



(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) 
1-0023157

(51)⁷ **A01N 43/42, 43/40, A61K 31/44, A01N 43/38, A61K 31/18, C07D 471/04** (13) **B**

(21)	1-2012-03898	(22)	25.05.2011		
(86)	PCT/US2011/037849	25.05.2011	(87)	WO2011/150016A1	01.12.2011
(30)	61/348,422	26.05.2010	US		
(45)	25.02.2020	383	(43)	27.05.2013	302
(73)	ABBVIE INC. (US) 1 North Waukegan Road North Chicago, IL 60064, United States of America				
(72)	TAO, Zhi-Fu (CN), WANG, Xilu (US), SOUERS, Andrew, J. (US), CATRON, Nathaniel D. (US), SULLIVAN, Gerard. (US)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ, BỆNH MIỄN DỊCH VÀ BỆNH TỰ MIỄN**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình và dược phẩm chứa hợp chất này dùng để điều trị bệnh được biểu hiện bởi protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tan trong nước có tác dụng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình và được phẩm chứa hợp chất này, và các hợp chất như vậy để điều trị bệnh, trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình có liên quan đến một số bệnh. Do đó, trong lĩnh vực điều trị vẫn cần đến các hợp chất có tác dụng ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Sự biểu hiện quá mức của protein Bcl-2 liên quan đến hiện tượng kháng với hóa trị liệu, kết quả lâm sàng, tiến triển của bệnh, chẩn đoán toàn bộ hoặc sự phối hợp của chúng trong bệnh ung thư và các rối loạn của hệ miễn dịch.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, và các bệnh tương tự được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2004/36770 với số công bố WO 2005/049593, và đơn quốc tế số PCT/2004/037911 với số công bố WO 2005/049594.

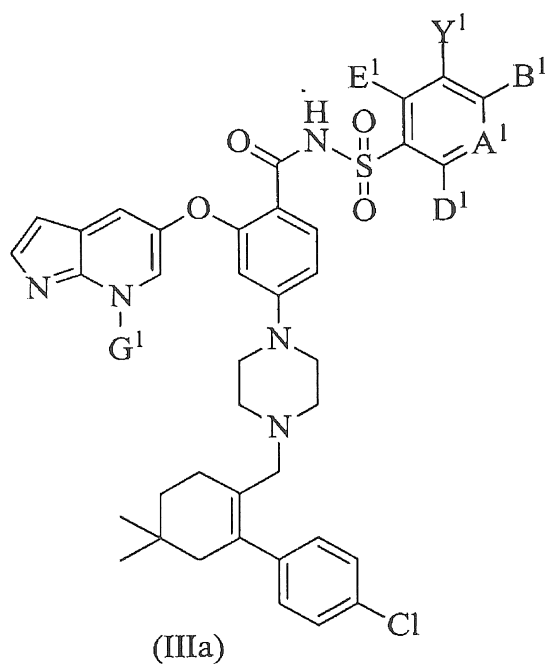
Sự liên quan của protein Bcl-2 trong các bệnh tự miễn và bệnh miễn dịch được mô tả trong các tài liệu Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; và New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được mô tả trong US60/988,479. Sự liên quan của protein Bcl-2 trong thải ghép tủy xương được bộc lộ trong US11/941,196.

Độ tan ảnh hưởng đến sự hấp thu dược chất được sử dụng qua đường uống. Dược chất có độ tan kém liên quan đến độ sinh khả dụng thấp và thay đổi, khả năng bị ảnh hưởng bởi thức ăn cao hơn và không có khả năng phân phối liều cao trong các nghiên cứu độc tính, và khó khăn trong việc phát triển các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa. Do đó, việc gia tăng độ tan của hợp chất có thể làm giảm thiểu các nguy cơ liên quan đến độ tan thấp và, hơn nữa, tạo ra lợi thế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Phạm vi của sáng chế và các phương án khác nhau theo sáng chế được xác định trong yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm chất ức chế một hoặc nhiều hơn một protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình, đó là hợp chất có công thức (IIIa):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

A^1 là $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 , trong đó R^1 là C_1 - C_{10} alkyl được thế bằng R^{10} ;

D^1 là H;

E^1 là H;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là alkyl được thế bằng $OP(O)(OH)(OH)$;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl có một hoặc hai gốc CH_2 không được thế hoặc được thế bằng O;

trong đó gốc R^{10} là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br, và I; và

R^{50} là C_1 - C_{10} alkyl.

