp chất 161	79,6
Hợp chất 71	99,4	Hợp chất 162	72,9
Hợp chất 72	85,4	Hợp chất 163	104
Hợp chất 73	77,7	Hợp chất 164	102

Hợp chất 74	75,3	Hợp chất 165	104
Hợp chất 75	69,3	Hợp chất 166	60,9
Hợp chất 76	62,1	Hợp chất 172	111
Hợp chất 77	67,2	Hợp chất 173	97,7
Hợp chất 78	78,6	Hợp chất 180	75
Hợp chất 79	49,4	Hợp chất 181	100
Hợp chất 79	75,6 (trung bình, n=2)	Hợp chất 182	117
Hợp chất 80	56,4	Hợp chất 183	32,4 (trung bình, n=2)
Hợp chất 81	57,6	Hợp chất 187	85,9 (trung bình, n=2)
Hợp chất 82	64,9	Hợp chất 190	107
Hợp chất 83	59,5	Hợp chất 186	80,1 (trung bình, n=2)
Hợp chất 84	83,2	Hợp chất 191	131
Hợp chất 86	96,4	Hợp chất 193	90,7
Hợp chất 87	63,8	Hợp chất 194	83
Hợp chất 88	142	Hợp chất 195	113
Hợp chất 89	83,7	Hợp chất 196	106
Hợp chất 90	72,4 (trung bình, n=2)	Hợp chất 197	31,7 (trung bình, n=2)
Hợp chất 91	74,6	Hợp chất 198	109
Hợp chất 92	93,8	Hợp chất 199	118
Hợp chất 93	108	Hợp chất 200	112
Hợp chất 94	93,5	Hợp chất 201	119
Hợp chất 95	80,2	Hợp chất 202	119
Hợp chất 96	102	Hợp chất 203	115
Hợp chất 97	56,5 (trung bình, n=2)	Hợp chất 204	83,4
Hợp chất 99	98,9	Hợp chất 205	73,7
Hợp chất 100	63,1 (trung bình, n=2)	Hợp chất 207	97,4
Hợp chất 104	77,3	Hợp chất 208	105

Hợp chất 107	18,0 (trung bình, n=2)	Hợp chất 209	78,5
Hợp chất 108	5,78 (trung bình, n=2)	Hợp chất 210	81,9
Hợp chất 109	4,51 (trung bình, n=2)	Hợp chất 211	121
Hợp chất 110	5,92 (trung bình, n=2)	Hợp chất 212	100
Hợp chất 111	4,63 (trung bình, n=2)	Hợp chất 213	100
Hợp chất 112	46,3 (trung bình, n=2)	Hợp chất 214	98,6
Hợp chất 113	24,7 (trung bình, n=2)	Hợp chất 215	100
Hợp chất 114	36,6 (trung bình, n=2)	Hợp chất 216	89,5
Hợp chất 115	13,5 (trung bình, n=2)	Hợp chất 217	96,7
Hợp chất 116	52,8 (trung bình, n=2)	Hợp chất 218	113
Hợp chất 117	58,6 (trung bình, n=3)	Hợp chất 219	85,9
Hợp chất 118	21,1 (trung bình, n=2)	Hợp chất 220	109
Hợp chất 119	64,8 (trung bình, n=2)	Hợp chất 221	114
Hợp chất 120	77,2	Hợp chất 222	150
Hợp chất 121	92,5	Hợp chất 223	119
Hợp chất 122	116	Hợp chất 224	119
Hợp chất 124	94,6		
Hợp chất 125	54,4 (trung bình, n=2)		
Hợp chất 126	91,4		
Hợp chất 127	110		

Bảng 15: A549-pERK 10μM, 2 giờ

Hợp chất	**A549-pERK 10uM, 2 giờ**	**Hợp chất**	**A549-pERK 10uM, 2 giờ**
Hợp chất 9	1,205 (trung bình, n=2)	Hợp chất 211	70,75
Hợp chất 57	7,33	Hợp chất 212	13,03
Hợp chất 100	0,82	Hợp chất 213	70,14
Hợp chất 105	7,39	Hợp chất 214	7,34
Hợp chất 106	27,88	Hợp chất 215	11,77
Hợp chất 133	23,41	Hợp chất 216	4,51

Hợp chất 181	22,23	Hợp chất 217	11,2
Hợp chất 182	6,77	Hợp chất 218	9,46
Hợp chất 183	0,82	Hợp chất 219	13,94
Hợp chất 186	0,74	Hợp chất 220	4,28
Hợp chất 187	0,91	Hợp chất 221	17,24
Hợp chất 190	15,28	Hợp chất 222	9,32
Hợp chất 191	8,6	Hợp chất 223	3,04
Hợp chất 207	11,35	Hợp chất 224	28,27
Hợp chất 208	23,64		
Hợp chất 209	34,23		
Hợp chất 210	78,26		

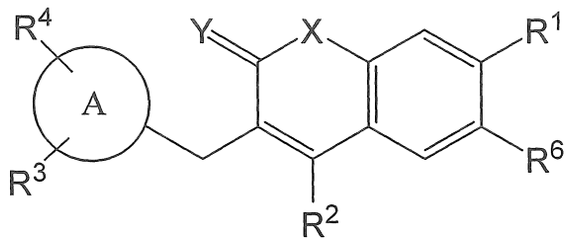
Bảng 16: A549-CAR BP 100 nM, 2 giờ

Hợp chất	**A549-CRAF BP 100nM, 2 giờ**	**Hợp chất**	**A549-CRAF BP 100nM, 2giờ**
Hợp chất 9	44,9 (trung bình, n=8)	Hợp chất 108	47,9 (trung bình, n=2)
Hợp chất 10	42,2	Hợp chất 109	41,9 (trung bình, n=2)
Hợp chất 14	59,1	Hợp chất 110	56,6 (trung bình, n=2)
Hợp chất 19	51,9	Hợp chất 111	48,6 (trung bình, n=2)
Hợp chất 21	47,9 (trung bình, n=2)	Hợp chất 112	52,9 (trung bình, n=2)
Hợp chất 24	55,9 (trung bình, n=2)	Hợp chất 113	48,0 (trung bình, n=2)
Hợp chất 25	71	Hợp chất 114	59,9 (trung bình, n=3)
Hợp chất 33	51,4	Hợp chất 115	39,2 (trung bình, n=2)

Hợp chất 73	33,9	Hợp chất 116	53,9 (trung bình, n=2)
Hợp chất 74	59,2	Hợp chất 117	56,8 (trung bình, n=2)
Hợp chất 75	66,5	Hợp chất 118	39,1 (trung bình, n=2)
Hợp chất 76	53,9	Hợp chất 119	66,1
Hợp chất 77	78	Hợp chất 125	41,7
Hợp chất 78	64,2	Hợp chất 128	37,7
Hợp chất 79	45,2	Hợp chất 130	36,9
Hợp chất 79	64,9	Hợp chất 132	57,8
Hợp chất 80	56,1	Hợp chất 134	26,9
Hợp chất 81	78,3	Hợp chất 136	44,4 (trung bình, n=2)
Hợp chất 82	72,3	Hợp chất 139	62,1
Hợp chất 83	68,4	Hợp chất 140	70,3
Hợp chất 84	87,3	Hợp chất 144	80,3
Hợp chất 86	53,2	Hợp chất 147	46,4
Hợp chất 87	95,8	Hợp chất 148	56,5
Hợp chất 88	53,6	Hợp chất 150	90,2
Hợp chất 90	71	Hợp chất 151	70,9
Hợp chất 91	84,2	Hợp chất 153	54,1
Hợp chất 97	52,1 (trung bình, n=2)	Hợp chất 183	65,9 (trung bình, n=2)
Hợp chất 100	65,3	Hợp chất 197	48,5 (trung bình, n=2)
Hợp chất 107	39,9		

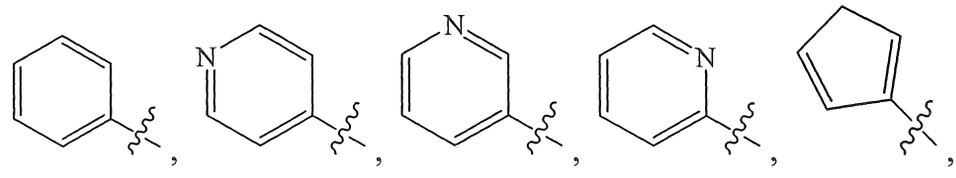
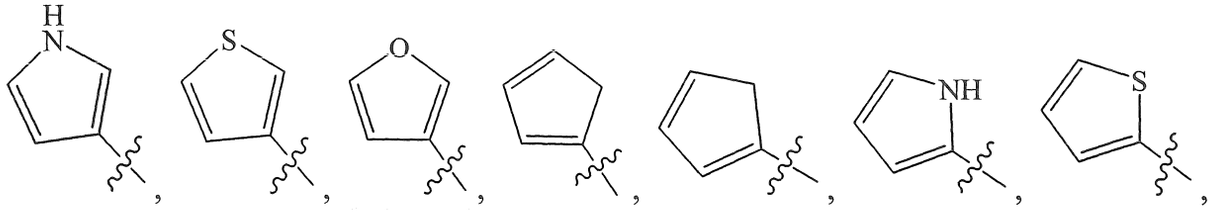
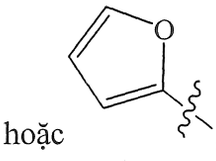
Do đó, một số khía cạnh được mô tả trong đây đề cập đến các phương án thay thế sau đây:

1. Hợp chất có cấu trúc theo công thức (I):



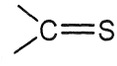
(I)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  ,  ,  ;

R^1, R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, và L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, và C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc ;

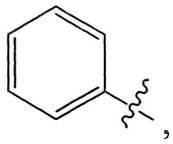
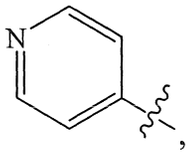
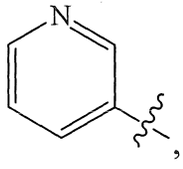
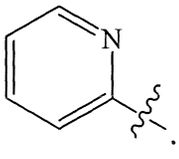
L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập được chọn từ nhóm gồm có $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5\ R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5\ R^{5'}–$, $–NH\text{-}SO_2–$, $–SO_2\text{-}NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $–\ R^5S–$, $R^5\text{-}S=O$, $–\ R^5SO_2–$, $R^5\text{-}C=O$, $–\ R^5CO_2–$, $–\ R^5NH–$, $–\ R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $–\ R^5NH\text{-}SO_2–$, $–\ R^5SO_2\text{-}NH–$, $-NHCH_2CO-$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O\text{-}R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O\text{-}R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–\ (CO)NHR^5–$, $–NH\text{-}SO_2R^5–$, $–SO_2\text{-}NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý), $-CH_2$-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý), và $-CH_2$-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH, hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

2. Hợp chất theo phương án thay thế 1, trong đó vòng A là  ,  ,  , hoặc  .

3. Hợp chất theo phương án thay thế 1 hoặc 2, trong đó R^2 là $–CH_3$.

4. Hợp chất theo phương án thay thế 1 hoặc 2, trong đó R^2 là L.

5. Hợp chất theo phương án thay thế 4, trong đó L là $–Z_1\text{-}Z_2$.

6. Hợp chất theo phương án thay thế 5, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

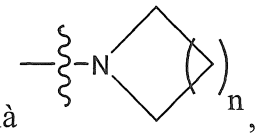
7. Hợp chất theo phương án thay thế 5 hoặc 6, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CCH$, hoặc $–CH_2CN$.

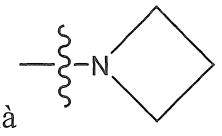
8. Hợp chất theo phương án thay thế 7, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm độc lập được chọn từ H hoặc CH_3.

9. Hợp chất theo phương án thay thế 4, trong đó L là $–Z_1\text{-}Z_2\text{-}Z_3$.

10. Hợp chất theo phương án thay thế 9, trong đó Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $–NR^5R^{5'}$, $-NHCH_2CO-$, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý).

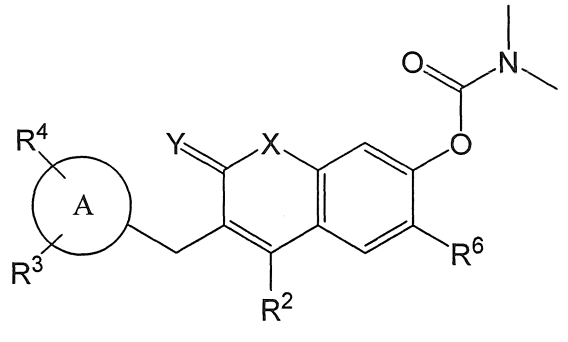
11. Hợp chất theo phương án thay thế 4, trong đó Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

12. Hợp chất theo phương án thay thế 11, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

13. Hợp chất theo phương án thay thế 11 hoặc 12, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

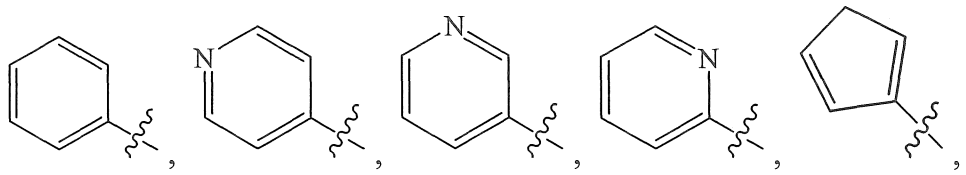
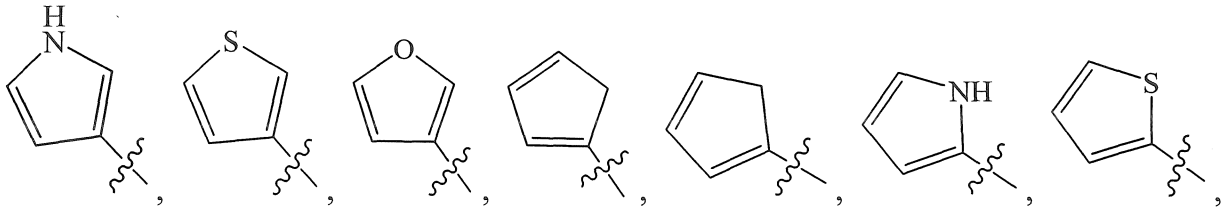
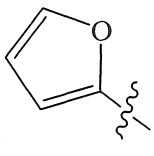
14. Hợp chất theo phương án thay thế 1, trong đó R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, và C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

15. Hợp chất theo phương án thay thế 1, có cấu trúc được mô tả trong công thức (Ia):



(Ia)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  ,  ,  ;

R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, và C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

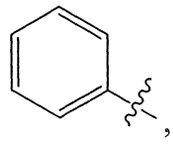
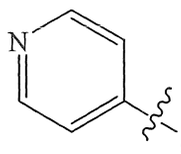
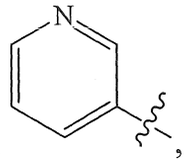
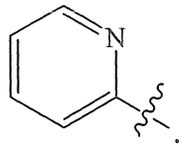
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $-NHCH_2CO-$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10}

heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

16. Hợp chất theo phương án thay thế 15, trong đó vòng A là  ,  ,  , hoặc  .

17. Hợp chất theo phương án thay thế 15 hoặc 16, trong đó R^2 là $-CH_3$.

18. Hợp chất theo phương án thay thế 15 hoặc 16, trong đó R^2 là L.

19. Hợp chất theo phương án thay thế 18, trong đó L là $-Z_1$-Z_2.

20. Hợp chất theo phương án thay thế 19, trong đó Z_1 là $-CH_2-$.

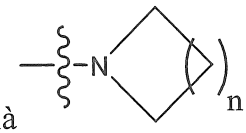
21. Hợp chất theo phương án thay thế 19 hoặc 20, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^{5'}$, $-CH_2CH$, hoặc $-CH_2CN$.

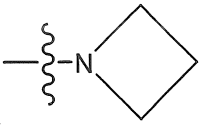
22. Hợp chất theo phương án thay thế 21, trong đó R^5 được chọn từ H hoặc CH_3.

23. Hợp chất theo phương án thay thế 18, trong đó L là $-Z_1$-Z_2-Z_3.

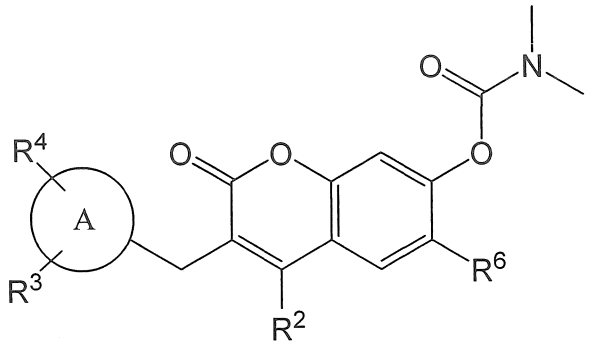
24. Hợp chất theo phương án thay thế 23, trong đó Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $-NR^5R^{5'}$, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc -CH_2-(aryl được thế tùy ý).

25. Hợp chất theo phương án thay thế 19, trong đó Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

26. Hợp chất theo phương án thay thế 25, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

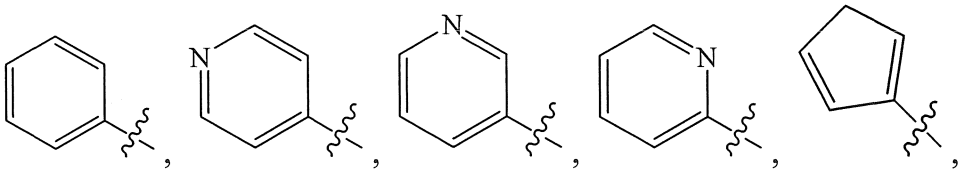
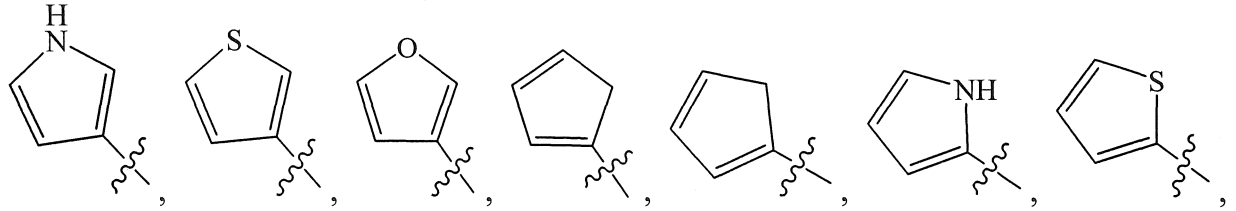
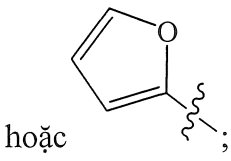
27. Hợp chất theo phương án thay thế 25 hoặc 26, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

28. Hợp chất theo phương án thay thế 1, có cấu trúc được mô tả trong công thức (Ib):



(Ib)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  ,  ,  ;

R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-

sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

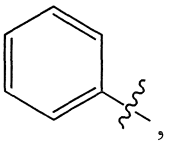
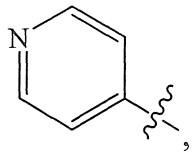
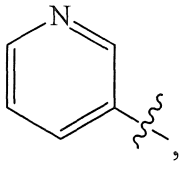
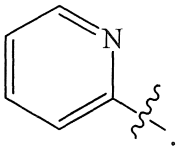
R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, –NH-$SO_2–$, $–SO_2$-NH–, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, – $R^5S–$, R^5-S=O, – $R^5SO_2–$, R^5-C=O, – $R^5CO_2–$, – $R^5NH–$, -$NHCH_2CO$-, – $R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, – R^5NH-$SO_2–$, – R^5SO_2-NH–, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–(CO)NHR^5–$, –NH-$SO_2R^5–$, $–SO_2$-$NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

29. Hợp chất theo phương án thay thế 28, trong đó vòng A là  ,  ,  , hoặc  .

30. Hợp chất theo phương án thay thế 28 hoặc 29, trong đó R^2 là $–CH_3$.

31. Hợp chất theo phương án thay thế 28 hoặc 29, trong đó R^2 là L.

32. Hợp chất theo phương án thay thế 31, trong đó L là $–Z_1-Z_2$.

33. Hợp chất theo phương án thay thế 32, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

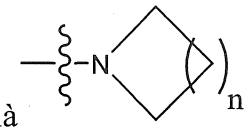
34. Hợp chất theo phương án thay thế 32 hoặc 33, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$.

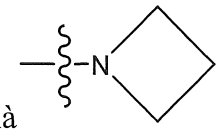
35. Hợp chất theo phương án thay thế 34, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

36. Hợp chất theo phương án thay thế 31, trong đó L là $–Z_1-Z_2-Z_3$.

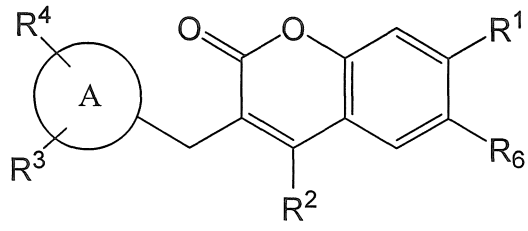
37. Hợp chất theo phương án thay thế 36, trong đó Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $–NR^5R^{5'}$, $-NHCH_2CO-$, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý).