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

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

{5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat; và

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, trong đó được phẩm này chứa tá dược và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Sáng chế còn mô tả ở đây hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư

tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Sáng chế còn mô tả ở đây hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách ở bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên với lượng có tác dụng điều trị bệnh và một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phạm vi của sáng chế là như được xác định trên đây và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Bản mô tả cũng mô tả các đối tượng khác không thuộc phạm vi của sáng chế.

Các gốc biến thiên ở đây được biểu diễn bởi các ký hiệu nhận dạng (chữ viết hoa với chỉ số trên dạng chữ số và/hoặc dạng chữ cái) và có thể được cụ thể hóa đặc biệt.

Điều này được hiểu là hóa trị chính xác được giữ nguyên đối với tất cả các gốc và tổ hợp của chúng, rằng các gốc hóa trị 1 có nhiều hơn một nguyên tử được vẽ từ trái

sang phải và được gắn qua đầu mút trái của chúng, và rằng gốc hóa trị 2 cũng được vẽ từ trái sang phải.

Điều này cũng được hiểu là một phương án cụ thể của gốc biến thiên có thể là giống hoặc khác một phương án cụ thể khác có cùng ký hiệu nhận dạng.

Thuật ngữ “alkenyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ “ C_x-C_y alkenyl” nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “ C_3-C_6 alkenyl” nghĩa là nhóm alkenyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, buta-2,3-dienyl, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl và 3-dexenyl.

Thuật ngữ “alkenylen” nghĩa là nhóm hóa trị 2 được tạo ra từ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ “ C_x-C_y alkenylen” nghĩa là nhóm hóa trị 2 được tạo ra từ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-CH=CH-$ và $-CH_2CH=CH-$.

Thuật ngữ “alkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “ C_x-C_y alkyl” nghĩa là hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ “ C_1-C_6 alkyl” nghĩa là hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl và n-dexyl.

Thuật ngữ “alkylen” nghĩa là nhóm hóa trị 2 được tạo ra từ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “ C_x-C_y alkylen” nghĩa là nhóm hóa trị 2 được tạo ra từ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ

“C₂-C₆ alkylen” nghĩa là hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- và -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Thuật ngữ “alkynyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Thuật ngữ “C_x-C_y alkynyl” nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ “C₃-C₆ alkynyl” nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ đại diện về alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl và 1-butynyl.

Thuật ngữ “alkynylen”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là gốc hóa trị 2 được tạo ra từ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là phenyl.

Thuật ngữ “gốc vòng”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là benzen, phenyl, phenylen, xycloalkan, xycloalkyl, xycloalkylen, xycloalken, xycloalkenyl, xycloalkenylen, xycloalkyn, xycloalkynyl, xycloalkynylen, heteroaren, heteroaryl, heteroxycloalkan, heteroxycloalkyl, heteroxycloalken, heteroxycloalkenyl và spiroalkyl.

Thuật ngữ “xycloalkylen” hoặc “xycloalkyl” hoặc “xycloalkan”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc có cầu. Xycloalkyl một vòng là hệ vòng cacbon chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, không chứa dị nguyên tử và không chứa liên kết đôi. Ví dụ về hệ vòng một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Vòng một vòng có thể chứa 1 hoặc 2 cầu alkylen, mỗi cầu chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, mỗi cầu nối hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Ví dụ đại diện về hệ vòng xycloalkyl có cầu này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3,1,1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2,2,2]octan, bixyclo[3.2.2] nonan, bixyclo[3,3,1]nonan, bixyclo[4,2,1]nonan, trixyclo[3,3,1,0^{3,7}]nonan (octahydro-2,5-metanopentalen hoặc

noradamantan) và trixyclo[3,3,1,1^{3,7}]decan (adamantan). Xycloalkyl một vòng và có cầu có thể được gắn vào gốc phân tử mẹ qua nguyên tử có thể được thế bất kỳ có trong hệ vòng.

Thuật ngữ “xycloalkenylen” hoặc “xycloalkenyl” hoặc “xycloalken”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc có cầu. Xycloalkenyl một vòng có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon và không chứa dị nguyên tử. Hệ vòng có 4 cạnh có một liên kết đôi, hệ vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1 hoặc 2 liên kết đôi, hệ vòng có 7 hoặc 8 cạnh có 1, 2 hoặc 3 liên kết đôi và hệ vòng có 9 hoặc 10 cạnh có 1, 2, 3 hoặc 4 liên kết đôi. Ví dụ đại diện về nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl. Vòng xycloalkenyl một vòng có thể chứa 1 hoặc 2 cầu alkylen, mỗi cầu chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, mỗi cầu nối hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Ví dụ đại diện về nhóm xycloalkenyl có cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[2.2.1]hept-2-en, 4,5,6,7-tetrahydro-3aH-inden, octahydronaphtalenyl và 1,6-dihydro-pentalen. Xycloalkenyl một vòng và có cầu có thể được gắn vào gốc phân tử mẹ qua nguyên tử có thể được thế bất kỳ có trong hệ vòng.

Thuật ngữ “xycloalkyn” hoặc “xycloalkynyl” hoặc “xycloalkynylen”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc có cầu. Xycloalkynyl một vòng có 8 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn, không chứa dị nguyên tử và một hoặc nhiều liên kết ba. Vòng xycloalkynyl một vòng có thể chứa 1 hoặc 2 cầu alkylen, mỗi cầu chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, mỗi cầu nối hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Xycloalkynyl một vòng và có cầu có thể được gắn vào gốc phân tử mẹ qua nguyên tử có thể được thế bất kỳ có trong hệ vòng.

Thuật ngữ “heteroaren” hoặc “heteroaryl” hoặc “heteroarylen”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có ít nhất 1 nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử độc lập được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Heteroaren trong bản mô tả này được nối qua nguyên tử liền kề bất kỳ trong vòng, với điều kiện hóa trị chính xác được giữ nguyên. Ví dụ đại diện về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furan-2-yl), imidazolyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1H-imidazol-1-yl), isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl (ví dụ pyridin-4-yl, pyridin-2-yl,

pyridin-3-yl), pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thien-2-yl, thien-3-yl), triazolyl và triazinyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalkan” hoặc “heteroxycloalkyl” hoặc “heteroxycloalkylen”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là vòng một vòng hoặc có cầu có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh chứa ít nhất 1 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và không chứa liên kết đôi. Heteroxycloalkan một vòng và có cầu được nối với gốc phân tử mẹ qua nguyên tử cacbon có thể được thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bất kỳ chứa trong vòng. Dị nguyên tử nitơ và lưu huỳnh trong vòng dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo muối bậc bốn. Ví dụ đại diện về nhóm heteroxycloalkan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 8-azabixyclo[3.2.1]octan, 3-azabixyclo[3.2.2]nonan, morpholinyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, oxetanyl, piperazinyl, imidazolidinyl, azetidine, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, dithiolanyl, dithianyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, oxadiazolidinyl, oxazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrothienyl, thiadiazolidinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, trithianyl, và trithianyl.

Thuật ngữ “heteroxycloalken” hoặc “heteroxycloalkenyl” hoặc “heteroxycloalkenylen”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là vòng một vòng hoặc có cầu có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh chứa ít nhất 1 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và một hoặc nhiều liên kết đôi. Heteroxycloalken một vòng và có cầu được nối với gốc phân tử mẹ qua nguyên tử cacbon có thể được thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bất kỳ chứa trong vòng. Dị nguyên tử nitơ và lưu huỳnh trong vòng dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo muối bậc bốn. Ví dụ đại diện về nhóm heteroxycloalken bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4,5,6-tetrahydropyridazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, imidazolinyl, isothiazolinyl, oxadiazolinyl, isoxazolinyl, oxazolinyl, pyranlyl, pyrazolinyl, pyrrolinyl, thiadiazolinyl, thiazolinyl và thiopyranyl.

Thuật ngữ “phenylen”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là gốc hóa trị 2 được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi phenyl.

Thuật ngữ “spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là alkylen, cả hai đầu của nó được gắn với cùng một nguyên tử cacbon và được lấy làm ví dụ bởi C₂-spiroalkyl, C₃-spiroalkyl, C₄-spiroalkyl, C₅-spiroalkyl, C₆-spiroalkyl, C₇-spiroalkyl, C₈-spiroalkyl, C₉-spiroalkyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “spiroheteroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là spiroalkyl có 1 hoặc 2 gốc CH₂ được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Thuật ngữ “spiroheteroalkenyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là spiroalkenyl có 1 hoặc 2 gốc CH₂ được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N và cũng nghĩa là spiroalkenyl có 1 hoặc 2 gốc CH₂ không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH được thay thế bằng N.