38. Hợp chất theo phương án thay thế 32, trong đó Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

39. Hợp chất theo phương án thay thế 38, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

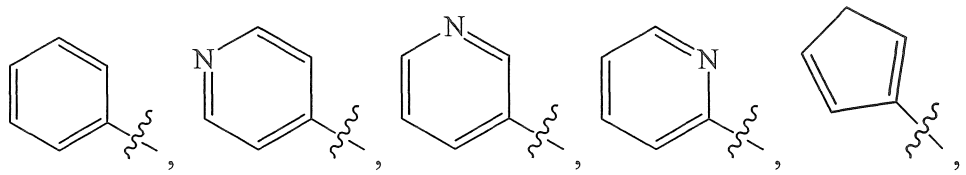
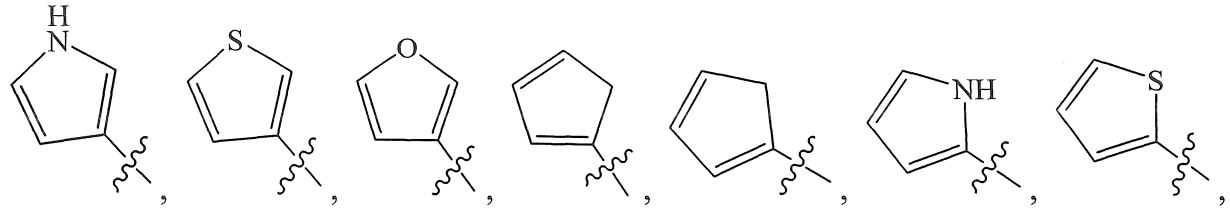
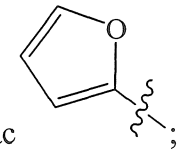
40. Hợp chất theo phương án thay thế 38 hoặc 39, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

41. Hợp chất theo phương án thay thế 1, có cấu trúc được mô tả trong công thức (Ic):



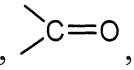
(Ic)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là 


hoặc ;

R^1, R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  , , hoặc ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

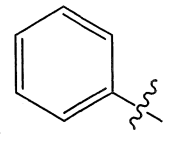
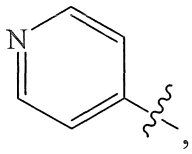
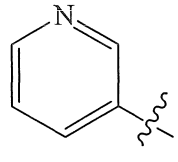
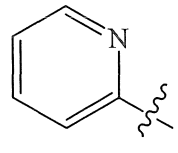
Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^5$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^5–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, -$NHCH_2CO$-, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10}

heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

42. Hợp chất theo phương án thay thế 41, trong đó vòng A là  ,  ,  , hoặc  .

43. Hợp chất theo phương án thay thế 41 hoặc 42, trong đó R^2 là $-CH_3$.

44. Hợp chất theo phương án thay thế 41 hoặc 42, trong đó R^2 là L.

45. Hợp chất theo phương án thay thế 44, trong đó L là $-Z_1$-Z_2.

46. Hợp chất theo phương án thay thế 45, trong đó Z_1 là $-CH_2-$.

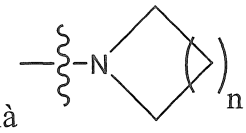
47. Hợp chất theo phương án thay thế 45 hoặc 46, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^5$, $-CH_2CH$, hoặc $-CH_2CN$.

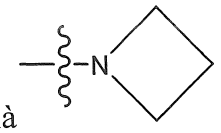
48. Hợp chất theo phương án thay thế 47, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

49. Hợp chất theo phương án thay thế 44, trong đó L là $-Z_1$-Z_2-Z_3.

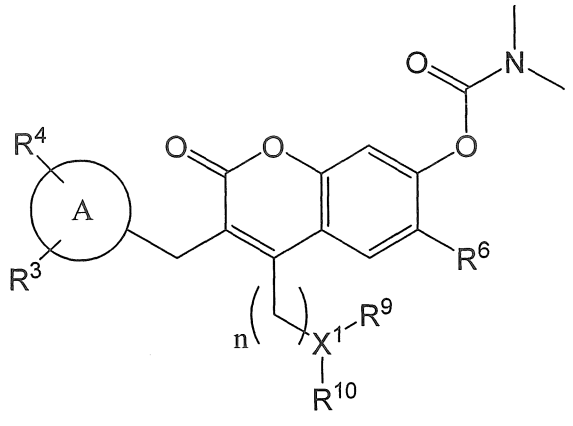
50. Hợp chất theo phương án thay thế 45, trong đó Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $-NR^5R^{5'}$, -$NHCH_2CO$-, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc -CH_2-(aryl được thế tùy ý).

51. Hợp chất theo phương án thay thế 45, trong đó Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

52. Hợp chất theo phương án thay thế 45, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

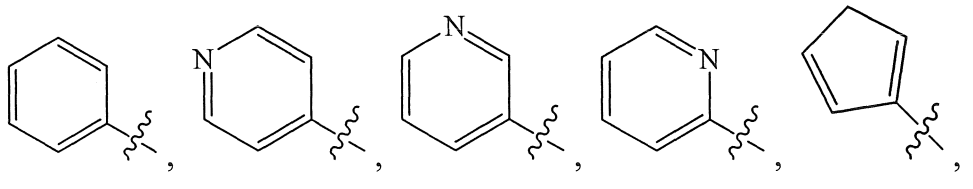
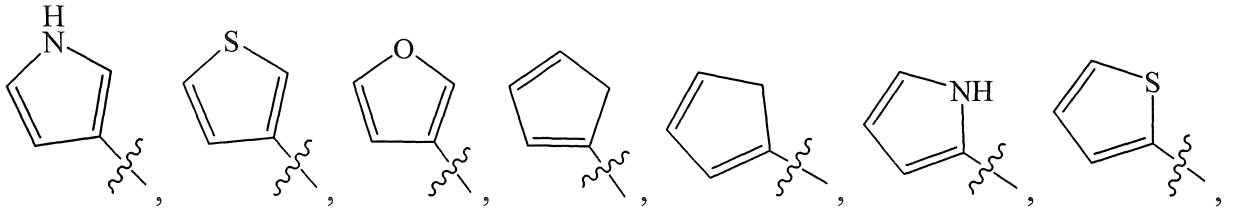
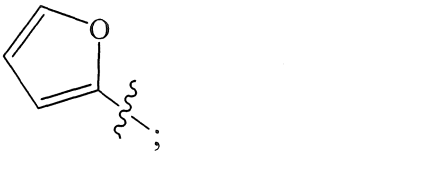
53. Hợp chất theo phương án thay thế 45 hoặc 46, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

54. Hợp chất theo phương án thay thế 1, có cấu trúc được mô tả trong công thức (Id):



(Id)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  ,  ,  ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-

sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, và L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, và C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

X^1 được chọn từ nhóm gồm có CH, B, N, hoặc PO_4;

n được chọn từ 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH, hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

55. Hợp chất theo phương án thay thế 54, trong đó n bằng 1 hoặc 2.

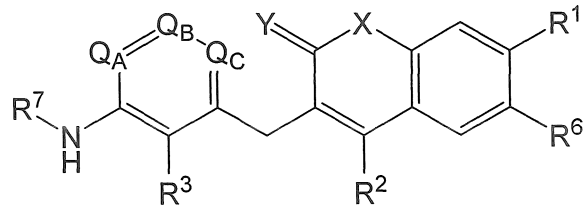
56. Hợp chất theo phương án thay thế 54 hoặc 55, trong đó X^1 là CH hoặc N.

57. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 54 đến 56, trong đó R^9 được chọn từ C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

58. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 54 đến 56, trong đó R^{10} được chọn từ C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

59. Hợp chất theo phương án thay thế 1, trong đó hợp chất này được chọn từ hợp chất trong bảng A.

60. Hợp chất có cấu trúc theo công thức (II):



(II)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

Q_A, Q_B, Q_C độc lập là C hoặc N;

R^1, R^2, R^3, và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH\text{-}SO_2–$, $–SO_2\text{-}NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $–R^5S–$, $R^5\text{-}S=O$, $–R^5SO_2–$, $R^5\text{-}C=O$, $–R^5CO_2–$, $–R^5NH–$, $–R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $-NHCH_2CO-$, $–R^5NH\text{-}SO_2–$, $–R^5SO_2\text{-}NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O\text{-}R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O\text{-}R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $–(CO)NHR^5–$, $–NH\text{-}SO_2R^5–$, $–SO_2\text{-}NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10}

heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

Y là CH_2, NH hoặc O; và

Z là C hoặc N,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

61. Hợp chất theo phương án thay thế 60, trong đó R^2 là $–CH_3$.

62. Hợp chất theo phương án thay thế 60, trong đó R^2 là L.

63. Hợp chất theo phương án thay thế 62, trong đó L là $–Z_1$-Z_2.

64. Hợp chất theo phương án thay thế 63, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

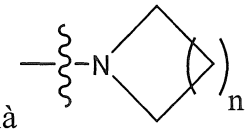
65. Hợp chất theo phương án thay thế 63 hoặc 64, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^5$, $–CH_2CH$, hoặc $–CH_2CN$.

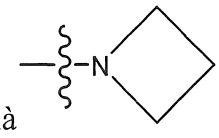
66. Hợp chất theo phương án thay thế 65, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

67. Hợp chất theo phương án thay thế 62, trong đó L là $–Z_1$-Z_2-Z_3.

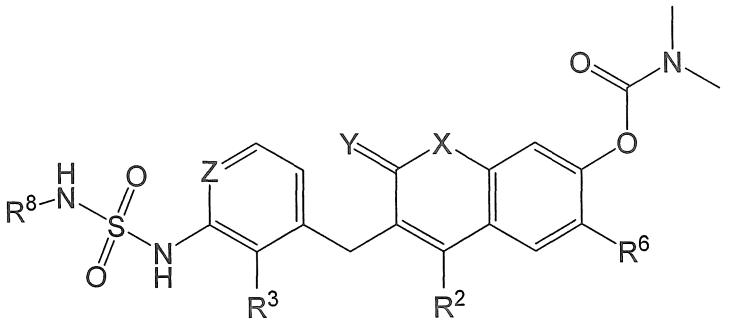
68. Hợp chất theo phương án thay thế 67, trong đó Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là -CH_2-(aryl được thế tùy ý).

69. Hợp chất theo phương án thay thế 63, trong đó Z_1 là $–CH_2–$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

70. Hợp chất theo phương án thay thế 69, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

71. Hợp chất theo phương án thay thế 69 hoặc 70, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

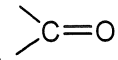
72. Hợp chất theo phương án thay thế 60, có cấu trúc được mô tả trong công thức (IIa):



(IIa)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2, R^3, R^6 và R^8 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  , , hoặc ;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là halo, $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, -$NHCH_2CO$- $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, -CH_2-(aryl được thế tùy ý), -CH_2-(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc -CH_2-(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

Y là CH_2, NH hoặc O; và

Z là C hoặc N.

73. Hợp chất theo phương án thay thế 72, trong đó R^2 là $-CH_3$.

74. Hợp chất theo phương án thay thế 72, trong đó R^2 là L.

75. Hợp chất theo phương án thay thế 74, trong đó L là $-Z_1$-Z_2.

76. Hợp chất theo phương án thay thế 75, trong đó Z_1 là $-CH_2-$.

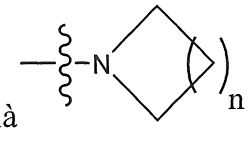
77. Hợp chất theo phương án thay thế 75 hoặc 76, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^{5'}$, $-CH_2CCH$, hoặc $-CH_2CN$.

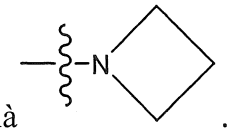
78. Hợp chất theo phương án thay thế 77, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

79. Hợp chất theo phương án thay thế 74, trong đó L là $-Z_1$-Z_2-Z_3.

80. Hợp chất theo phương án thay thế 75, trong đó Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $-NR^5R^{5'}$, $-NHCH_2CO-$, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc $-CH_2$-(aryl được thế tùy ý).

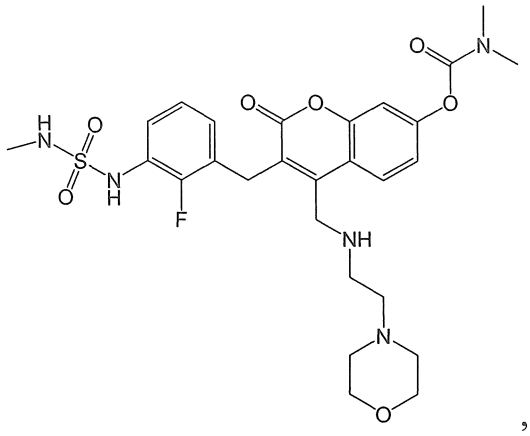
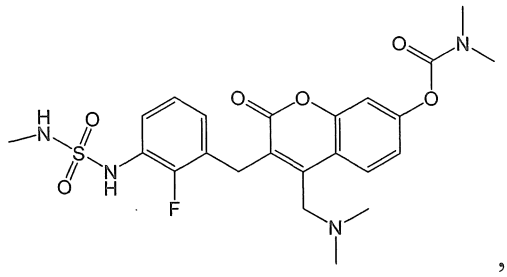
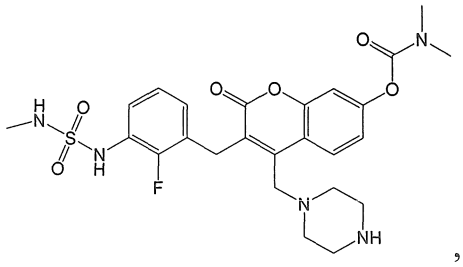
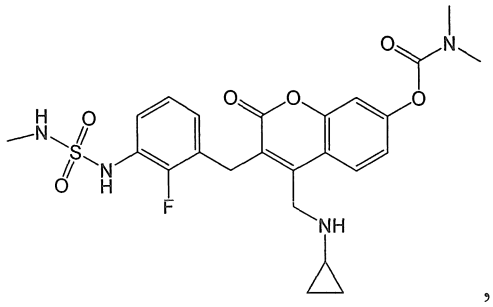
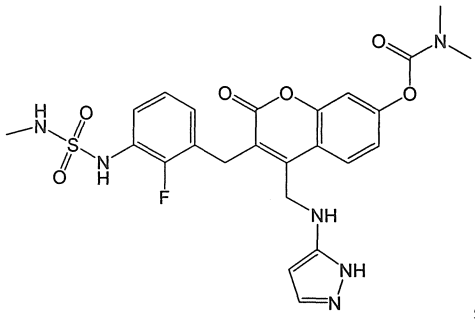
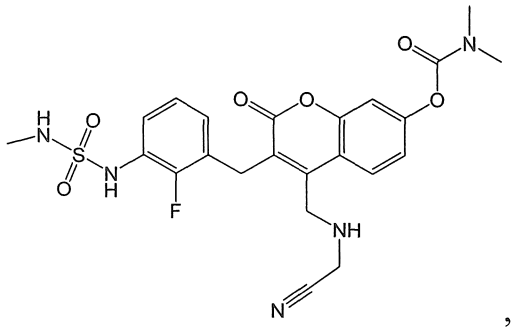
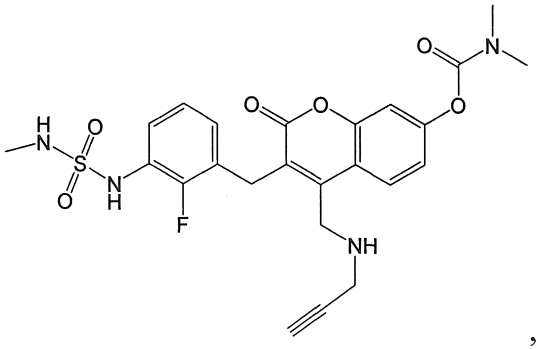
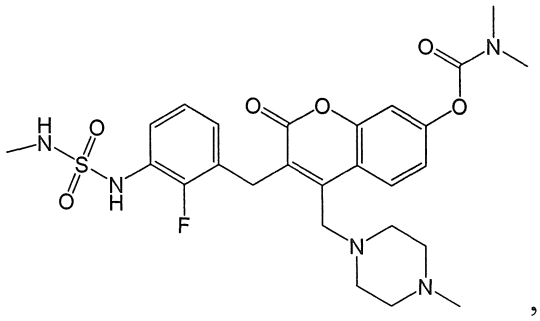
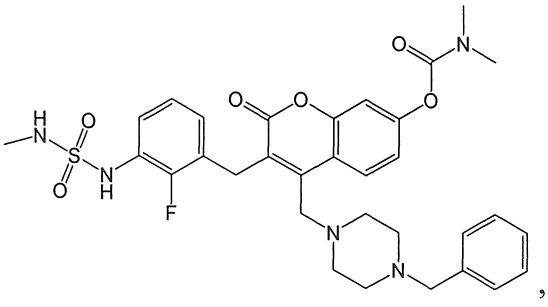
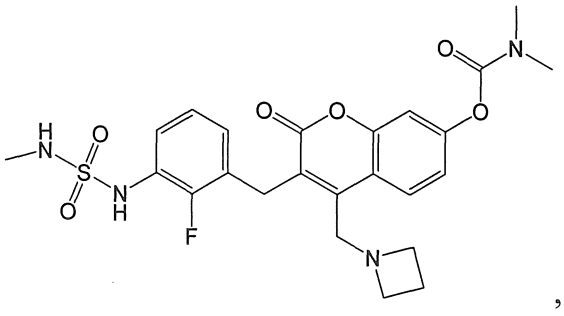
81. Hợp chất theo phương án thay thế 75, trong đó Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

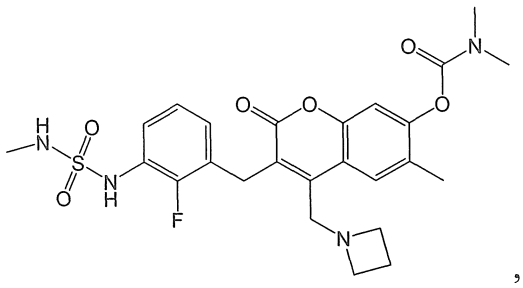
82. Hợp chất theo phương án thay thế 81, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

83. Hợp chất theo phương án thay thế 81 đến 82, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

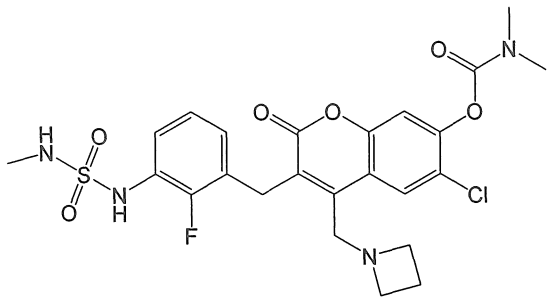
84. Hợp chất theo phương án thay thế 51, trong đó hợp chất này được chọn từ hợp chất trong bảng A.

85. Hợp chất theo phương án thay thế 51, được chọn từ nhóm gồm có:

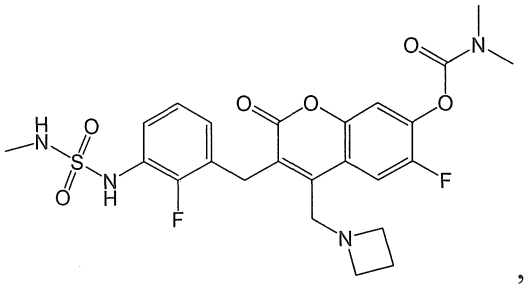

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



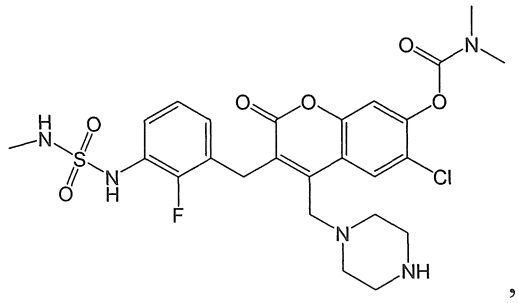
,



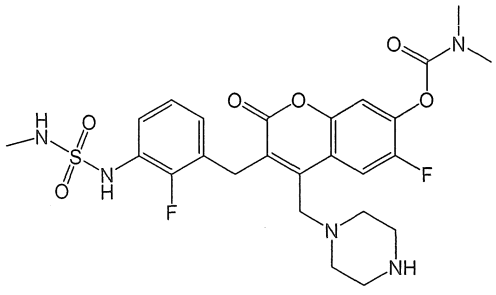
,



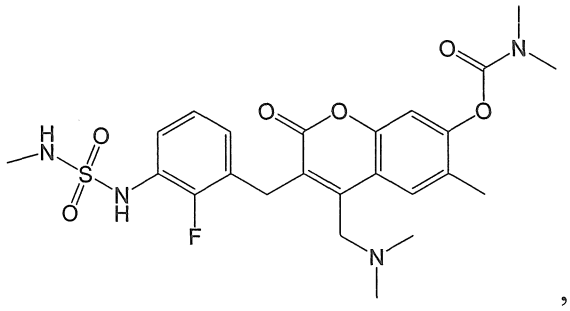
,



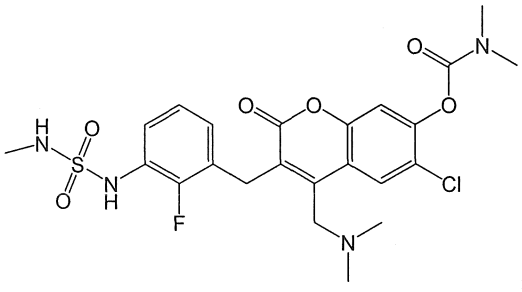
,



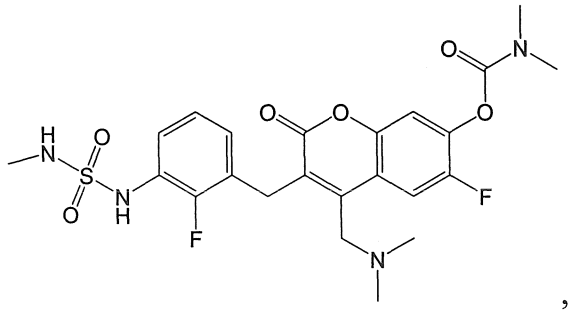
,



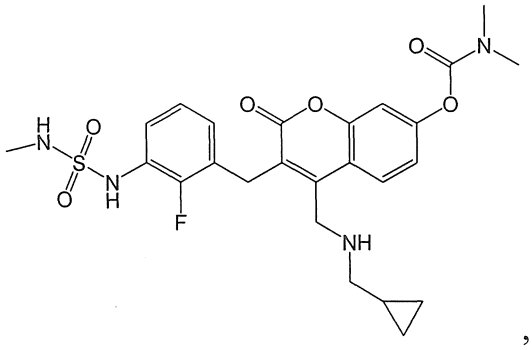
,



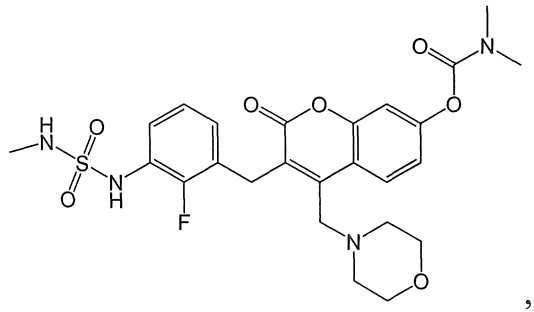
,

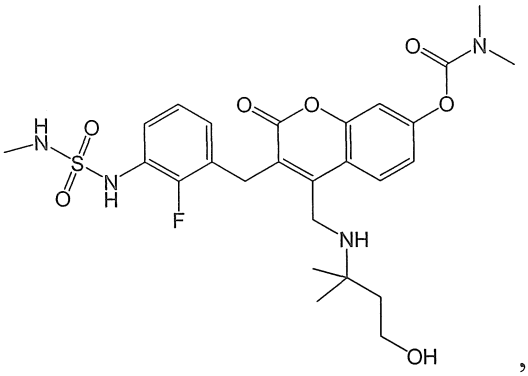
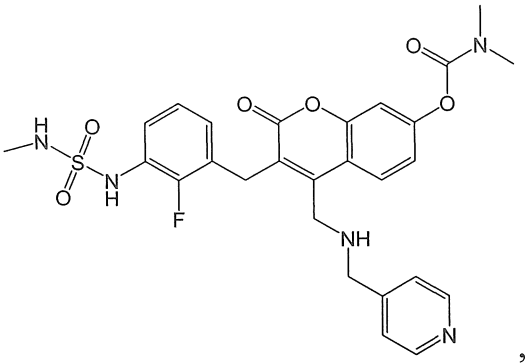
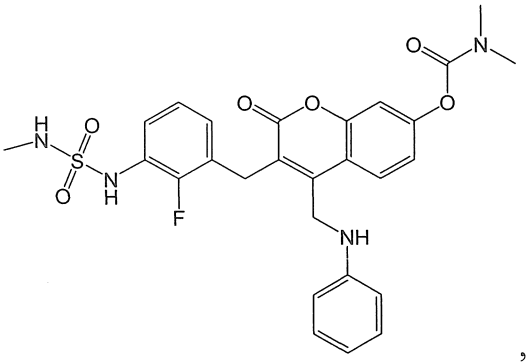
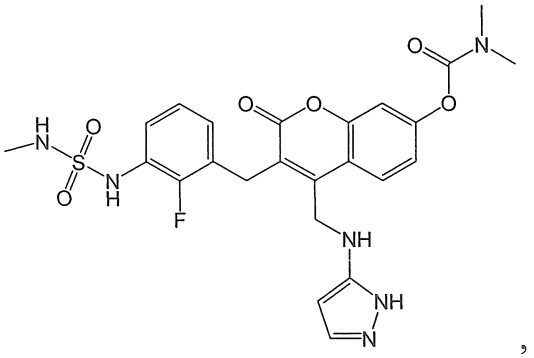
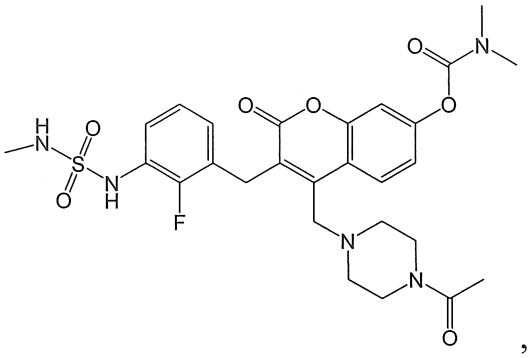
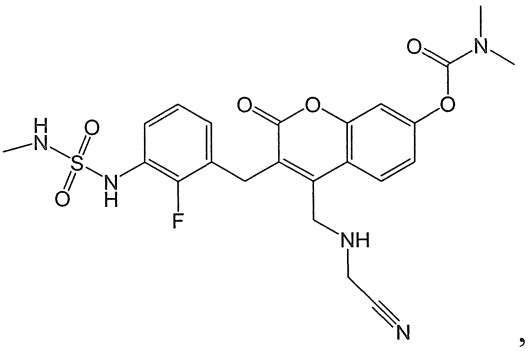
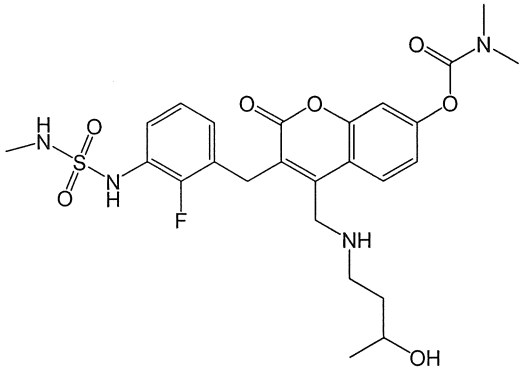


,



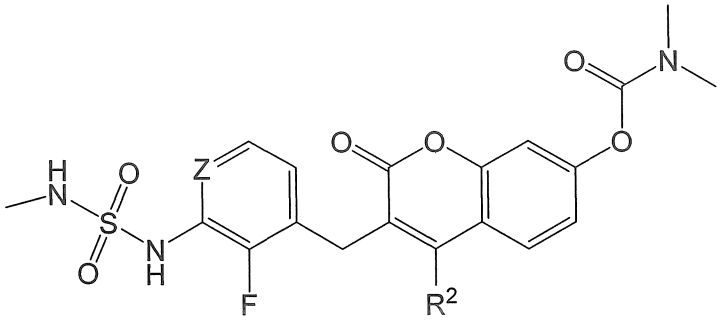
,




,

,

,

,

,

,


và muối dược dụng của chúng.

86. Hợp chất theo phương án thay thế 60, có cấu trúc được mô tả trong công thức (IIb):



(IIb)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là L;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $-NHCH_2CO-$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $– NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Z là C hoặc N.

87. Hợp chất theo phương án thay thế 86, trong đó L là $–Z_1$-Z_2.

88. Hợp chất theo phương án thay thế 87, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

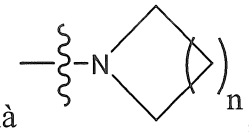
89. Hợp chất theo phương án thay thế 86 hoặc 87, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CCH$, hoặc $–CH_2CN$.

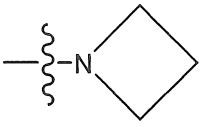
90. Hợp chất theo phương án thay thế 89, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

91. Hợp chất theo phương án thay thế 86, trong đó L là $–Z_1$-Z_2-Z_3.

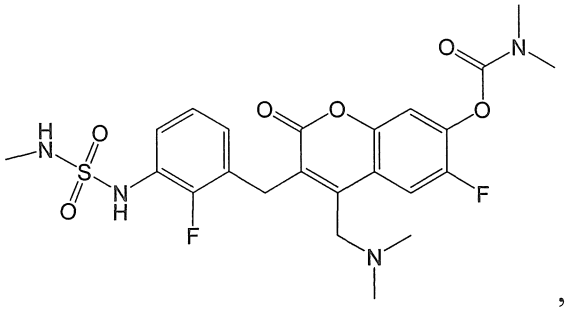
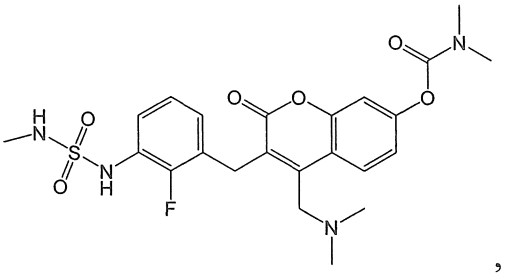
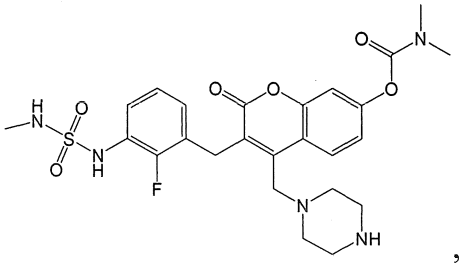
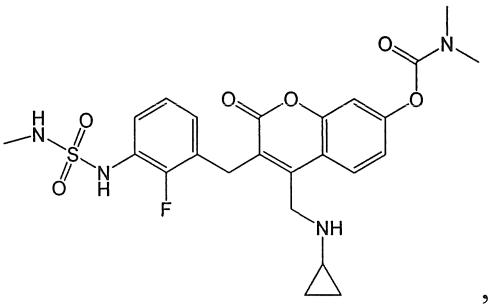
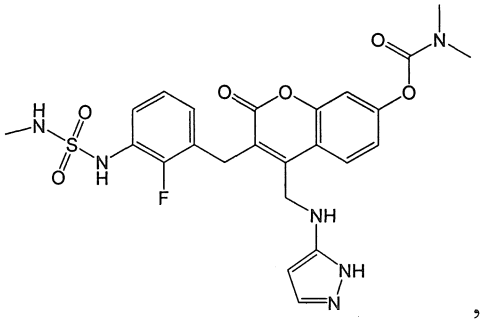
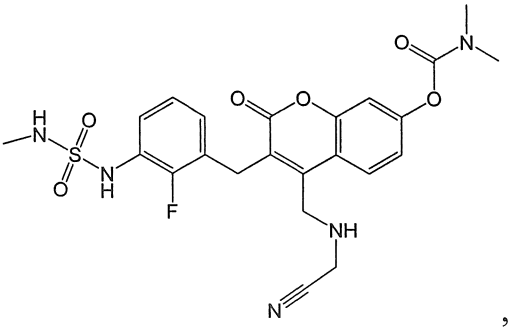
92. Hợp chất theo phương án thay thế 87, trong đó Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 là $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý).

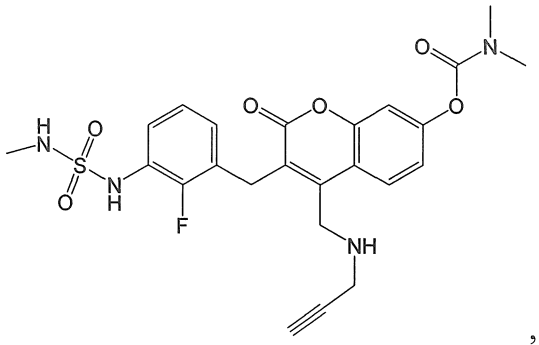
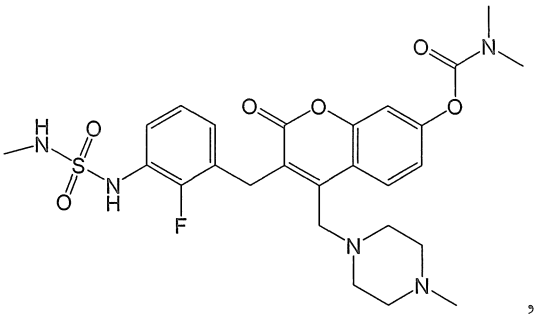
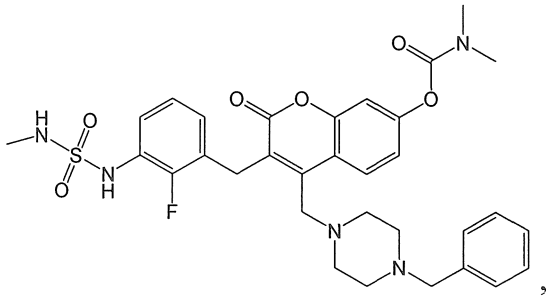
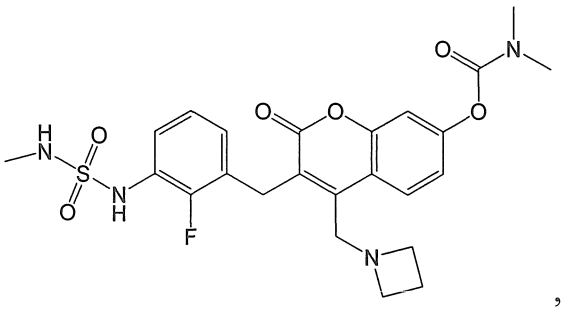
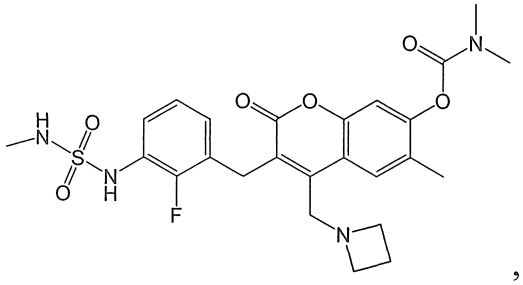
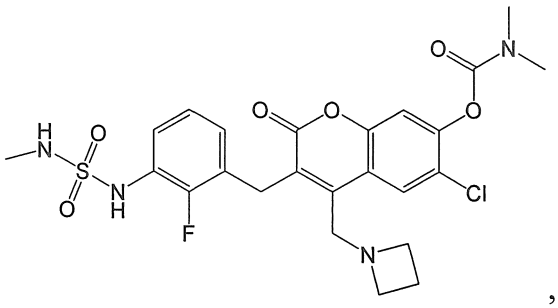
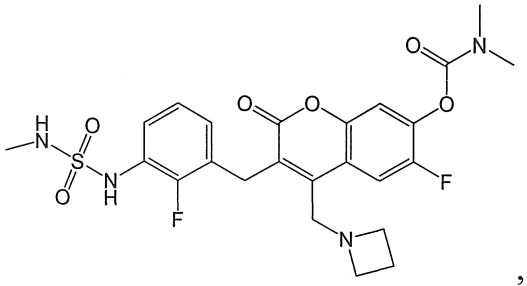
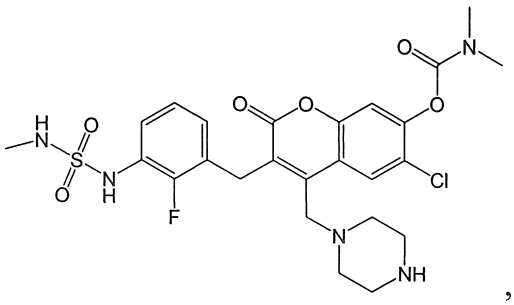
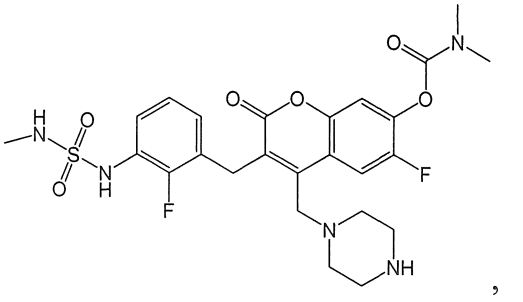
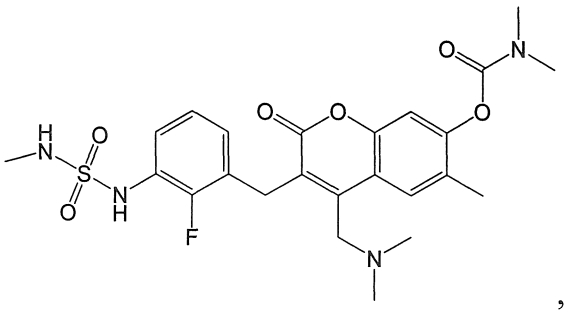
93. Hợp chất theo phương án thay thế 87, trong đó Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

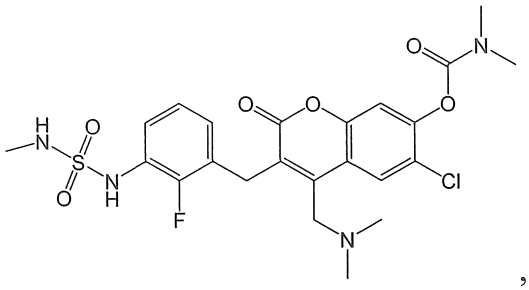
94. Hợp chất theo phương án thay thế 93, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

95. Hợp chất theo phương án thay thế 93 hoặc 94, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

96. Hợp chất theo phương án thay thế 86, được chọn từ nhóm gồm có:

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

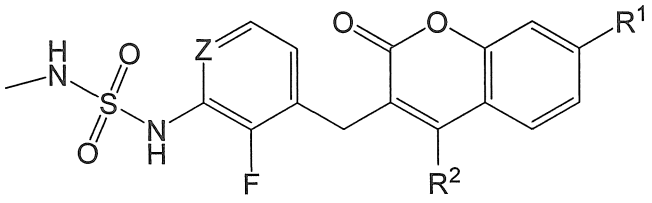

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

và muối dược dụng của chúng.

97. Hợp chất theo phương án thay thế 60 có cấu trúc theo công thức (IIc):



(IIc)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

L là $–Z_1$-Z_2 hoặc $–Z_1$-Z_2-Z_3;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, R^5-S=O, $– R^5SO_2–$, R^5-C=O, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $-NHCH_2CO-$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, S=O-R^5, $–SO_2R^5–$, C=O-R^5, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Z là C hoặc N,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

98. Hợp chất theo phương án thay thế 97, trong đó R^2 là $–CH_3$.

99. Hợp chất theo phương án thay thế 97, trong đó R^2 là L.

100. Hợp chất theo phương án thay thế 97 hoặc 99, trong đó L là $–Z_1$-Z_2.

101. Hợp chất theo phương án thay thế 101, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

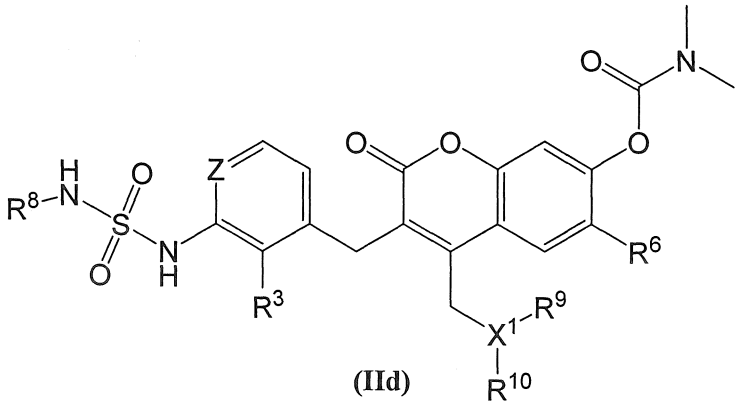
102. Hợp chất theo phương án thay thế 100 hoặc 101, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $–NR^5R^{5'}$, $–CH_2CCH$, hoặc $–CH_2CN$.

103. Hợp chất theo phương án thay thế 102, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

104. Hợp chất theo phương án thay thế 99, trong đó L là $–Z_1$-Z_2-Z_3.

105. Hợp chất theo phương án thay thế 104, trong đó Z_1 là $–CH_2–$, Z_2 được chọn từ N hoặc C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, và Z_3 được chọn từ C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

106. Hợp chất theo phương án thay thế 60 có cấu trúc theo công thức (IId):



(IId)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

R^3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý,

sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, và C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

R^8 được chọn từ H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

R^9 và R^{10} mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý); và

X^1 được chọn từ nhóm gồm có CH, B, N, hoặc PO_4.

107. Hợp chất theo phương án thay thế 106, trong đó R^3 được chọn từ H, đoteri, halogen, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

108. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 106 đến 107, trong đó R^6 được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

109. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 106 đến 18, trong đó R^8 được chọn từ H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý.

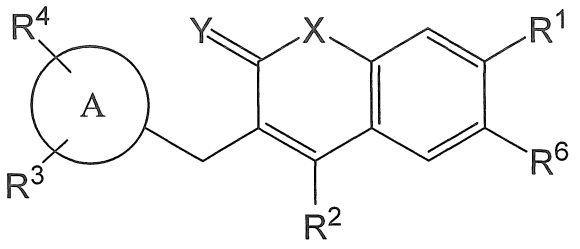
110. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 106 đến 109, trong đó R^9 được chọn từ H, đoteri, halogen, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10}

aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

111. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 106 đến 110, trong đó R^{10} được chọn từ H, đoteri, halogen, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý.

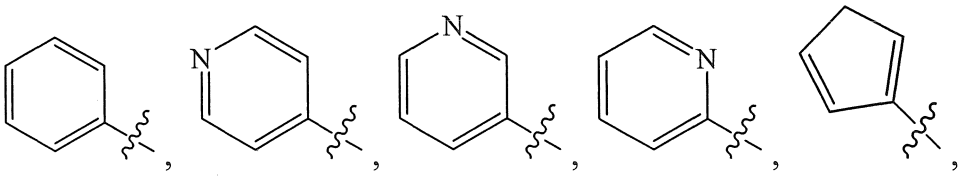
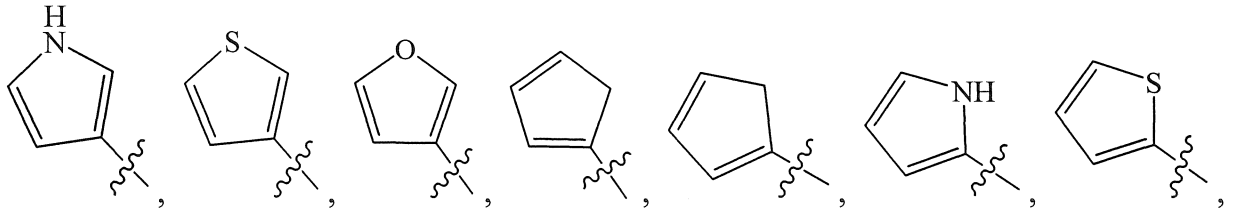
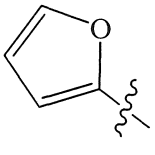
112. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 111, trong đó muối dược dụng này là muối kim loại kiềm hoặc muối amoni.

113. Chế phẩm dược bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc theo công thức (I):



(I)

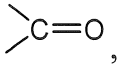
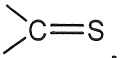
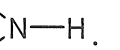
bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A là  ,  , hoặc  ;

R^1, R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-

sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1-Z_2$ hoặc $–Z_1-Z_2-Z_3$;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, $R^5-S=O$, $– R^5SO_2–$, $R^5-C=O$, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $-NHCH_2CO-$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O-R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý; và

Y là CH_2, NH hoặc O,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

114. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 113, trong đó R^2 là $–CH_3$.

115. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 113, trong đó R^2 là L.

116. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 115, trong đó L là $–Z_1-Z_2$.

117. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 116, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

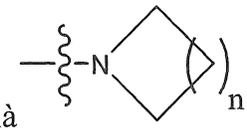
118. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 116 hoặc 117, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^{5'}$, $-CH_2CCH$, hoặc $-CH_2CN$.

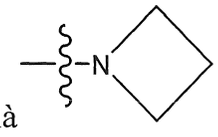
119. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 118, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

120. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 113, trong đó L là $-Z_1$-Z_2-Z_3.

121. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 113, trong đó Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $-NR^5R^{5'}$, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc -CH_2-(aryl được thế tùy ý).