Thuật ngữ, “spiroxyclo”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là 2 nhóm thế trên cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng xycloalkan, heteroxycloalkan, xycloalken, hoặc heteroxycloalken.

Thuật ngữ “C₂-C₅-spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là C₂-spiroalkyl, C₃-spiroalkyl, C₄-spiroalkyl và C₅-spiroalkyl.

Thuật ngữ “C₂-spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là et-1,2-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng gốc CH₂.

Thuật ngữ “C₃-spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là prop-1,3-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng gốc CH₂.

Thuật ngữ “C₄-spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là but-1,4-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng gốc CH₂.

Thuật ngữ “C₅-spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là pent-1,5-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng gốc CH₂.

Thuật ngữ “C₆-spiroalkyl”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là hex-1,6-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng gốc CH₂.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ NH”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là tricloetoxycarbonyl, tribromoetoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, para-nitrobenzylcarbonyl, ortho-bromobenzyloxycarbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, para-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 2-furfuryl-oxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxy-carbonyl, isopropoxycarbonyl, phthaloyl, succinyl, alanyl, leuxyl, 1-adamantylloxycarbonyl, 8-quinolylloxycarbonyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, 2-nitrophenylthio, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, N,N-dimethylaminometylen, benzyliden, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-clobenzyliden, 2-hydroxy-1-naphtyl-metylen, 3-hydroxy-4-pyridylmetylen, xyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclohexyliden, 3,3-dimetyl-5-oxycyclohexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl-metyl, trimetylsilyl, trietylsilyl và triphenylsilyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ C(O)OH”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 1,1-dimethylpropyl, n-butyl, tert-butyl, phenyl, naphtyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, para-nitrobenzyl, para-metoxybenzyl, bis(para-metoxyphenyl)metyl, axetylmetyl, benzoylmetyl, para-nitrobenzoylmetyl, para-bromobenzoylmetyl, para-metansulfonylbenzoylmetyl, 2-tetrahydropyranyl 2-tetrahydrofuranyl, 2,2,2-triclo-etyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, axetoxymetyl, propionyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, phthalimidometyl, succinimidometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metoxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, benzyloxymetyl, metylthiometyl, 2-metylthioetyl, phenylthiometyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyl dimetylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, diphenylmetylsilyl và tert-butyl metoxyphenylsilyl.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ OH hoặc SH”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl,

isopropoxycacbonyl, isobutyloxycacbonyl, diphenylmetoxycacbonyl, 2,2,2-tricloetoxycacbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycacbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycacbonyl, 2-(phenylsulfonyl)etoxycacbonyl, 2-(triphenylphosphonio)etoxycacbonyl, 2-furfuryloxycacbonyl, 1-adamantyloxycacbonyl, vinyloxycacbonyl, alyloxycacbonyl, S-benzylthiocacbonyl, 4-etoxy-1-naphtyloxycacbonyl, 8-quinolyloxycacbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, pivaloyl, benzoyl, metyl, tert-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyletyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, benzyl (phenylmetyl), para-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxymetyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2-metoxymetyl, 2,2,2-tricloetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 1-etoxyetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyl dimetylsilyl, tert-butyl diphenylsilyl, diphenylmetyl silyl và tert-butyl metoxyphenylsilyl.