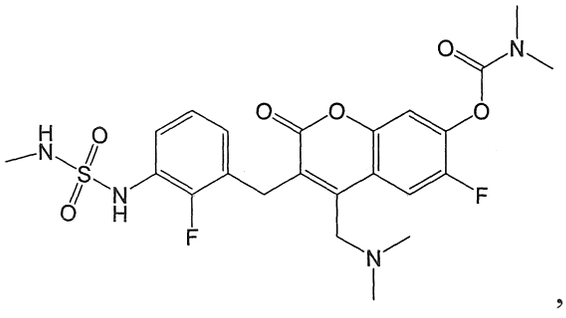
122. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 116, trong đó Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

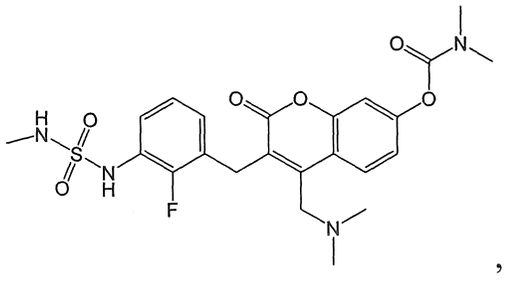
123. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 122, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

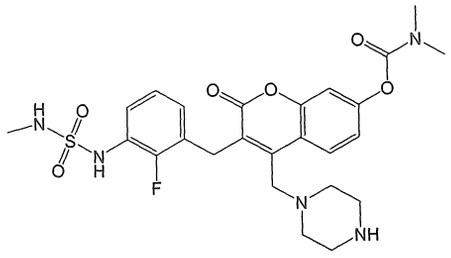
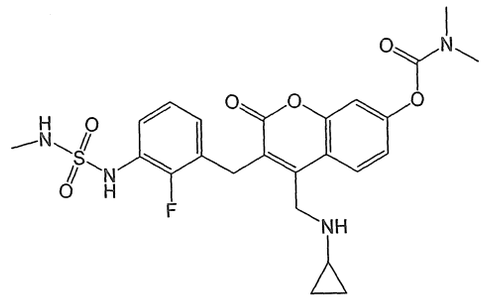
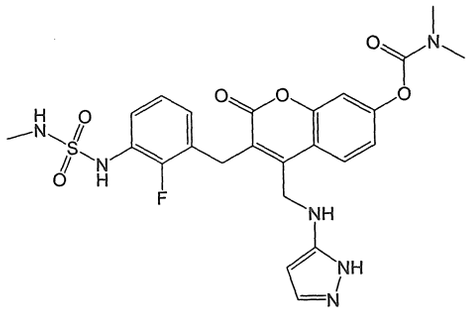
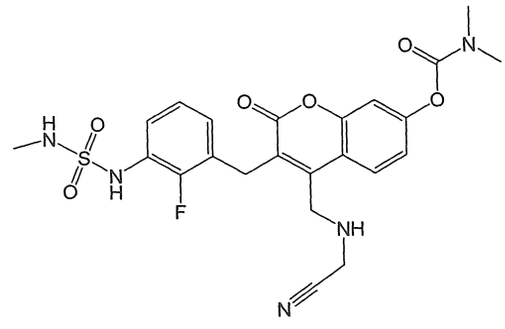
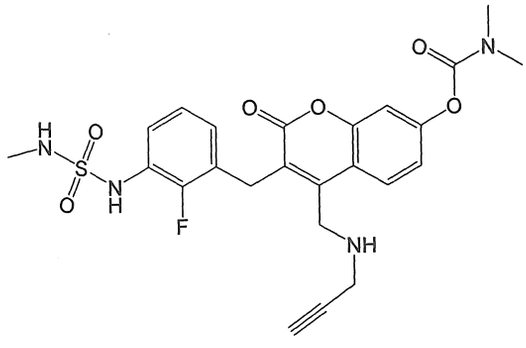
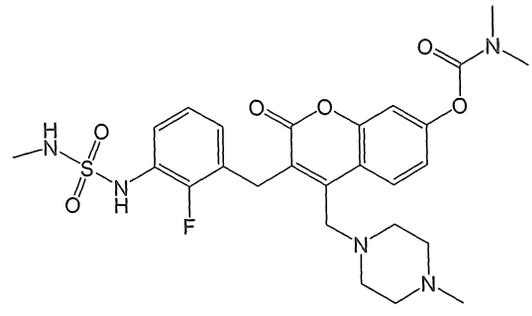
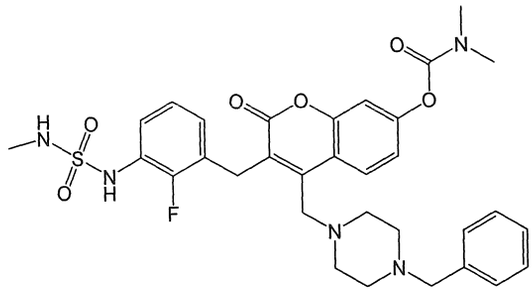
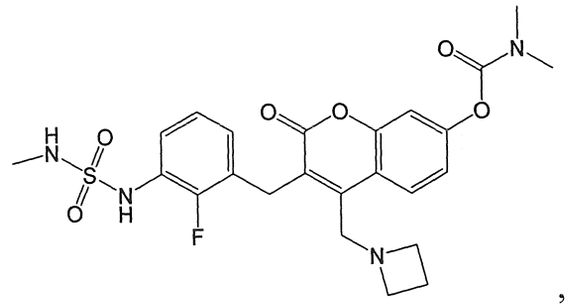
124. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 122 hoặc 123, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

125. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 113, bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ bảng A.

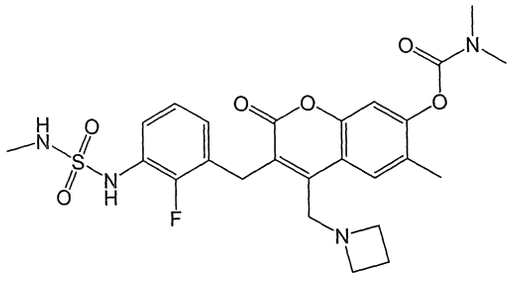
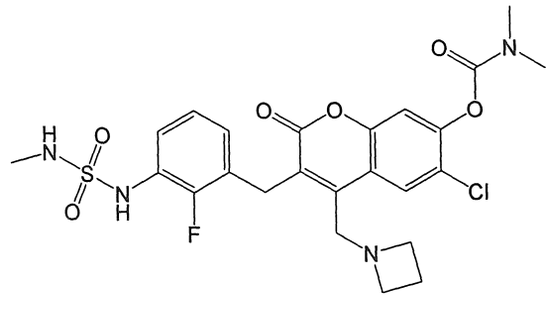
126. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 113, bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

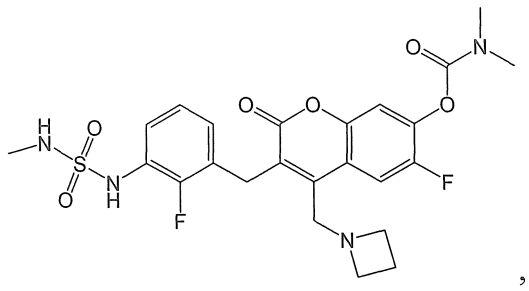
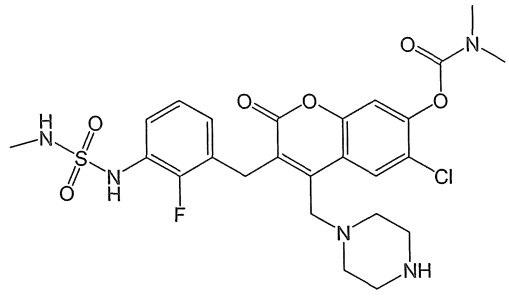
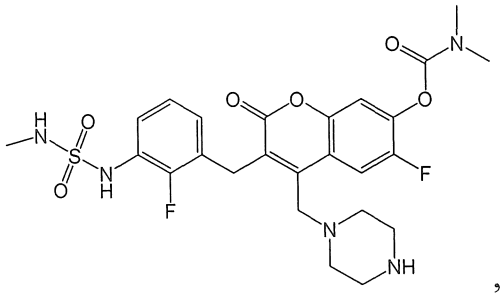
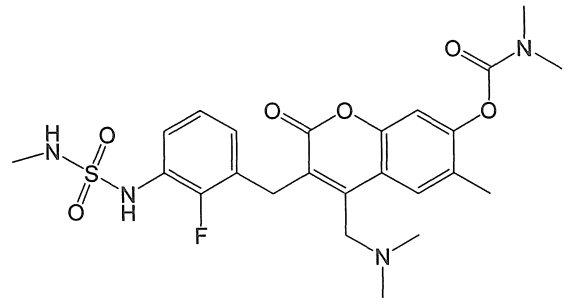
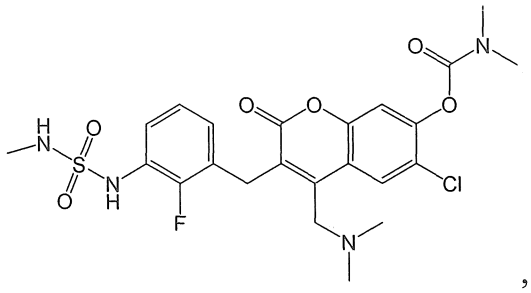
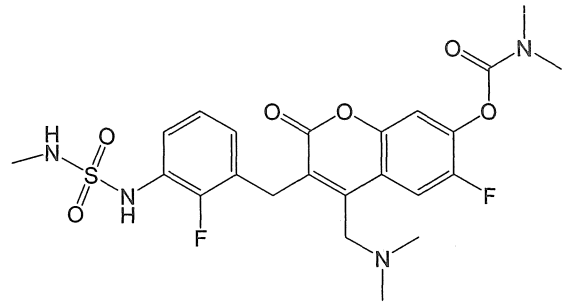
 ,

 ,


,

,

,

,

,

,

,

,

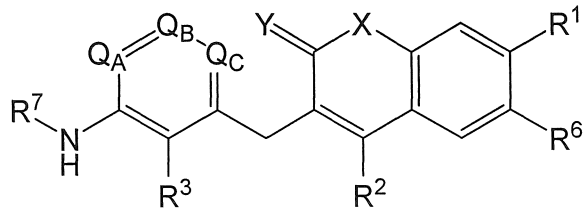
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

và muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất một tá dược dược dụng.

127. Chế phẩm dược bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất có cấu trúc theo công thức (II):



(II)

bao gồm các muối dược dụng của nó, trong đó:

Q_A, Q_B, Q_C độc lập là C hoặc N;

R^1, R^2, R^3, và R^7 mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C-amido được thế tùy ý, N-amido được thế tùy ý, este được thế tùy ý, sulfonyl được thế tùy ý, S-sulfonamido được thế tùy ý, N-sulfonamido được thế tùy ý, sulfonat được thế tùy ý, O-thiocarbamyl được thế tùy ý, N-

thiocarbamyl được thế tùy ý, N-carbamyl được thế tùy ý, O-carbamyl được thế tùy ý, ure được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, hoặc L;

R^6 được chọn từ nhóm gồm có H, đơteri, hydroxyl, halogen, xyano, nitro, amino được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkoxy được thế tùy ý, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý;

X là $C(R^5)_2$, $CH(R^5)$, CH_2, –O–,  ,  , hoặc  ;

L là $–Z_1-Z_2$ hoặc $–Z_1-Z_2-Z_3$;

Z_1, Z_2, và Z_3 độc lập là $–CH_2–$, –O–, –S–, S=O, $–SO_2–$, C=O, $–CO_2–$, $–NO_2$, –NH–, $–CH_2CCH$, $–CH_2CN$, $–NR^5R^{5'}$, –NH(CO) –, –(CO)NH–, $–(CO)NR^5R^{5'}–$, $–NH-SO_2–$, $–SO_2-NH–$, $–R^5CH_2–$, $–R^5O–$, $– R^5S–$, $R^5-S=O$, $– R^5SO_2–$, $R^5-C=O$, $– R^5CO_2–$, $– R^5NH–$, $– R^5NH(CO)–$, $-NHCH_2CO-$, $–R^5(CO)NH–$, $– R^5NH-SO_2–$, $– R^5SO_2-NH–$, $–CH_2R^5–$, $–OR^5–$, $–SR^5–$, $S=O-R^5$, $–SO_2R^5–$, $C=O-R^5$, $–CO_2R^5–$, $–NHR^5–$, $–NH(CO)R^5–$, $– (CO)NHR^5–$, $–NH-SO_2R^5–$, $–SO_2-NHR^5–$, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý, $-CH_2-$(aryl được thế tùy ý), $-CH_2-$(C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý) hoặc $-CH_2-$(C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý);

mỗi nhóm R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm độc lập là H, đơteri, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkenyl được thế tùy ý, C_2 đến C_6 alkynyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 carboxyclyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl được thế tùy ý;

Y là CH_2, NH hoặc O; và

Z là C hoặc N,

với điều kiện là R^1 không phải là pyrimidyl.

128. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 127, trong đó R^2 là $–CH_3$.

129. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 127, trong đó R^2 là L.

130. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 129, trong đó L là $–Z_1-Z_2$.

131. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 129, trong đó Z_1 là $–CH_2–$.

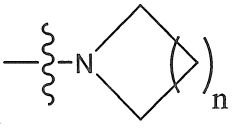
132. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 129 hoặc 130, trong đó Z_2 được chọn từ C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý, $-NR^5R^5$, $-CH_2CCH$, hoặc $-CH_2CN$.

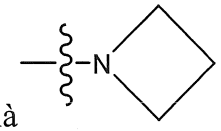
133. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 132, trong đó R^5 và $R^{5'}$ mỗi nhóm được chọn từ H hoặc CH_3.

134. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 129, trong đó L là $-Z_1$-Z_2-Z_3.

135. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 134, trong đó Z_1 là $-CH_2-$, Z_2 được chọn từ nhóm gồm có $-NR^5R^{5'}$, C_3 đến C_8 xycloalkyl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 heteroaryl được thế tùy ý và Z_3 được chọn từ nhóm gồm có H, đoteri, halo, C_1 đến C_6 alkyl được thế tùy ý, C_3 đến C_8 xycloalkyl được thế tùy ý, C_6 đến C_{10} aryl được thế tùy ý, hoặc -CH_2-(aryl được thế tùy ý)

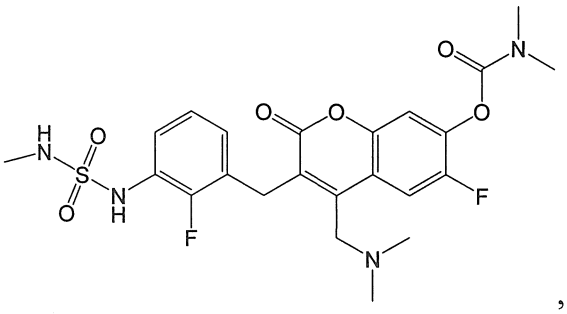
136. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 130, trong đó Z_1 là $-CH_2-$ và Z_2 là C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý.

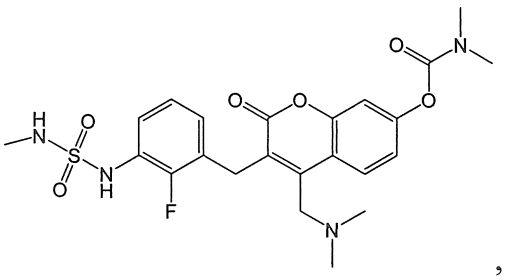
137. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 136, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  , trong đó n bằng 1, 2, 3 hoặc 4.

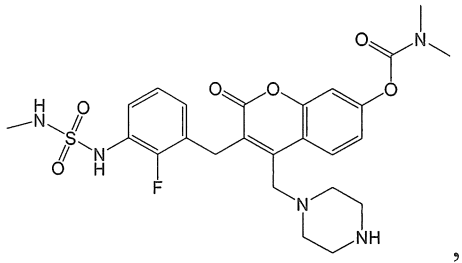
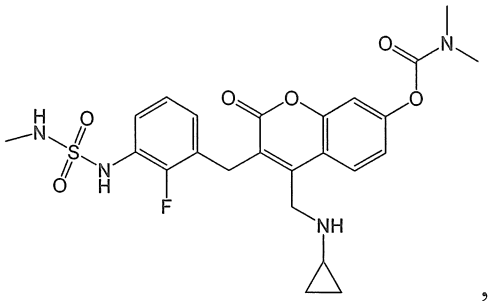
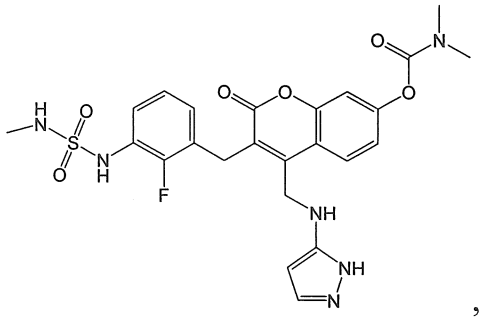
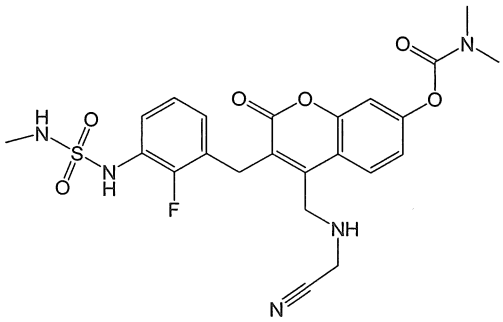
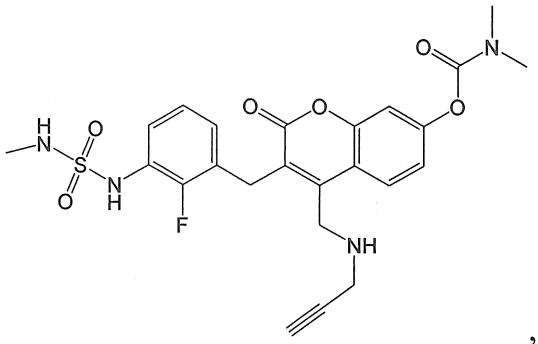
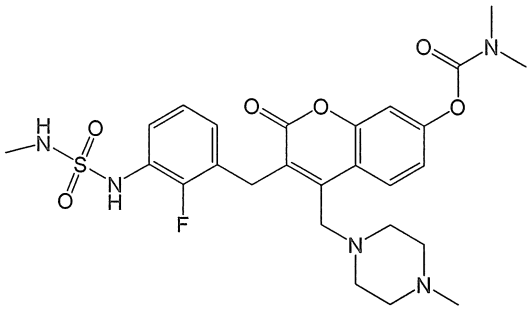
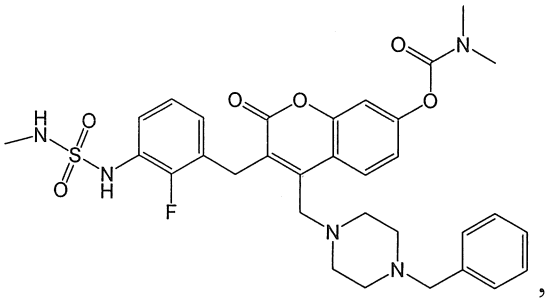
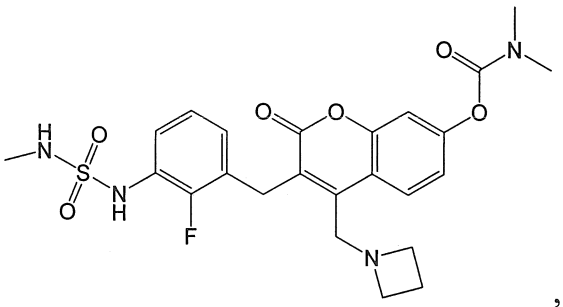
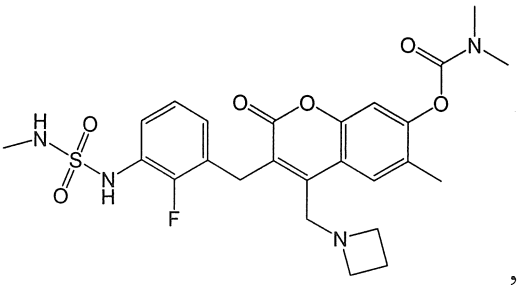
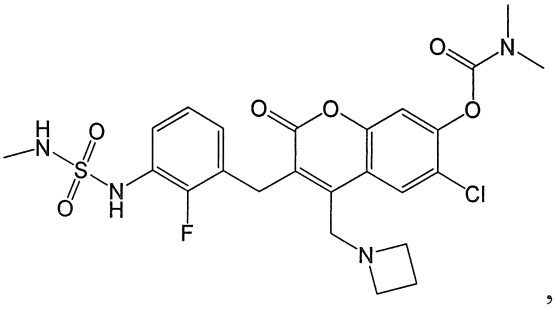
138. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 136 hoặc 137, trong đó C_3 đến C_8 heteroxyclyl được thế tùy ý là  .

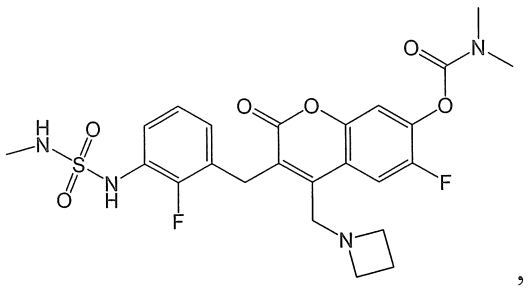
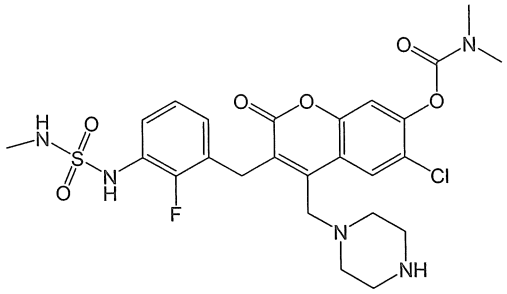
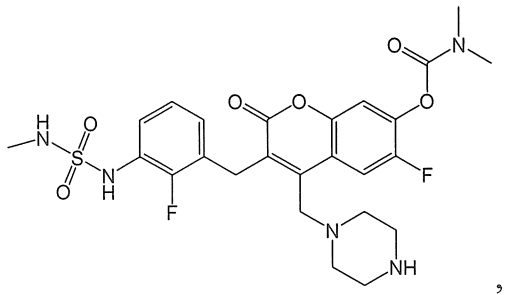
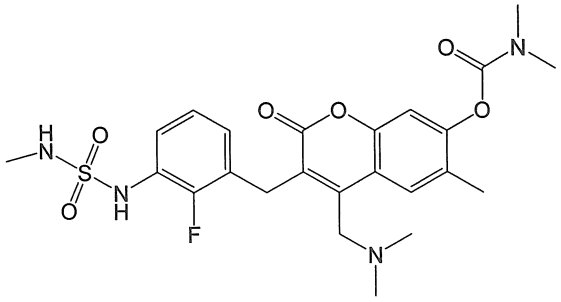
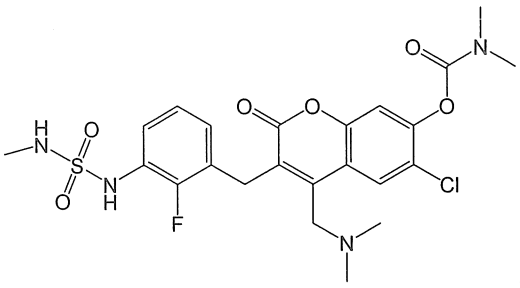
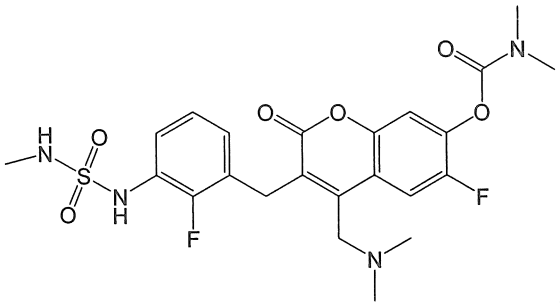
139. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 126, bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất được chọn từ bảng A.

140. Chế phẩm dược theo phương án thay thế 127, bao gồm lượng hiệu quả trị liệu của ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

 ,

 ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

và muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất một tá dược dược dụng.

141. Phương pháp điều trị cho động vật có vú mắc bệnh hoặc rối loạn, bao gồm bước dùng cho động vật có vú này lượng hiệu quả trị liệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số phương án thay thế 1 đến 140.

142. Phương pháp điều trị cho động vật có vú mắc bệnh hoặc rối loạn, bao gồm bước dùng cho động vật có vú này lượng hiệu quả trị liệu của chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số phương án thay thế 113 đến 140.

143. Phương pháp theo phương án thay thế 141 hoặc 142, trong đó động vật có vú này là con người.

144. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số phương án thay thế 141 hoặc 142, còn bao gồm bước dùng cho đối tượng dược phẩm bổ sung.

145. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn, bao gồm bước dùng cho đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn nêu trên lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 140, hoặc muối dược dụng của nó.

146. Phương pháp điều trị bệnh, bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh nêu trên dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

147. Phương pháp theo phương án thay thế 141 hoặc 142, trong đó bệnh này là ung thư.

148. Phương pháp theo phương án thay thế 147, trong đó bệnh ung thư này được chọn từ nhóm gồm có ung thư não, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, ung thư đại trực tràng hoặc bệnh bạch cầu. Theo các phương án khác hoặc bổ sung, rối loạn xơ hóa di truyền này là xơ cứng bì, viêm đa cơ, luput hệ thống, viêm khớp dạng thấp, chai gan, tạo thành sẹo lồi, viêm thận kẽ hoặc xơ phổi.

149. Phương pháp theo phương án thay thế 147 hoặc 148, trong đó bệnh ung thư này liên quan đến đột biến RAS.

150. Phương pháp theo phương án thay thế 149, trong đó đột biến RAS là đột biến KRAS được chọn từ nhóm gồm có G12C, G12S, G12R, G12F, G12L, G12N, G12A, G12D, G12V, G13C, G13S, G13D, G13V, G13P, S17G, P34S, A59E, A59G, A59T, Q61K, Q61L, Q61R, và Q61H.

151. Phương pháp theo phương án thay thế 141 hoặc 142, trong đó bệnh này là chứng suy mòn do ung thư.

152. Phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

153. Phương pháp theo phương án thay thế 152, trong đó tế bào có đột biến RAS.

154. Phương pháp gây ra sự chết theo chương trình ở tế bào, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

155. Phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza MEK, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1

đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

156. Phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư kháng lại việc điều trị của chất ức chế protein kinaza RAF, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

157. Phương pháp điều trị suy mòn do ung thư ở động vật có vú mắc ung thư bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

158. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng ở liều đơn.

159. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 43 đến 47, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng ở liều đơn.

160. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng ở liều đơn, mỗi ngày một lần.

161. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng theo nhiều liều, nhiều hơn một lần mỗi ngày.

162. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng hai lần một ngày.

163. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng ba lần một ngày.

164. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng ở dạng liều trong khoảng từ 0,1 mg đến 2000 mg.

165. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 141 đến 157, trong đó hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140 được sử dụng ở dạng liều trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày.

166. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140, trong đó hợp chất này có hồ sơ dược chất gồm kháng RAF, sử dụng liều hai lần mỗi ngày, cân bằng trao đổi chất, và hoạt tính trong khoảng từ 3 đến khoảng 6 giờ.

167. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140, trong đó hợp chất này tương tác với vùng thứ nhất bao gồm L115, L118, V127, và M143 của MEK Kinaza.

168. Hợp chất theo phương án thay thế 167, trong đó hợp chất này tương tác với vùng thứ hai bao gồm K97 của MEK Kinaza.

169. Hợp chất theo phương án thay thế 167 hoặc 168, trong đó hợp chất này tương tác với vùng thứ ba bao gồm S212, I215 và M219 của MEK Kinaza.

170. Phương pháp phát triển phân tử trên cơ sở đánh giá và cân bằng của hai đích phân tử xuôi dòng, phương pháp này bao gồm:

việc sử dụng hợp chất nhắm đích pERK (T202/Y204) và pSTAT3(S727).

171. Phương pháp phòng ngừa sự hoạt hóa lại MEK bởi sự bắc cầu CRAF, phương pháp này bao gồm:

sử dụng lượng hữu hiệu của theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 1 đến 112 hoặc chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án thay thế 113 đến 140.

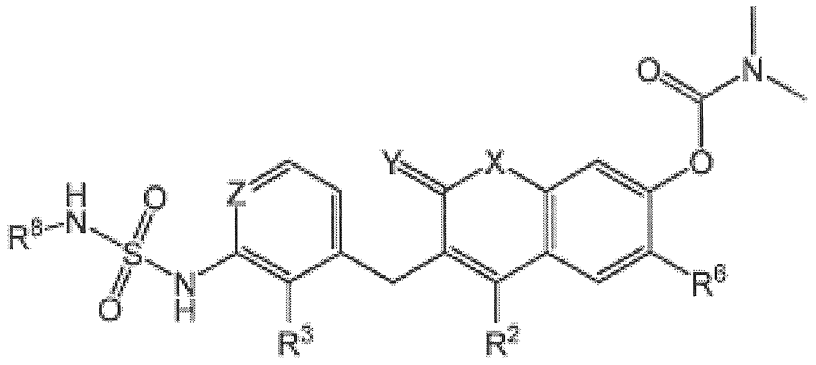
172. Phương pháp thiết kế cửa sổ điều trị dược chất đối với chất ức chế RAF/MEK kép, phương pháp này bao gồm:

việc sử dụng chất trị liệu có thời gian bán hủy trong huyết tương nhỏ hơn 12 giờ, sử dụng liều QD hoặc hai lần mỗi ngày, kháng sự hoạt hóa lại MEK do sự bắc cầu CRAF, và cân bằng trao đổi chất tối ưu giữa sự ức chế pERK và pSTAT3(S727).

Mặc dù những điều nêu trên đã được mô tả một số chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích rõ ràng và dễ hiểu, nhưng những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể thực hiện nhiều sửa đổi và bổ sung khác nhau mà không vượt ra khỏi tinh thần của sáng chế. Do đó, cần hiểu rõ ràng rằng các dạng được bộc lộ ở đây chỉ mang tính minh họa và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế, mà còn bao hàm tất cả các sửa đổi và thay thế phù hợp với phạm vi và tinh thần thực tế của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có cấu tạo được thể hiện bằng công thức (IIa)



(IIa)

kể cả muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là L;

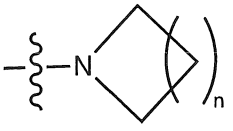
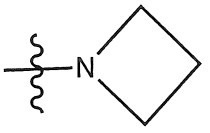
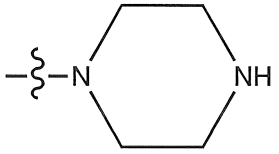
R^3 là flo;

R^6 là H, đoteri, halogen, hoặc C_1 đến C_6 alkyl;

R^8 là C_1 đến C_6 alkyl;

L là $-Z_1-Z_2$;

Z_1 là $-CH_2$;

Z_2 được chọn lọc trong số $-NR^5R^{5'}$,  đã được thế một cách tùy ý bằng metyl hoặc halogen, và n bằng 1, 2, 3 hoặc 4,  , hoặc  tùy ý được thế bằng metyl;

từng R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H, đoteri, C_1 đến C_6 alkyl, C_2 đến C_6 alkenyl, C_2 đến C_6 alkynyl, C_3 đến C_8 carboxyclyl, C_6 đến C_{10} aryl, C_3 đến C_8 heteroxyclyl, hoặc C_3 đến C_{10} heteroaryl;

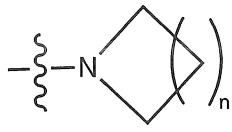
X là O;

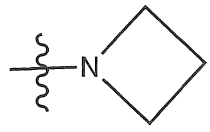
Y là O; và

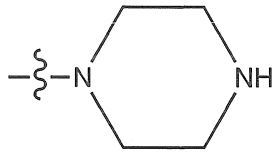
Z là CH hoặc N.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

a) Z_2 là $-NR^5R^{5'}$; và từng R^5 và $R^{5'}$ độc lập là C_1 đến C_6 alkyl; hoặc từng R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H hoặc CH_3; hoặc từng R^5 và $R^{5'}$ là CH_3; hoặc

b) Z_2 là  tùy ý được thế bằng metyl hoặc clo hoặc flo, và n bằng 1, 2, 3 hoặc 4; hoặc

c) Z_2 là  ; hoặc

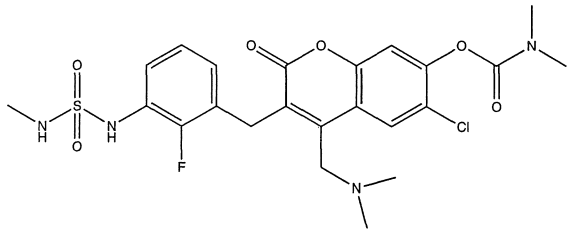
d) Z_2 là  tùy ý được thế bằng metyl.

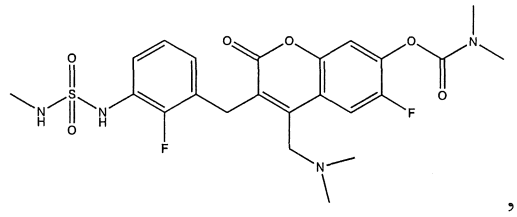
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 2, trong đó R^8 là CH_3.

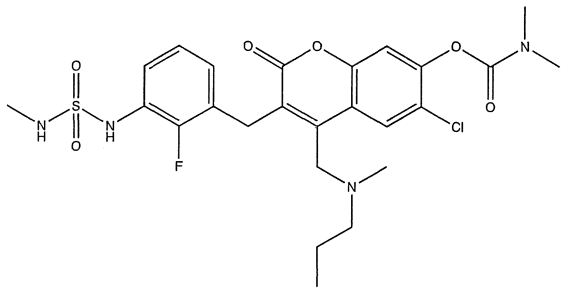
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó R^6 là H; hoặc R^6 là clo hoặc flo.

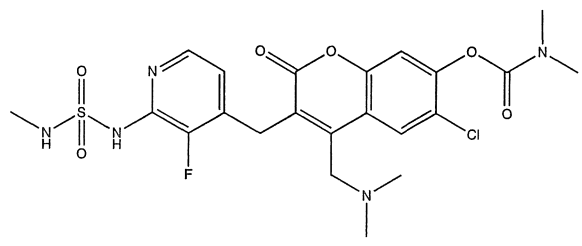
5. Hợp chất theo điểm 1 được chọn trong số:

hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

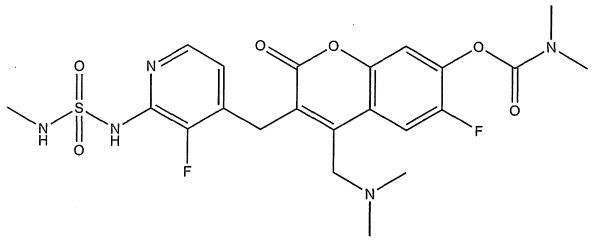
 ,

 ,

 ,

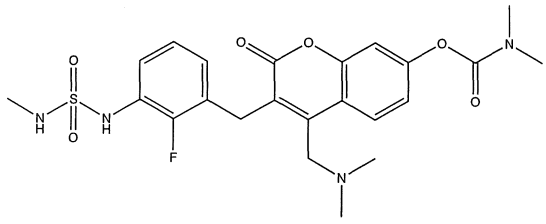
 ,

và

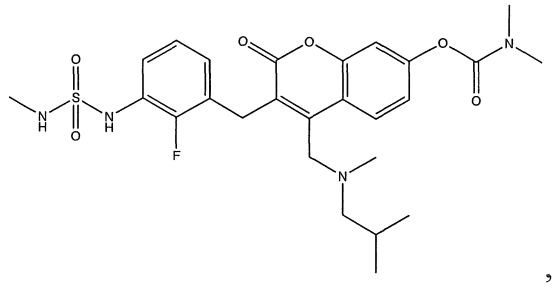


;

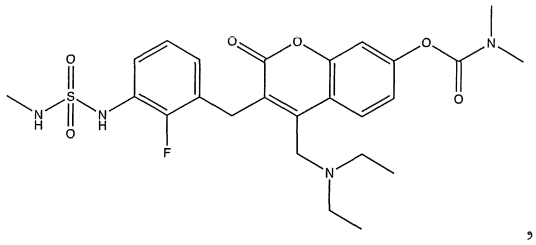
hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



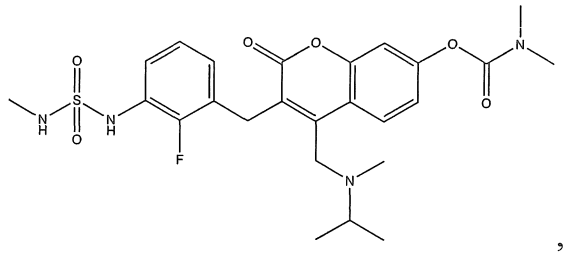
,



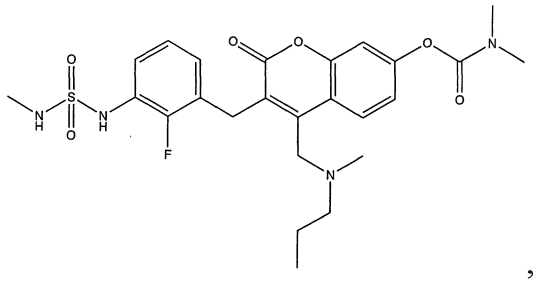
,



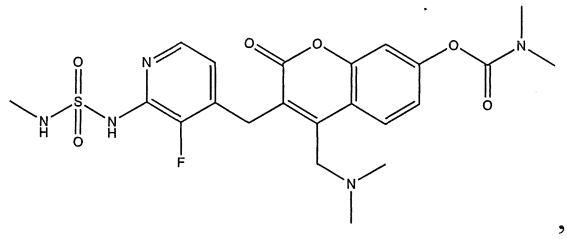
,



,

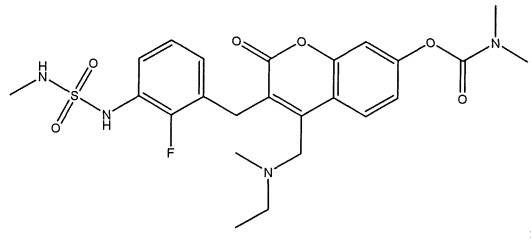


,



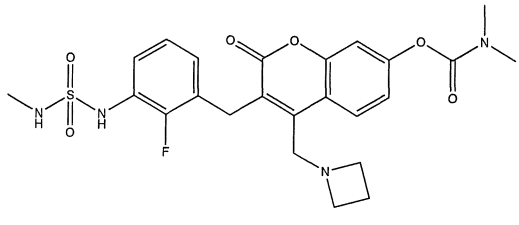
,

và

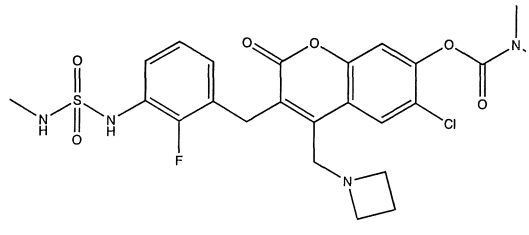


; hoặc

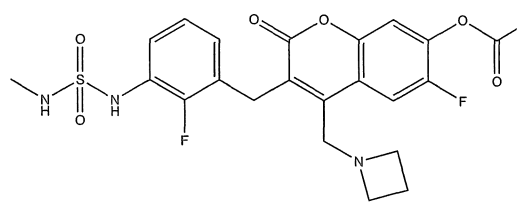
hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

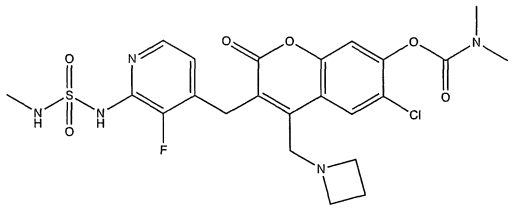


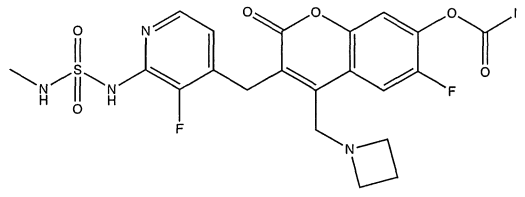
,

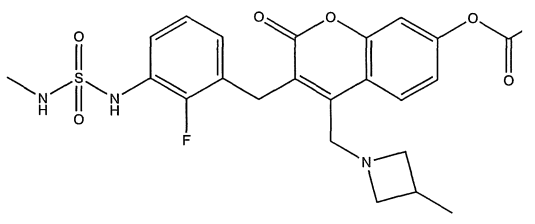


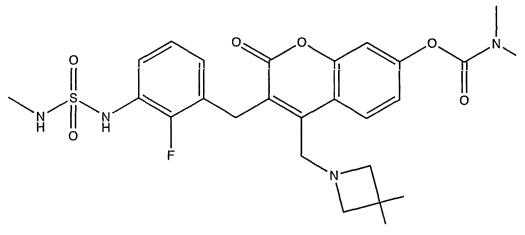
,

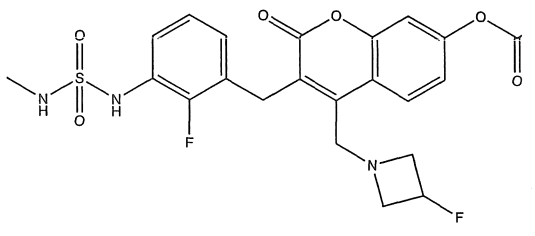

,

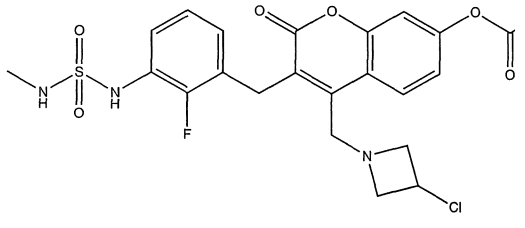

,

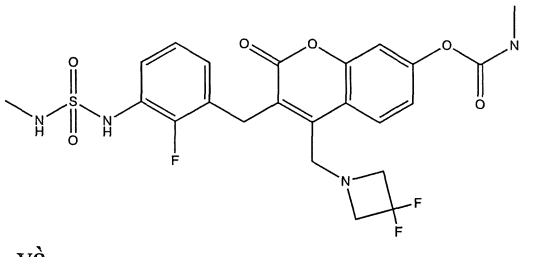

,

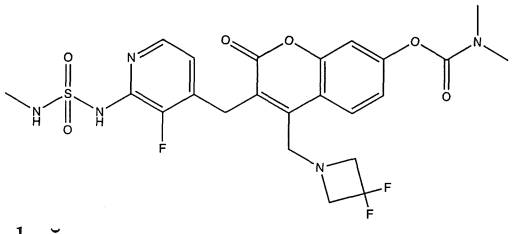

,


,

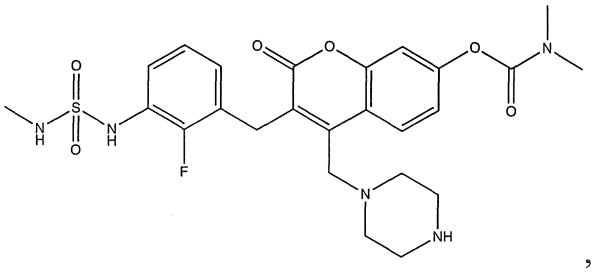

,

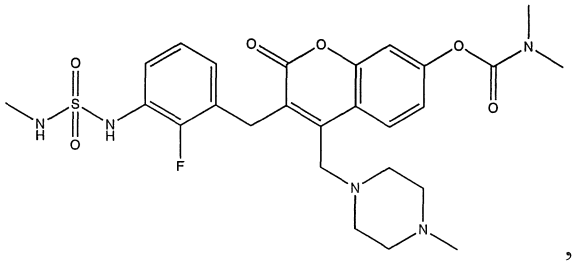

,

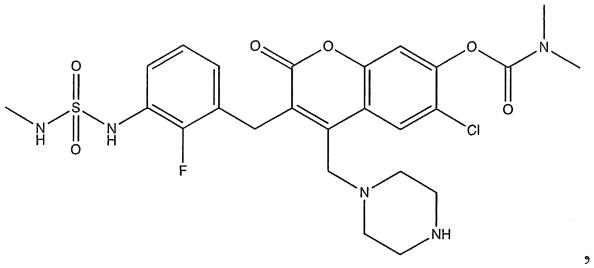

, và

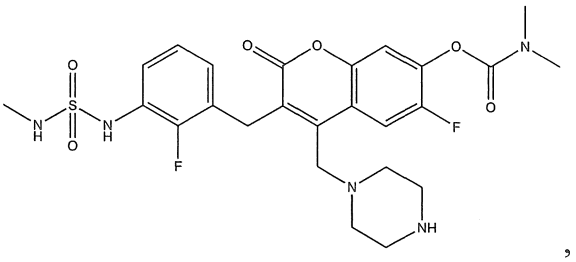

, hoặc

hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

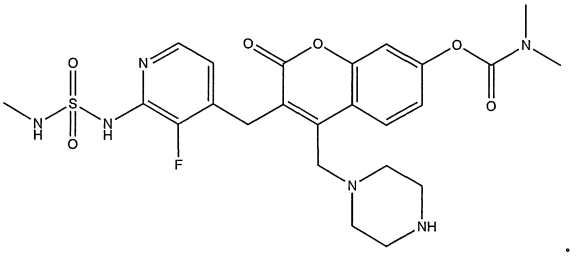

,


,

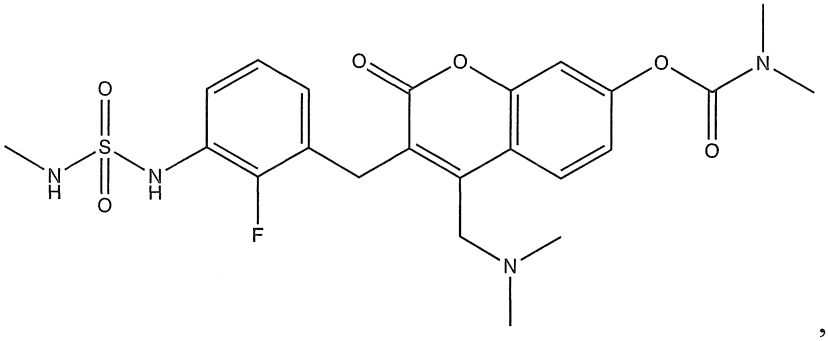

,


,

và

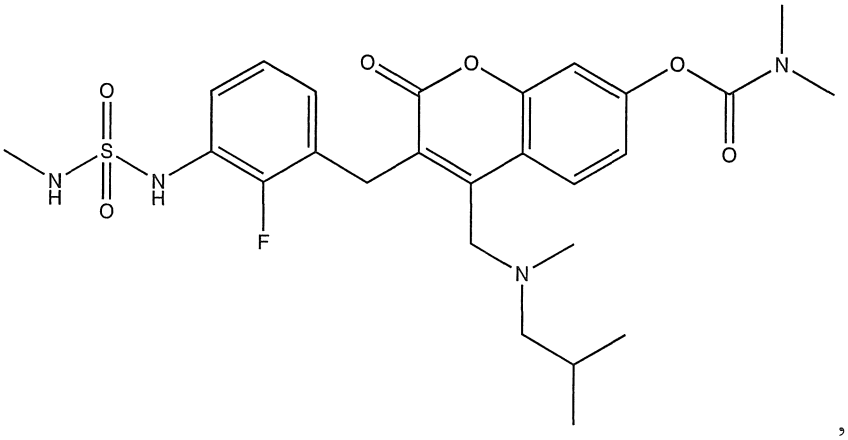

.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:


,

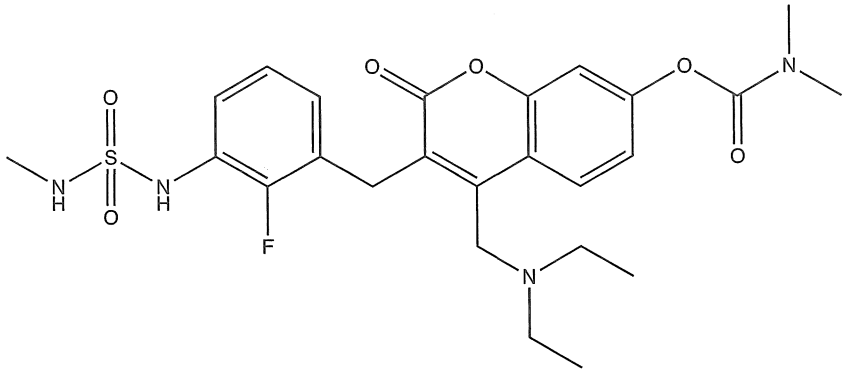
hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:


,

hoặc muối dược dụng của nó.

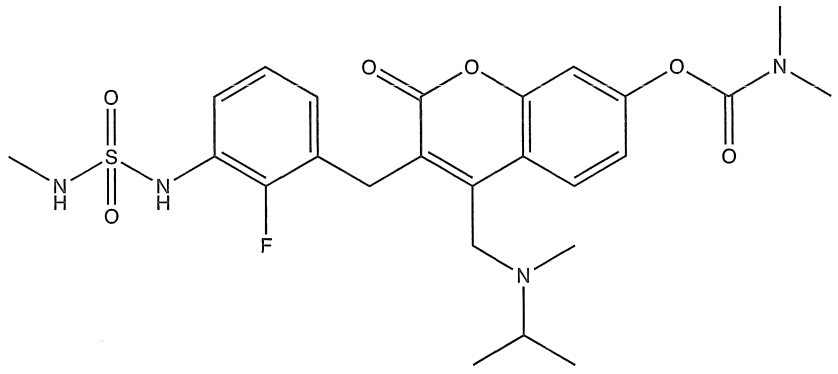
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

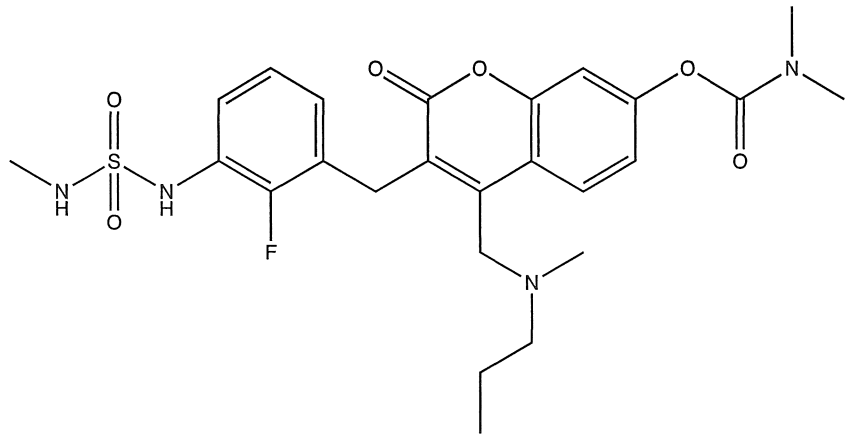
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

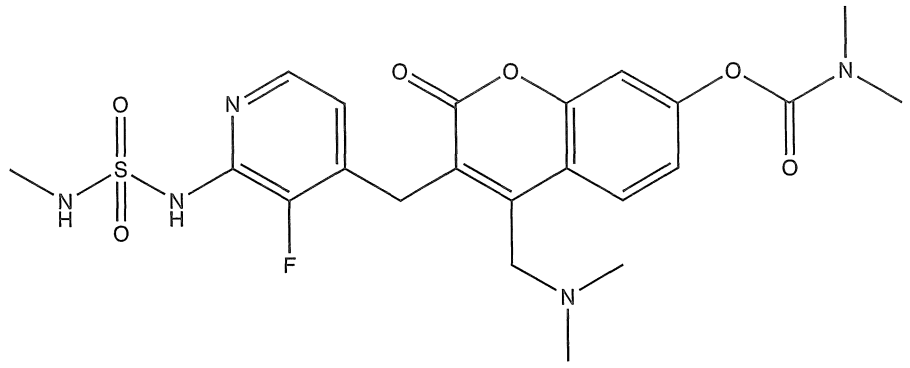
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:



,

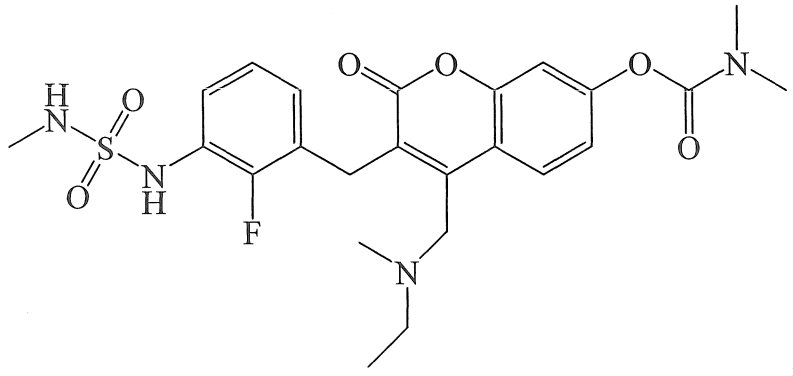
hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:



hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:



hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z_2 là $-NR^5R^{5'}$ và từng R^5 và $R^{5'}$ độc lập là C_1 đến C_6 alkyl; hoặc từng R^5 và $R^{5'}$ độc lập là H hoặc CH_3; hoặc từng R^5 và $R^{5'}$ là CH_3.

14. Hợp chất theo điểm 14, trong đó từng R^5 và $R^{5'}$ là CH_3.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14.

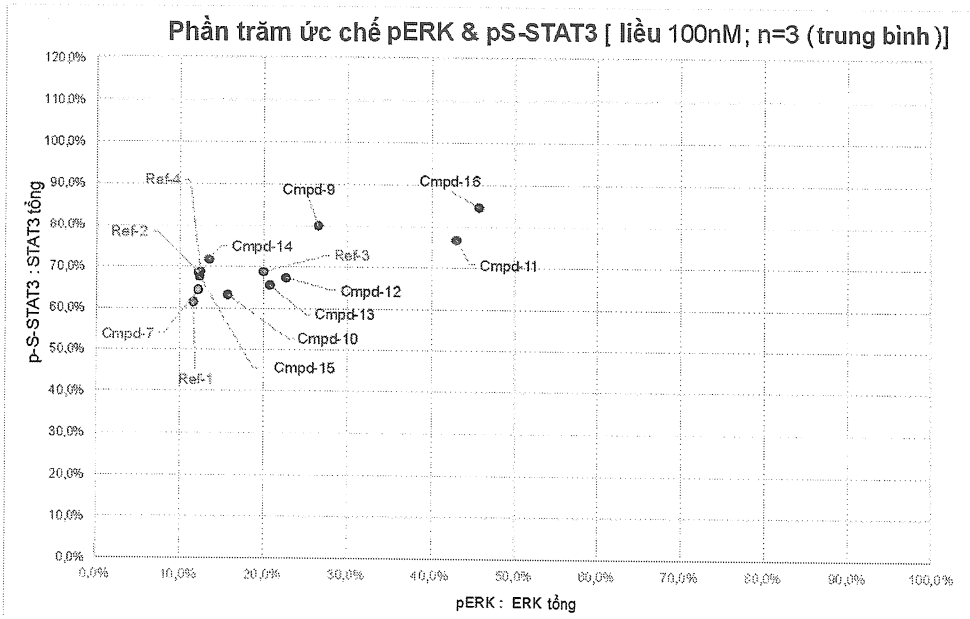

Phần trăm ức chế pERK & pS-STAT3 [liều 100nM; n=3 (trung bình)]
p-S-STAT3 : STAT3 tổng
pERK : ERK tổng
Ref-4
Ref-2
Ref-3
Ref-1
Cmpd-9
Cmpd-16
Cmpd-14
Cmpd-11
Cmpd-12
Cmpd-13
Cmpd-7
Cmpd-10
Cmpd-15

FIG. 1

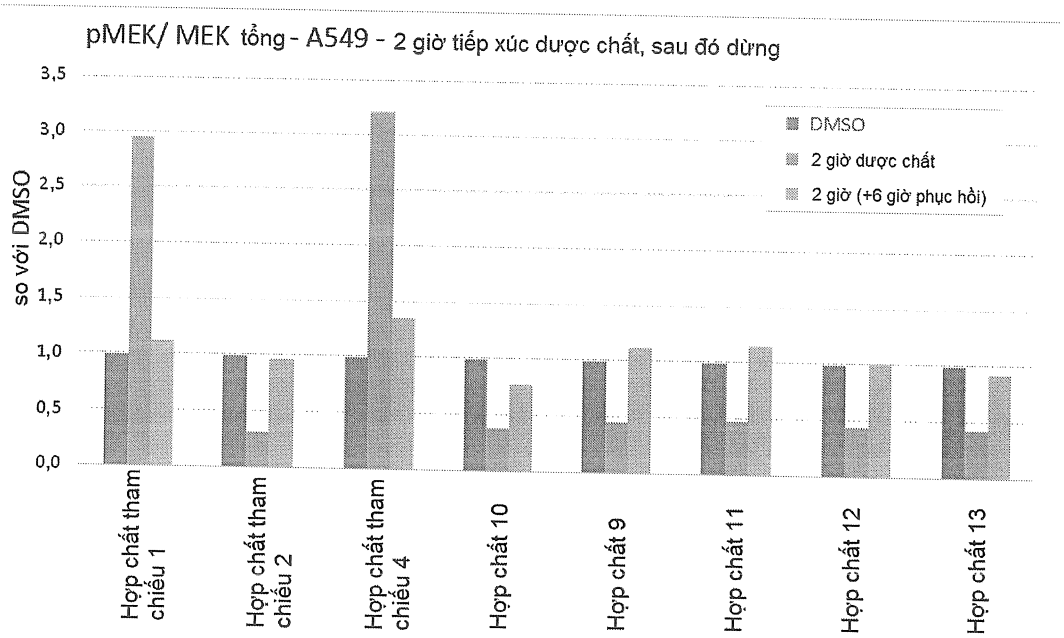

pMEK/ MEK tổng - A549 - 2 giờ tiếp xúc dược chất, sau đó dừng
so với DMSO
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
DMSO
2 giờ dược chất
2 giờ (+6 giờ phục hồi)
Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 2
Hợp chất tham chiếu 4
Hợp chất 10
Hợp chất 9
Hợp chất 11
Hợp chất 12
Hợp chất 13

FIG. 2

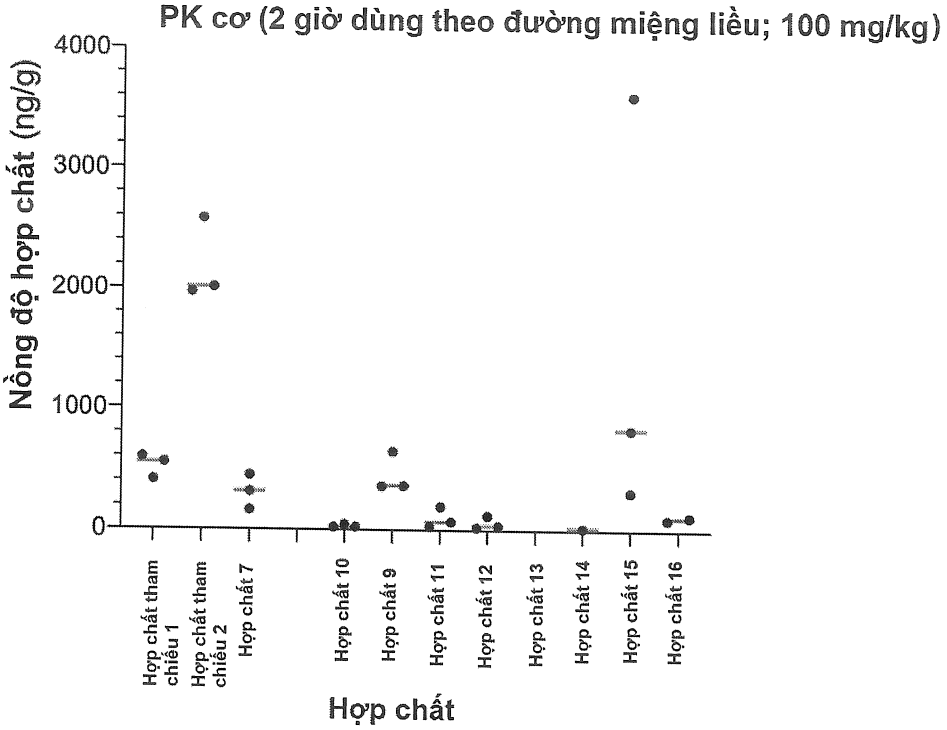

PK cơ (2 giờ dùng theo đường miệng liều; 100 mg/kg)
Nồng độ hợp chất (ng/g)
4000
3000
2000
1000
0
Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 2
Hợp chất 7
Hợp chất 10
Hợp chất 9
Hợp chất 11
Hợp chất 12
Hợp chất 13
Hợp chất 14
Hợp chất 15
Hợp chất 16
Hợp chất

FIG. 3

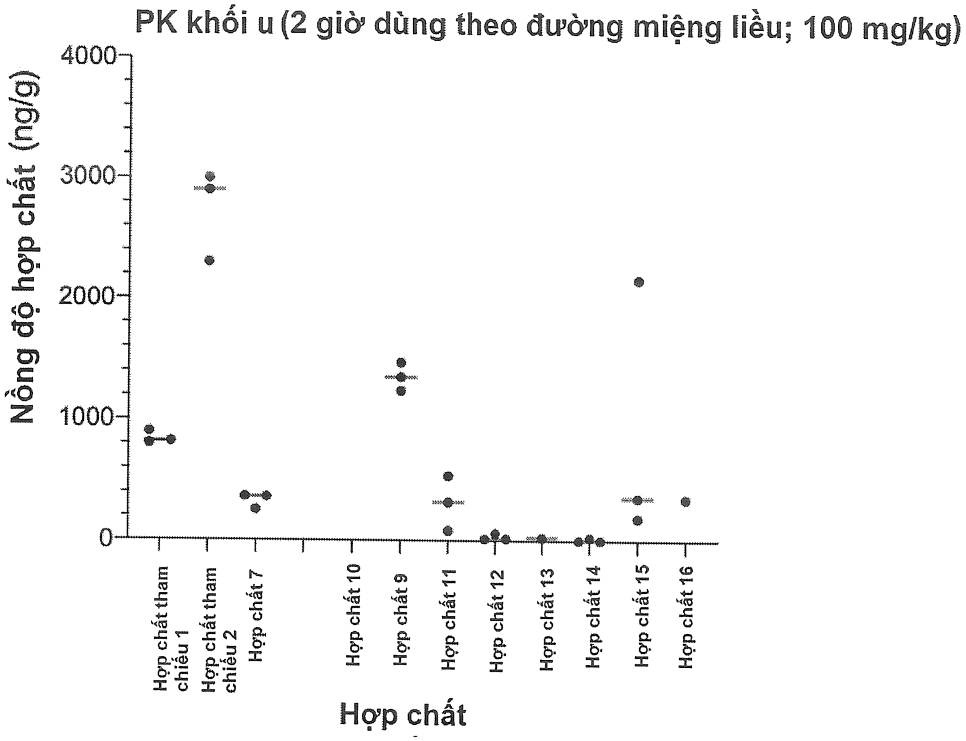

PK khối u (2 giờ dùng theo đường miệng liều; 100 mg/kg)
Nồng độ hợp chất (ng/g)
4000
3000
2000
1000
0
Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 2
Hợp chất 7
Hợp chất 10
Hợp chất 9
Hợp chất 11
Hợp chất 12
Hợp chất 13
Hợp chất 14
Hợp chất 15
Hợp chất 16
Hợp chất

FIG. 4

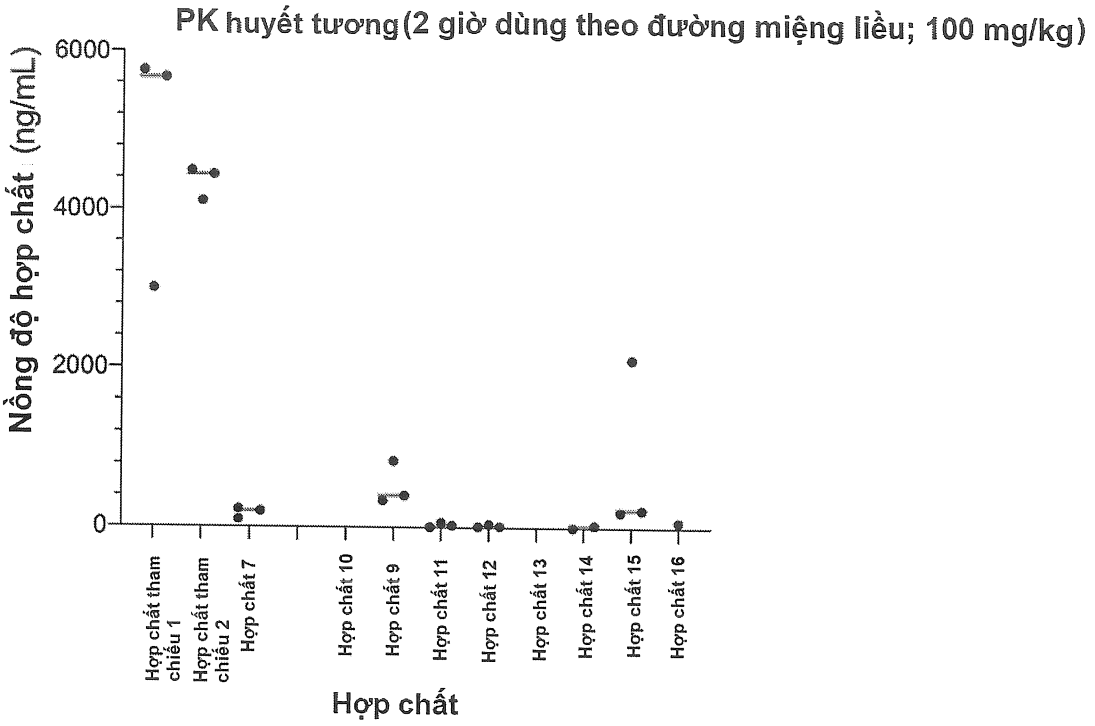

PK huyết tương (2 giờ dùng theo đường miệng liều; 100 mg/kg)
Nồng độ hợp chất (ng/mL)
6000
4000
2000
0
Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 2
Hợp chất 7
Hợp chất 10
Hợp chất 9
Hợp chất 11
Hợp chất 12
Hợp chất 13
Hợp chất 14
Hợp chất 15
Hợp chất 16
Hợp chất