Hợp chất

Chất đồng phân dị hình có thể tồn tại trong các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể chứa liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ theo cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ “E” thể hiện các nhóm thế có trật tự cao hơn trên mặt đối diện của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ và thuật ngữ “Z” thể hiện các nhóm thế có trật tự cao hơn trên mặt tương tự của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ như xác định bởi nguyên tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả cũng có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân “E” và “Z”. Các nhóm thế xung quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được xác định là có cấu hình cis hoặc trans. Hơn nữa, bản mô tả dự tính các chất đồng phân khác nhau và các hỗn hợp của chúng được tạo ra từ việc loại bỏ các nhóm thế xung quanh hệ vòng adamantyl. Hai nhóm thế xung quanh vòng đơn trong hệ vòng adamantan được định rõ là có cấu hình tương đối Z hoặc E. Ví dụ, xem tài liệu C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 và E. L. Eliel, and S.H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng trong cấu hình R hoặc S, trong đó thuật ngữ “R” và “S” là như được xác định bởi IUPAC 1974 Recommendations, Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Hợp chất có nguyên tử cacbon được thể không đối xứng với số lượng cấu hình R và S tương đương là raxemic ở các nguyên tử cacbon này. Các nguyên tử có cấu hình dư so với cấu hình còn lại được quy là cấu hình có mặt với lượng cao hơn, tốt hơn là dư khoảng 85% đến 90%, tốt hơn nữa là dư khoảng 95% đến 99%, và còn tốt hơn nữa là lượng dư lớn hơn khoảng 99%. Do đó, bản mô tả bao gồm hỗn hợp raxemic, chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và hỗn hợp bao gồm chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả chứa gốc NH, C(O)OH, OH hoặc SH có thể gắn tại các gốc này vào gốc tạo tiền dược chất. Gốc tạo tiền dược chất được loại bỏ bởi các quá trình chuyển hóa và giải phóng hợp chất có nhóm hydroxyl, amino hoặc axit carboxylic tự do *in vivo*. Tiền dược chất có thể được sử dụng để điều chỉnh các tính chất dược động học của hợp chất như độ tan và/hoặc tính kỵ nước, độ hấp thu trong vùng dạ dày-ruột, độ sinh khả dụng, tính thấm qua mô và tốc độ thanh thải.

Hợp chất được làm giàu hoặc được đánh dấu đồng vị

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng được đánh dấu hoặc làm giàu bằng chất đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên. Chất đồng vị có thể là chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ hoặc không có hoạt tính phóng xạ. Chất đồng vị của các nguyên tử như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iốt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl và ^{125}I . Các hợp chất chứa các chất đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc khác đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo phương án khác, hợp chất được đánh dấu đồng vị chứa chất đồng vị đơtori (^2H), triti (^3H) hoặc ^{14}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp chung đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể thuận tiện được điều chế bằng cách thực hiện các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và sơ đồ nêu ở đây bằng cách dùng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có thay

cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể được xử lý bằng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị để trao đổi nguyên tử bình thường với chất đồng vị của nó, ví dụ, đotori thay cho hydro có thể được thay đổi bằng tác động của axit đotoric như D_2SO_4/D_2O . Ngoài ra, các phương pháp và hợp chất trung gian có liên quan được nêu, ví dụ, trong tài liệu Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471.

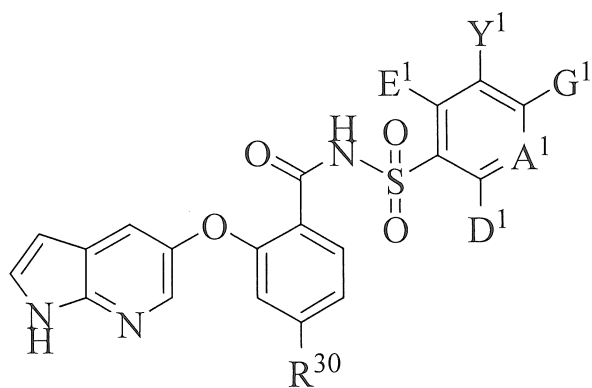
Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được sử dụng làm chuẩn để xác định hiệu lực của chất ức chế Bcl-2 trong thử nghiệm gắn kết. Hợp chất chứa chất đồng vị có thể được sử dụng trong nghiên cứu dược phẩm để nghiên cứu tốc độ chuyển hóa *in vivo* của hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế tác dụng và con đường chuyển hóa của hợp chất gốc không được đánh dấu đồng vị (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu chuyển hóa này là quan trọng trong việc tạo ra các thuốc điều trị an toàn và hữu hiệu, hoặc do hợp chất có hoạt tính *in vivo* được sử dụng cho bệnh nhân hoặc do các chất chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất gốc thể hiện là độc hoặc gây ung thư (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Ngoài ra, thuốc chứa chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như các thuốc được đotori hóa được gọi là “thuốc nặng” có thể được sử dụng để điều trị bệnh và tình trạng bệnh liên quan tới hoạt tính Bcl-2. Việc làm tăng lượng chất đồng vị có mặt trong hợp chất trên lượng có mặt trong tự nhiên của nó được gọi là làm giàu. Ví dụ về lượng làm giàu bao gồm khoảng từ 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, đến khoảng 100% mol. Việc thay thế lên đến khoảng 15% nguyên tử bình thường bằng chất đồng vị nặng có hiệu lực và được duy trì trong khoảng thời gian từ vài ngày đến vài tuần ở động vật có

vú, kể cả loài gặm nhấm và chó, với tác dụng phụ tối thiểu quan sát được (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Việc thay thế cấp tính với lượng cao từ 15% đến 23% chất dịch ở người bằng đotori được phát hiện là không gây độc (Blagojevic N et al. in “Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy”, Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp,125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