FIG. 5

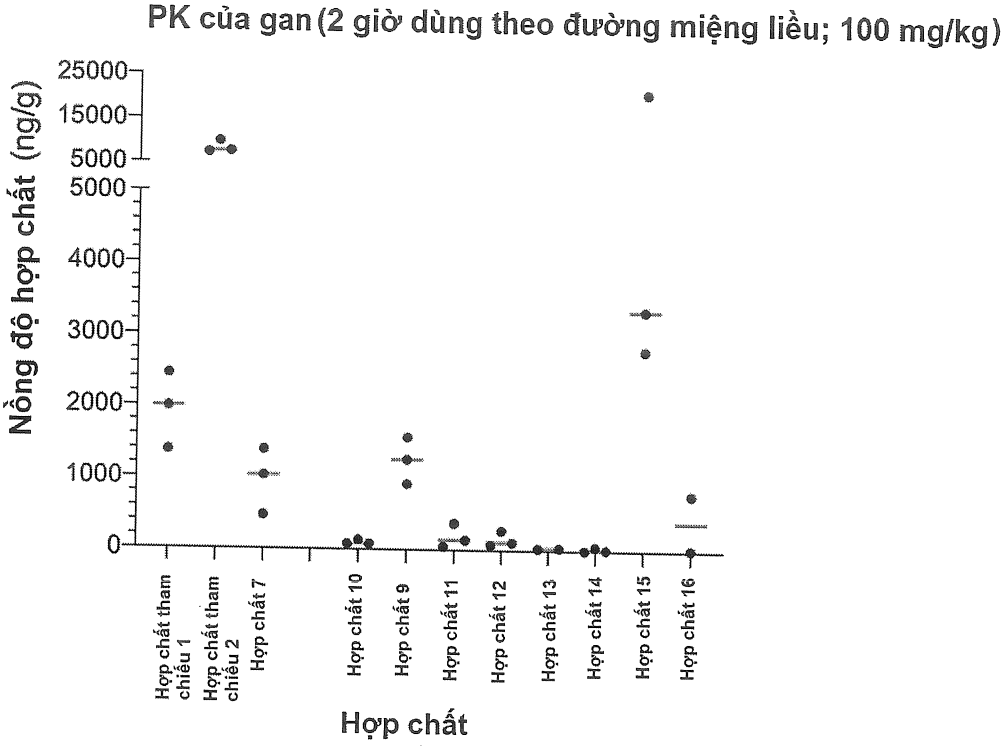

PK của gan (2 giờ dùng theo đường miệng liều; 100 mg/kg)
Nồng độ hợp chất (ng/g)
25000
15000
5000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 2
Hợp chất 7
Hợp chất 10
Hợp chất 9
Hợp chất 11
Hợp chất 12
Hợp chất 13
Hợp chất 14
Hợp chất 15
Hợp chất 16
Hợp chất

FIG. 6

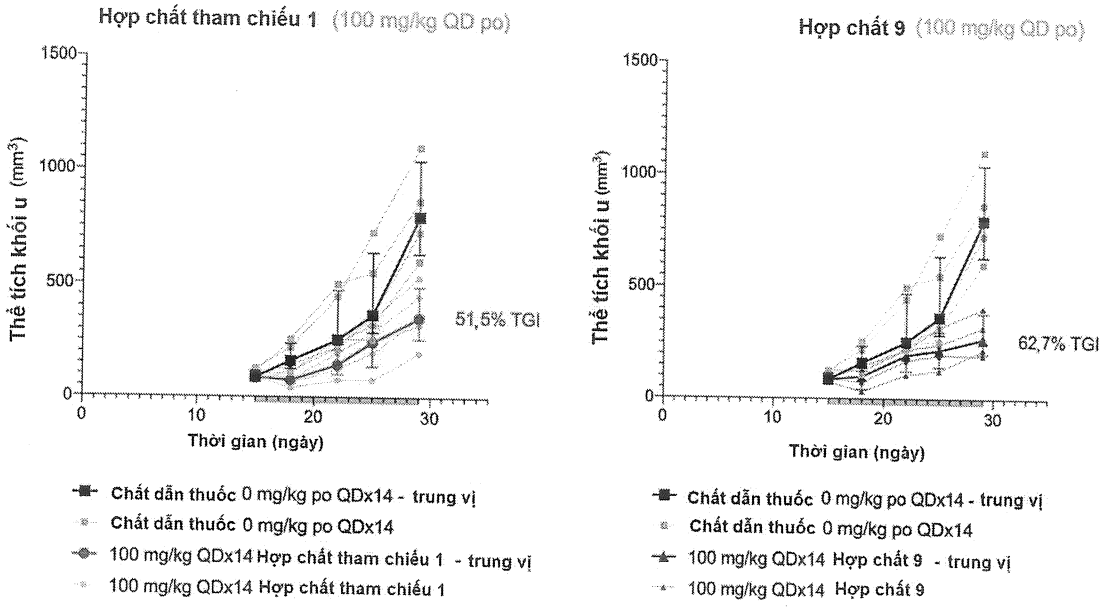

Hợp chất tham chiếu 1 (100 mg/kg QD po)
Thể tích khối u (mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
51,5% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg QDx14 Hợp chất tham chiếu 1 - trung vị
100 mg/kg QDx14 Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất 9 (100 mg/kg QD po)
Thể tích khối u (mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
62,7% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg QDx14 Hợp chất 9 - trung vị
100 mg/kg QDx14 Hợp chất 9

FIG. 7A

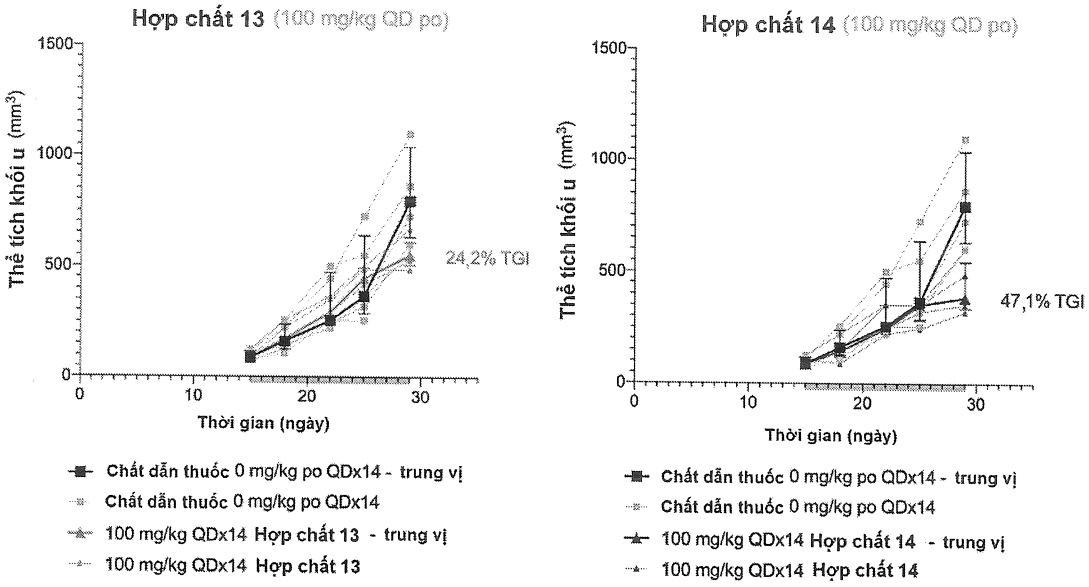

Hợp chất 13 (100 mg/kg QD po)
Thể tích khối u (mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
24,2% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg QDx14 Hợp chất 13 - trung vị
100 mg/kg QDx14 Hợp chất 13
Hợp chất 14 (100 mg/kg QD po)
Thể tích khối u (mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
47,1% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg QDx14 Hợp chất 14 - trung vị
100 mg/kg QDx14 Hợp chất 14

FIG. 7B

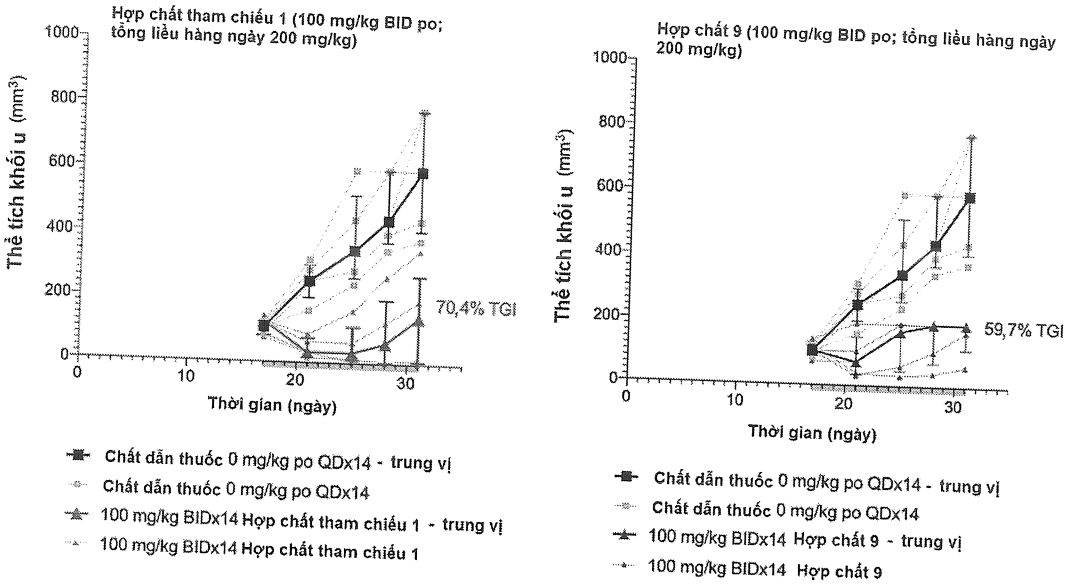

Hợp chất tham chiếu 1 (100 mg/kg BID po; tổng liều hàng ngày 200 mg/kg)
Thể tích khối u (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
70,4% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất tham chiếu 1 - trung vị
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất 9 (100 mg/kg BID po; tổng liều hàng ngày 200 mg/kg)
Thể tích khối u (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
59,7% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất 9 - trung vị
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất 9

FIG. 8A

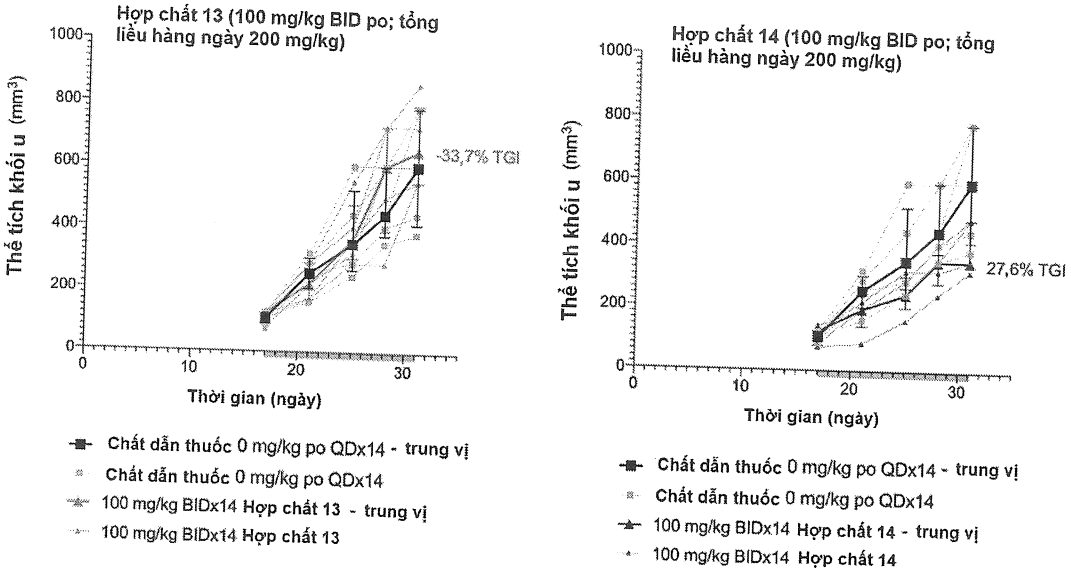

Hợp chất 13 (100 mg/kg BID po; tổng liều hàng ngày 200 mg/kg)
Thể tích khối u (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
-33,7% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất 13 - trung vị
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất 13
Hợp chất 14 (100 mg/kg BID po; tổng liều hàng ngày 200 mg/kg)
Thể tích khối u (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
Thời gian (ngày)
27,6% TGI
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14 - trung vị
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg po QDx14
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất 14 - trung vị
100 mg/kg BIDx14 Hợp chất 14

FIG. 8B

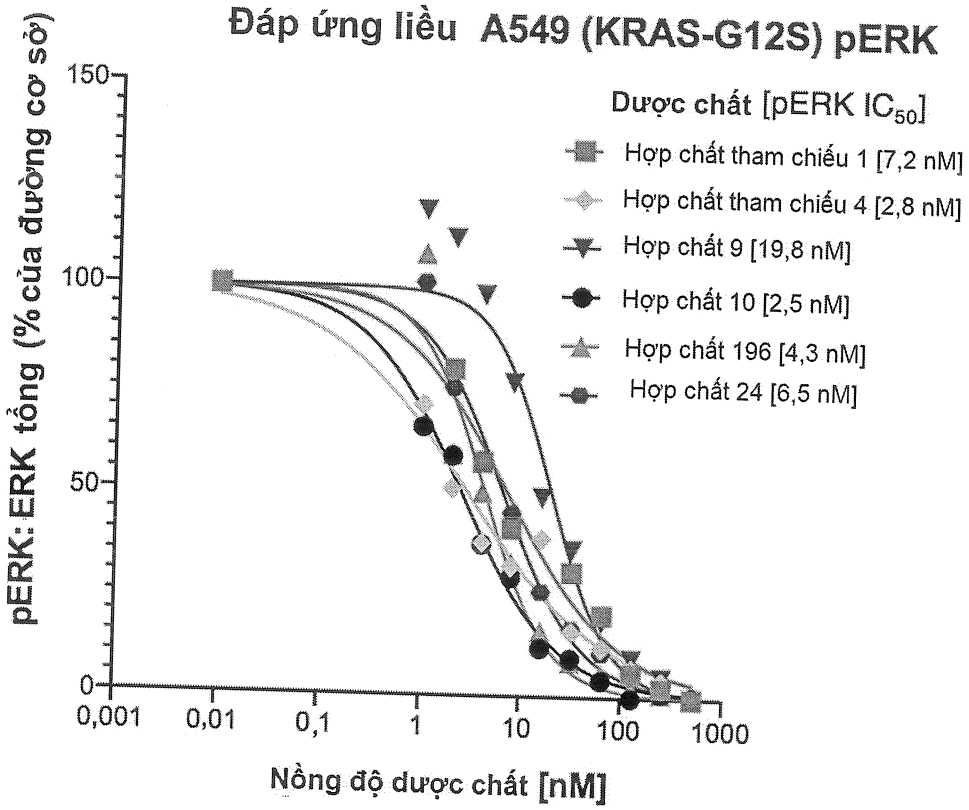

Đáp ứng liều A549 (KRAS-G12S) pERK
Dược chất [pERK IC50]
Hợp chất tham chiếu 1 [7,2 nM]
Hợp chất tham chiếu 4 [2,8 nM]
Hợp chất 9 [19,8 nM]
Hợp chất 10 [2,5 nM]
Hợp chất 196 [4,3 nM]
Hợp chất 24 [6,5 nM]
pERK:ERK tổng (% của đường cơ sở)
150
100
50
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ dược chất [nM]

FIG. 9

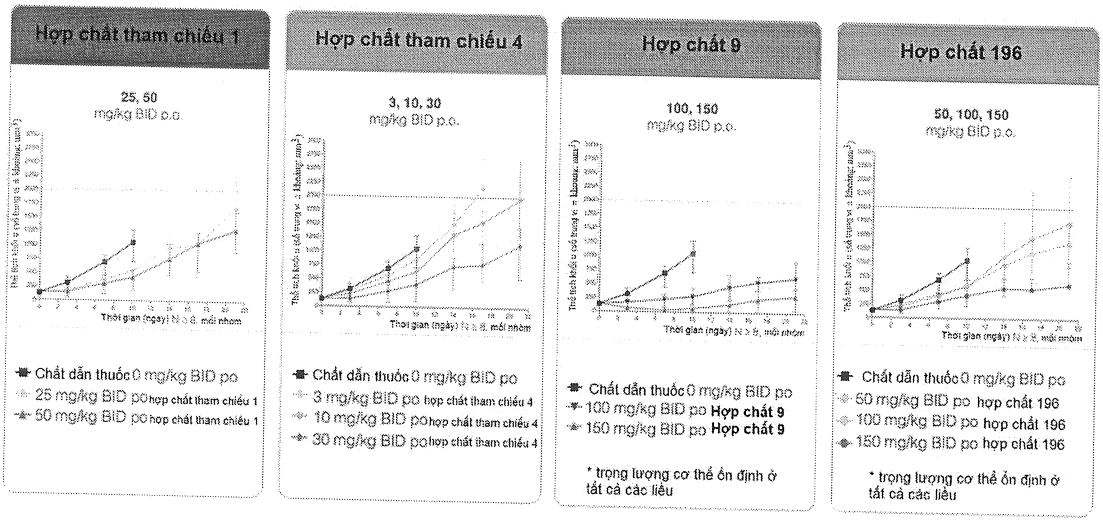

Hợp chất tham chiếu 1
25, 50
mg/kg BID p.o.
Thời gian (ngày) N = 8, mỗi nhóm
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg BID po
25 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 1
50 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 4
3, 10, 30
mg/kg BID p.o.
Thời gian (ngày) N = 8, mỗi nhóm
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg BID po
3 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 4
10 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 4
30 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 4
Hợp chất 9
100, 150
mg/kg BID p.o.
Thời gian (ngày) N = 8, mỗi nhóm
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg BID po
100 mg/kg BID po Hợp chất 9
150 mg/kg BID po Hợp chất 9
* trọng lượng cơ thể ổn định ở tất cả các liều
Hợp chất 196
50, 100, 150
mg/kg BID p.o.
Thời gian (ngày) N = 8, mỗi nhóm
Chất dẫn thuốc 0 mg/kg BID po
50 mg/kg BID po hợp chất 196
100 mg/kg BID po hợp chất 196
150 mg/kg BID po hợp chất 196
* trọng lượng cơ thể ổn định ở tất cả các liều

FIG. 10

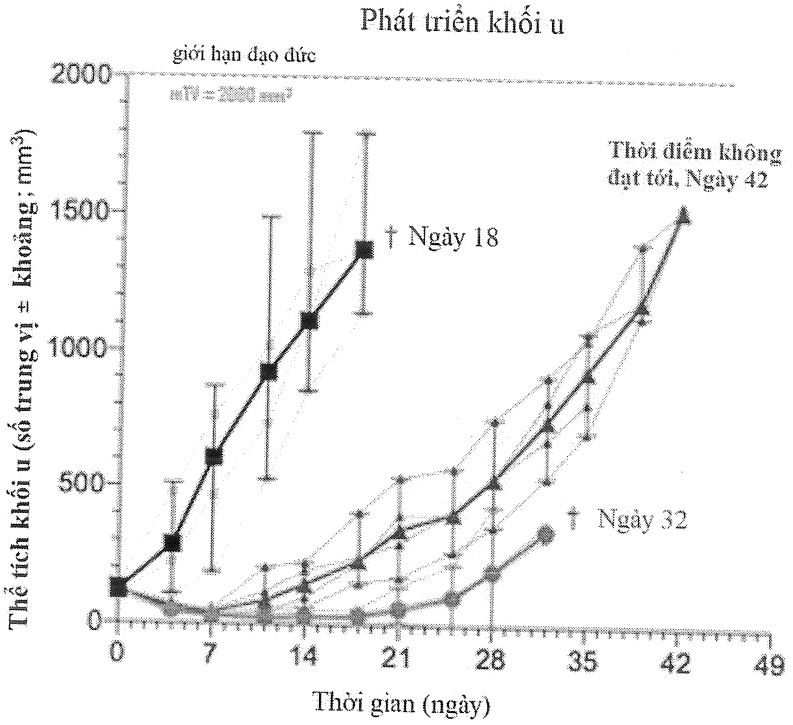

Phát triển khối u
giới hạn đạo đức
Thể tích khối u (số trung vị ± khoảng; mm3)
2000
1500
1000
500
0
Thời điểm không đạt tới, Ngày 42
† Ngày 18
† Ngày 32
0
7
14
21
28
35
42
49
Thời gian (ngày)

FIG. 11A

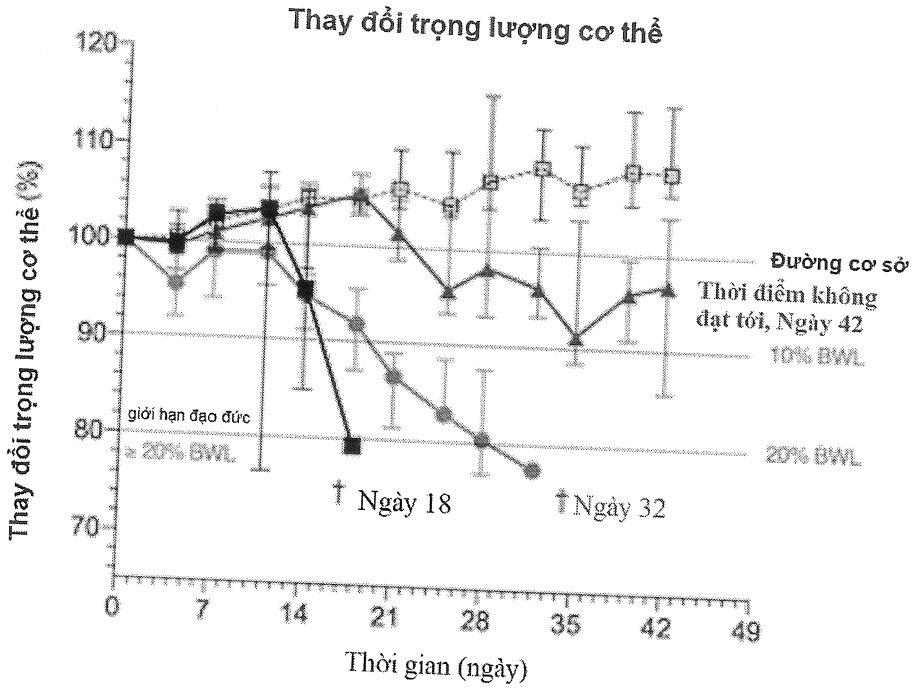

Thay đổi trọng lượng cơ thể
Thay đổi trọng lượng cơ thể (%)
120
110
100
90
80
70
0
7
14
21
28
35
42
49
Thời gian (ngày)
Đường cơ sở
Thời điểm không đạt tới, Ngày 42
10% BWL
20% BWL
giới hạn đạo đức
≥ 20% BWL
† Ngày 18
† Ngày 32

FIG. 11B

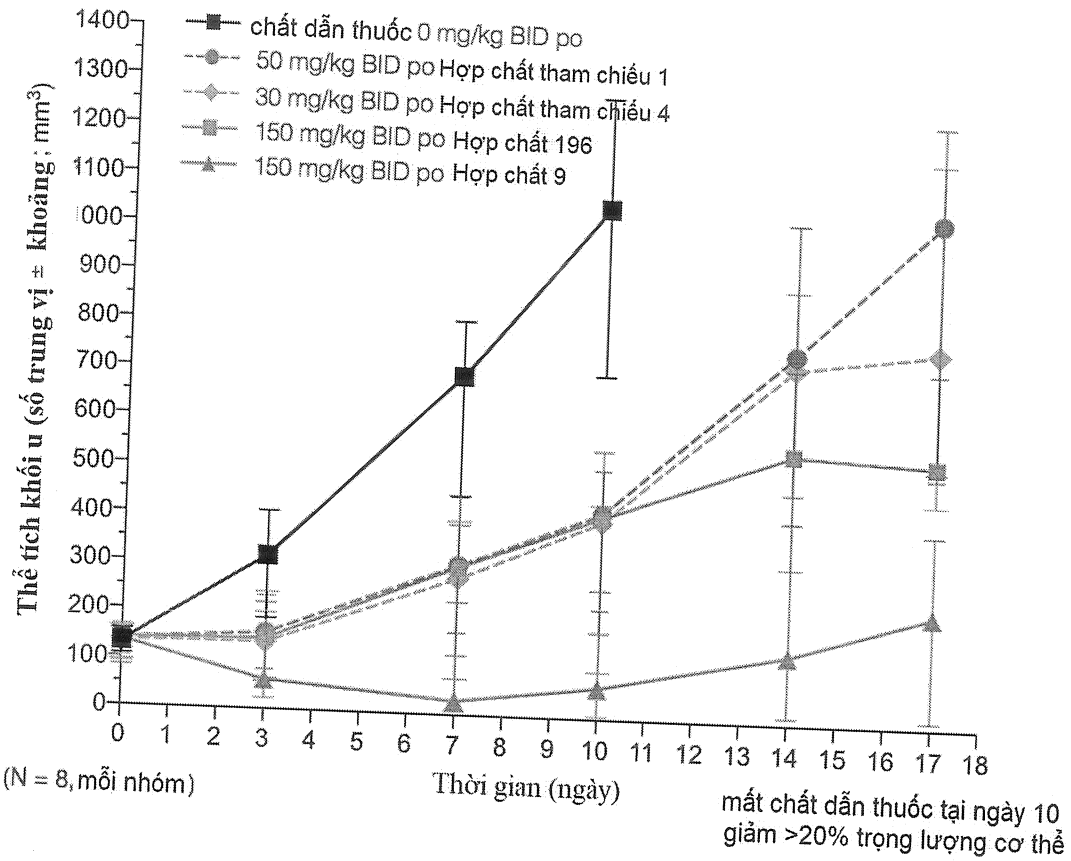

chất dẫn thuốc 0 mg/kg BID po
50 mg/kg BID po Hợp chất tham chiếu 1
30 mg/kg BID po Hợp chất tham chiếu 4
150 mg/kg BID po Hợp chất 196
150 mg/kg BID po Hợp chất 9
Thể tích khối u (số trung vị ± khoảng; mm3)
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
(N = 8, mỗi nhóm)
Thời gian (ngày)
mất chất dẫn thuốc tại ngày 10
giảm >20% trọng lượng cơ thể

FIG. 12

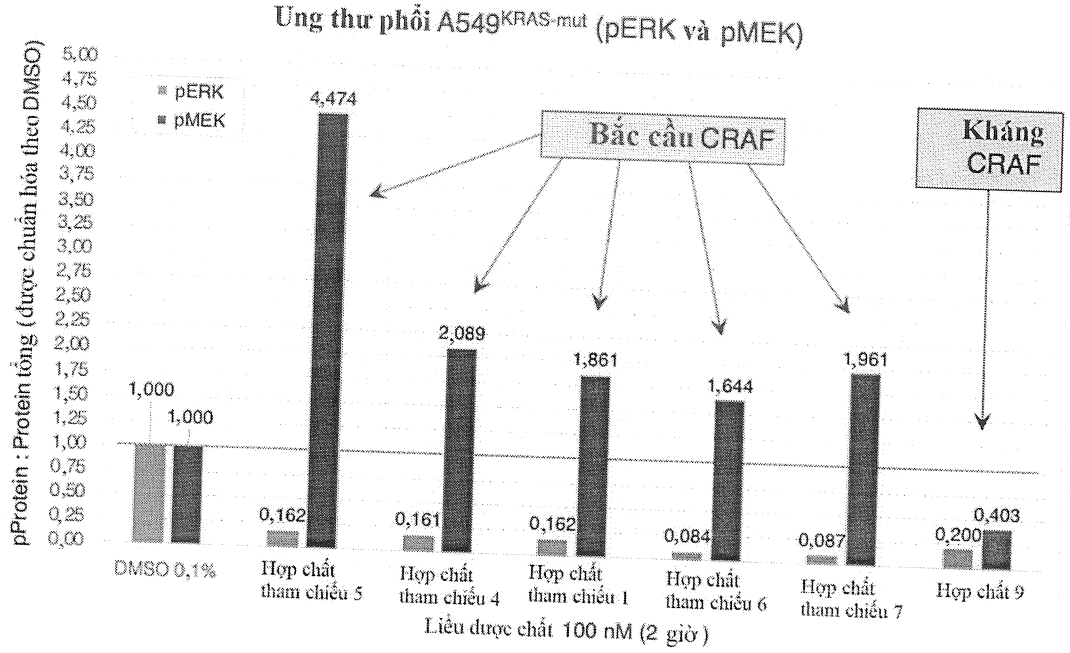

Ung thư phổi A549KRAS-mut (pERK và pMEK)
pProtein : Protein tổng (được chuẩn hóa theo DMSO)
5,00
4,75
4,50
4,25
4,00
3,75
3,50
3,25
3,00
2,75
2,50
2,25
2,00
1,75
1,50
1,25
1,00
0,75
0,50
0,25
0,00
pERK
pMEK
Bắc cầu CRAF
Kháng CRAF
1,000
1,000
0,162
4,474
0,161
2,089
0,162
1,861
0,084
1,644
0,087
1,961
0,200
0,403
DMSO 0,1%
Hợp chất tham chiếu 5
Hợp chất tham chiếu 4
Hợp chất tham chiếu 1
Hợp chất tham chiếu 6
Hợp chất tham chiếu 7
Hợp chất 9
Liều dược chất 100 nM (2 giờ)

FIG. 13

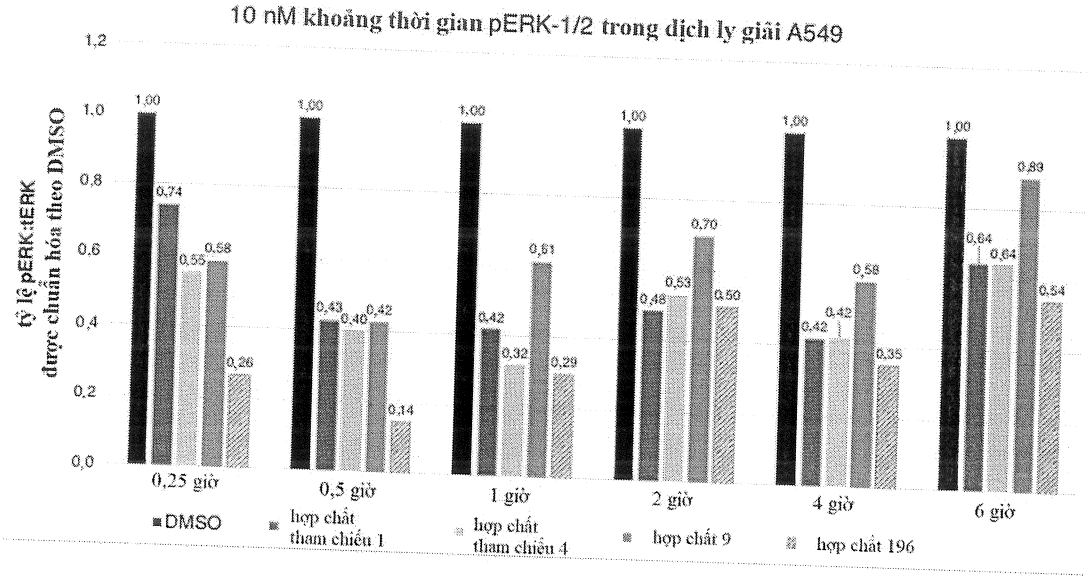


FIG. 14A

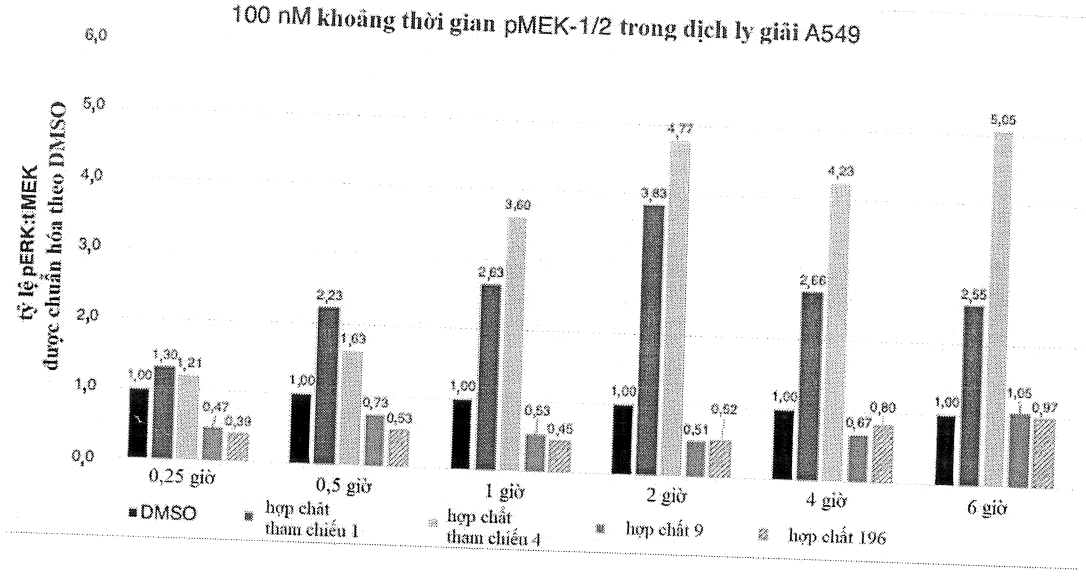


FIG. 14B

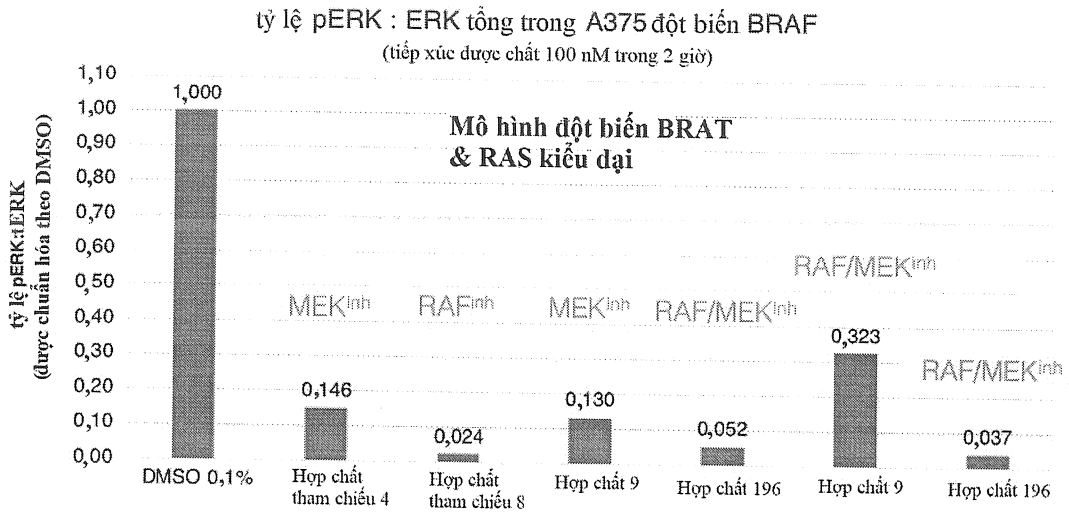

tỷ lệ pERK : ERK tổng trong A375 đột biến BRAF
(tiếp xúc dược chất 100 nM trong 2 giờ)
tỷ lệ pERK:tERK
(được chuẩn hóa theo DMSO)
1,10
1,00
0,90
0,80
0,70
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0,00
Mô hình đột biến BRAT
& RAS kiểu dại
1,000
0,146
0,024
0,130
0,052
0,323
0,037
MEKinh
RAFinh
MEKinh
RAF/MEKinh
RAF/MEKinh
RAF/MEKinh
DMSO 0,1%
Hợp chất tham chiếu 4
Hợp chất tham chiếu 8
Hợp chất 9
Hợp chất 196
Hợp chất 9
Hợp chất 196

FIG. 15A

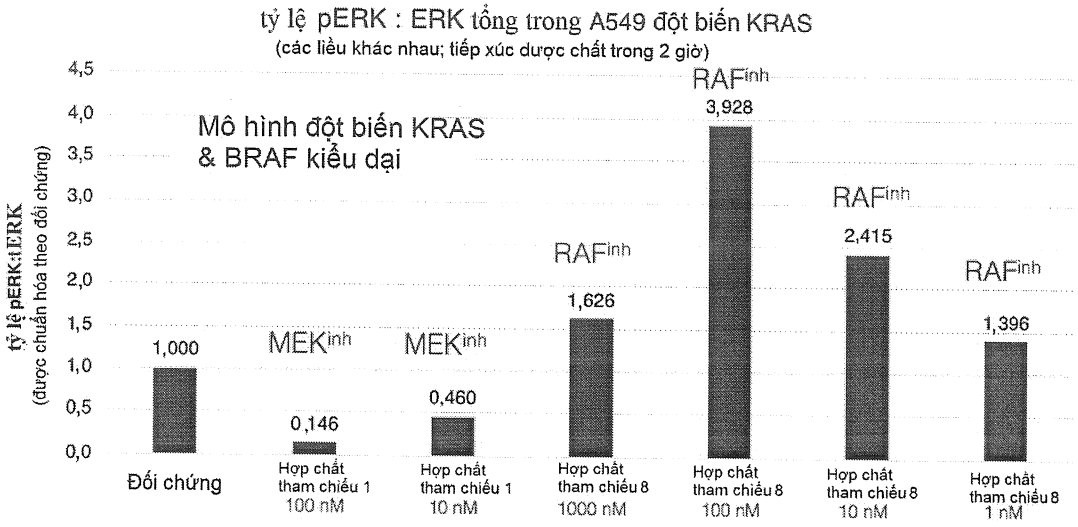

tỷ lệ pERK : ERK tổng trong A549 đột biến KRAS
(các liều khác nhau; tiếp xúc dược chất trong 2 giờ)
Mô hình đột biến KRAS
& BRAF kiểu dại
tỷ lệ pERK:tERK
(được chuẩn hóa theo đối chứng)
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1,000
Đối chứng
MEKinh
0,146
Hợp chất tham chiếu 1 100 nM
MEKinh
0,460
Hợp chất tham chiếu 1 10 nM
RAFinh
1,626
Hợp chất tham chiếu 8 1000 nM
RAFinh
3,928
Hợp chất tham chiếu 8 100 nM
RAFinh
2,415
Hợp chất tham chiếu 8 10 nM
RAFinh
1,396
Hợp chất tham chiếu 8 1 nM

FIG. 15B

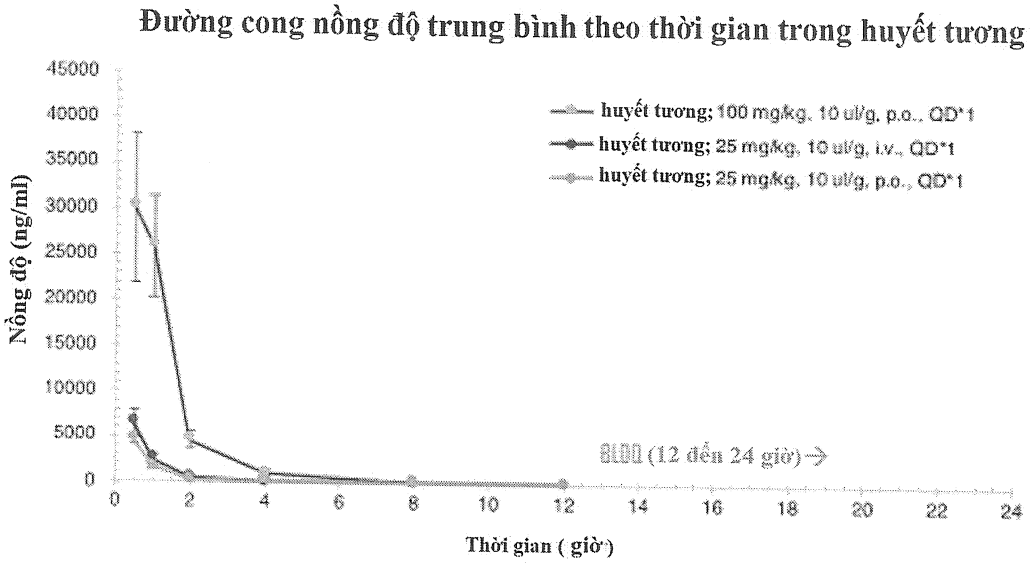

Đường cong nồng độ trung bình theo thời gian trong huyết tương
huyết tương; 100 mg/kg, 10 ul/g, p.o., QD*1
huyết tương; 25 mg/kg, 10 ul/g, i.v., QD*1
huyết tương; 25 mg/kg, 10 ul/g, p.o., QD*1
Nồng độ (ng/ml)
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
BLQ (12 đến 24 giờ)
Thời gian (giờ)

FIG. 16

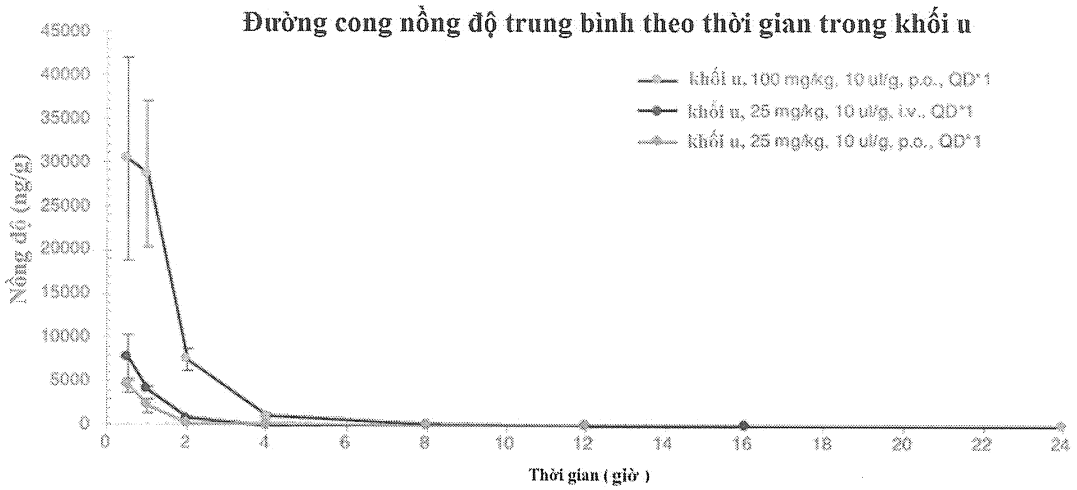

Đường cong nồng độ trung bình theo thời gian trong khối u
khối u, 100 mg/kg, 10 ul/g, p.o., QD*1
khối u, 25 mg/kg, 10 ul/g, i.v., QD*1
khối u, 25 mg/kg, 10 ul/g, p.o., QD*1
Nồng độ (ng/g)
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Thời gian (giờ)

FIG. 17

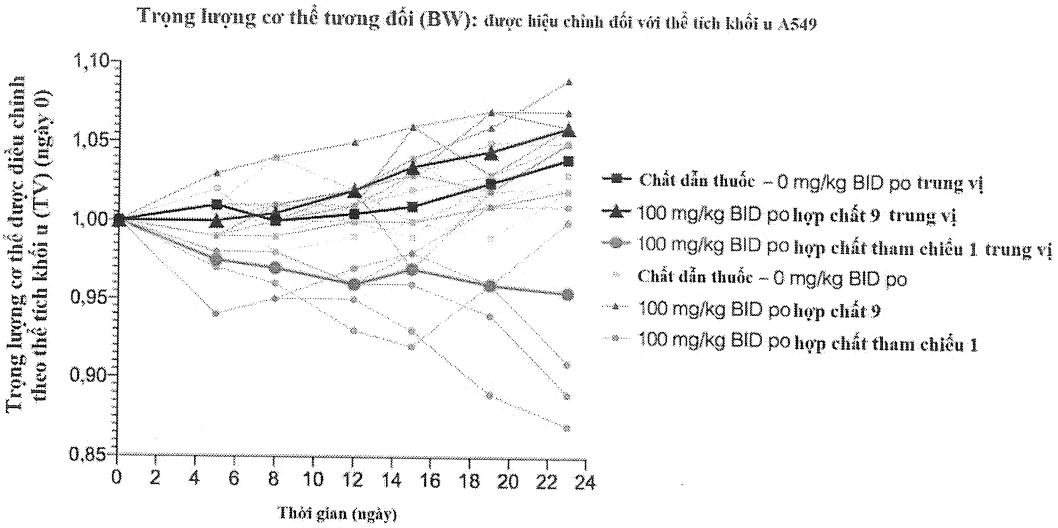

Trọng lượng cơ thể tương đối (BW): được hiệu chỉnh đối với thể tích khối u A549
Trọng lượng cơ thể được điều chỉnh theo thể tích khối u (TV) (ngày 0)
1,10
1,05
1,00
0,95
0,90
0,85
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Thời gian (ngày)
Chất dẫn thuốc – 0 mg/kg BID po trung vị
100 mg/kg BID po hợp chất 9 trung vị
100 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 1 trung vị
Chất dẫn thuốc – 0 mg/kg BID po
100 mg/kg BID po hợp chất 9
100 mg/kg BID po hợp chất tham chiếu 1

FIG. 18