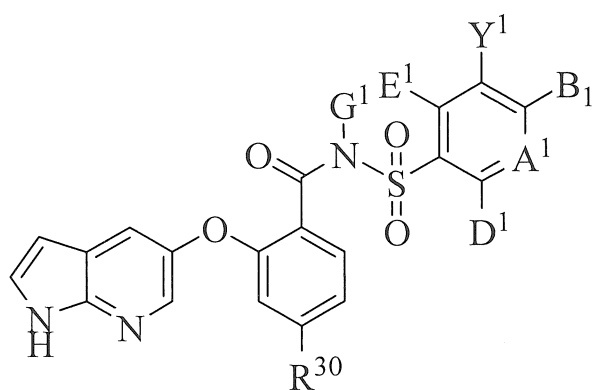
Việc đánh dấu bằng đồng vị bền trong dược chất có thể làm thay đổi các tính chất lý-hóa của nó như pKa và độ hòa tan trong mỡ. Các tác động và thay đổi này có thể ảnh hưởng tới đáp ứng dược động học của phân tử dược chất khi việc thay thế chất đồng vị ảnh hưởng đến vùng liên quan đến tương tác phối tử-thụ thể. Trong lúc một vài tính chất vật lý của phân tử được đánh dấu đồng vị bền khác với các tính chất vật lý của phân tử không được đánh dấu, các tính chất hóa học và sinh học là tương tự, với một ngoại lệ quan trọng: do khối lượng của chất đồng vị nặng gia tăng, liên kết bất kỳ liên quan đến chất đồng vị nặng và nguyên tử khác sẽ mạnh hơn cùng liên kết đó giữa chất đồng vị nhẹ và nguyên tử đó. Do đó, việc đưa chất đồng vị vào vị trí chuyển hóa hoặc sự biến đổi enzym sẽ làm chậm lại các phản ứng mà có khả năng làm thay đổi profil dược động học hoặc hiệu lực so với hợp chất không được đánh dấu đồng vị.

Phạm vi của sáng chế là như được xác định trên đây và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo. Bản mô tả cũng bộc lộ các hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc một hoặc nhiều thành viên của họ protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình, đó là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III):

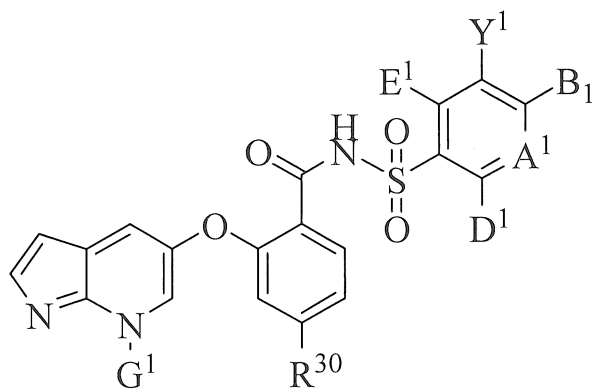


(I)

;



(II)



(III)

trong đó:

A¹ là N hoặc C(A²);

A² là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹,

$$\begin{aligned} &\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^1\text{)}_2, \quad \text{SO}_2\text{NH}_2, \quad \text{SO}_2\text{NHR}^1, \quad \text{SO}_2\text{N(R}^1\text{)}_2, \quad \text{NHSO}_2\text{R}^1, \quad \text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1, \\ &\text{NHSO}_2\text{NHR}^1, \quad \text{NHSO}_2\text{N(R}^1\text{)}_2, \quad \text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1, \quad \text{NR}^1\text{SO}_2\text{N(R}^1\text{)}_2, \quad \text{C(O)NHNOH}, \\ &\text{C(O)NHNOR}^1, \quad \text{C(O)NHSO}_2\text{R}^1, \quad \text{C(NH)NH}_2, \quad \text{C(NH)NHR}^1, \quad \text{C(NH)N(R}^1\text{)}_2 \\ &\text{NHSO}_2\text{NHR}^1, \text{NHSO}_2\text{N(CH}_3\text{)R}^1, \text{N(CH}_3\text{)SO}_2\text{N(CH}_3\text{)R}^1, \text{F, Cl, Br, I, CN, NO}_2, \text{N}_3, \\ &\text{OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH}_3\text{), CF}_3, \text{C(O)OH, C(O)NH}_2 \text{ hoặc C(O)OR}^{1A}; \end{aligned}$$

B¹ là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ hoặc C(O)OR^{1A};

D¹ là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ hoặc C(O)OR^{1A};

E^1 là H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; và

Y^1 là H, CN, NO_2 , $C(O)OH$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ hoặc $NHSO_2R^{17}$;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $S(O)_2(OH)$, $C(O)OR^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)R^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)NH(R^{50})NH_2$, $C(O)R^{50}C(O)NR^{50}$; $OR^{50}P(O)(OH)(OH)$, $OP(O)(OH)(OH)$, hoặc $OC(O)CH_2OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^2 , R^3 , R^4 hoặc R^5 ;

R^{1A} là C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -alkenyl hoặc C_3 - C_6 -alkynyl;

R^2 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{2A} ; R^{2A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^3 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{3A} ; R^{3A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{4A} ; R^{4A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br hoặc I;

R^6 là C_2 - C_5 -spiroalkyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

R^{6A} và R^{6B} độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, là R^{6C} ;

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm có một gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH;

R^7 là R^8 , R^9 , R^{10} hoặc R^{11} ;

R^8 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A} ; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^9 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{9A} ; R^{9A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{10} là C₃-C₁₀-xycloalkyl hoặc C₄-C₁₀-xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{10A} ; R^{10A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{12} là R^{13} , R^{14} , R^{15} hoặc R^{16} ;

R^{13} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{13A} ; R^{13A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A} ; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{15A} ; R^{15A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{16} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

R^{17} là R^{18} , R^{19} , R^{20} hoặc R^{21} ;

R^{18} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A} ; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{19} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{19A} ; R^{19A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{20} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{20A} ; R^{20A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{21} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23} , R^{24} hoặc R^{25} ;

R^{23} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{23A} ; R^{23A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{24A} ; R^{24A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{25} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A} ; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A} ; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó R^{30} được thế bằng F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , NHR^{37} hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} và R^{31A} độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng với nhau và là C_2 - C_5 -spiroalkyl;

R^{32} là R^{33} , $C(O)R^{33}$, hoặc $C(O)OR^{33}$;

R^{33} là R^{34} hoặc R^{35} ;

R^{34} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren, hoặc R^{34A} ; R^{34A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{35} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{36} ;

R^{36} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{36A} ; R^{36A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là R^{38} , R^{39} hoặc R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ hoặc SO_2R^{41} ;

R^{38} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{38A} ; R^{38A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{39} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{39A} ; R^{39A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{40} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_8 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A} ; R^{40A} xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{41} là R^{42} , R^{43} , R^{44} hoặc R^{45} ;

R^{42} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{42A} ; R^{42A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{43} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{43A} ; R^{43A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{44} là C_3 - C_9 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_7 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được

ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{44A} ; R^{44A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{45} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^{46} là R^{47} , R^{48} hoặc R^{49} ;

R^{47} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{47A} ; R^{47A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{48} là heteroaryl hoặc R^{48A} ; R^{48A} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

R^{49} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N , và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A} ; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{30} , R^{30A} , R^{31} cùng với R^{31A} , R^{34} , R^{34A} , R^{36} , R^{36A} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} , R^{40A} , R^{42} , R^{42A} , R^{43} , R^{43A} , R^{44} , R^{44A} , R^{47} , R^{47A} , R^{48} , R^{48A} , R^{49} , và R^{49A} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHOSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^{50} là R^{51} , R^{52} , R^{53} hoặc R^{54} ;

R^{51} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51B} ; R^{51B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl;

R^{53} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53B} ;

trong đó R^{53B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{54} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc R^{56} ;

trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl không được thế hoặc được thế bằng OCH₃; và

R^{56} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III);

A^1 là C(A^2);

A^2 là H;

B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ;

D^1 là H;

E^1 là H;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^5 ;

R^5 là alkyl, độc lập không được thế tiếp hoặc được thế bằng R^7 ;

R^7 là R^{10} ;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

trong đó R^{30} được thế bằng CH_2R^{37} ;

R^{37} là R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng R^{41} ;

R^{40} là C_4 - C_8 -xycloalkenyl;

R^{41} là R^{42} ;

R^{42} là phenyl;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^{10} , R^{40} , và R^{42} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br hoặc I;

R^{50} là R^{54} ; và

R^{54} là alkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là

$C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 . Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; và D^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2 .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} . Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} hoặc NHR^{1B} .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III), trong đó hợp chất này là:

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

{5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

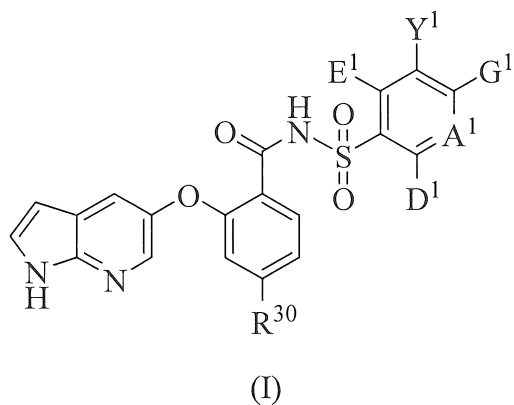
(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

3-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)-amino]-2,2-dimetylpropyl dihydro phosphat;

trans-4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]methyl}-piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenoxy)methyl]xyclohexyl dihydro phosphat;

và muối được dụng và chất chuyển hóa của chúng.

Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ các hợp chất hoặc muối được dụng của nó, mà có thể được sử dụng làm chất ức chế chọn lọc một hoặc nhiều hơn một thành viên của họ protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình, đó là hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$,

$C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; và

Y^1 là H, CN, NO_2 , $C(O)OH$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ hoặc $NHSO_2R^{17}$;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $S(O)_2(OH)$, $C(O)OR^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)R^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)NH(R^{50})NH_2$, $C(O)R^{50}C(O)NR^{50}$; $OR^{50}P(O)(OH)(OH)$, $OP(O)(OH)(OH)$, hoặc $OC(O)CH_2OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^2 , R^3 , R^4 hoặc R^5 ;

R^{1A} là C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -alkenyl hoặc C_3 - C_6 -alkynyl;

R^2 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{2A} ; R^{2A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^3 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{3A} ; R^{3A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{4A} ; R^{4A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^6 là C_2 - C_5 -spiroalkyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

R^{6A} và R^{6B} độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, là R^{6C} ;

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm có một gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH ;

R^7 là R^8 , R^9 , R^{10} hoặc R^{11} ;

R^8 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A} ; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^9 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{9A} ; R^{9A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N , và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{10A} ; R^{10A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^{12} là R^{13} , R^{14} , R^{15} hoặc R^{16} ;

R^{13} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{13A} ; R^{13A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A} ; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{15A} ; R^{15A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{16} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

R^{17} là R^{18} , R^{19} , R^{20} hoặc R^{21} ;

R^{18} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A} ; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{19} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{19A} ; R^{19A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{20} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{20A} ; R^{20A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{21} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23} , R^{24} hoặc R^{25} ;

R^{23} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{23A} ; R^{23A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{24A} ; R^{24A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{25} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A} ; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A} ; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó R^{30} được thế bằng F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , NHR^{37} hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} và R^{31A} độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng với nhau và là C_2 - C_5 -spiroalkyl;

R^{32} là R^{33} , $C(O)R^{33}$, hoặc $C(O)OR^{33}$;

R^{33} là R^{34} hoặc R^{35} ;

R^{34} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren, hoặc R^{34A} ; R^{34A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{35} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{36} ;

R^{36} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{36A} ; R^{36A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là R^{38} , R^{39} hoặc R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ hoặc SO_2R^{41} ;

R^{38} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{38A} ; R^{38A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{39} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{39A} ; R^{39A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{40} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_8 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A} ; R^{40A} xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{41} là R^{42} , R^{43} , R^{44} hoặc R^{45} ;

R^{42} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{42A} ; R^{42A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{43} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{43A} ; R^{43A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{44} là C_3 - C_9 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_7 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{44A} ; R^{44A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{45} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là R^{47} , R^{48} hoặc R^{49} ;

R^{47} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{47A} ; R^{47A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{48} là heteroaryl hoặc R^{48A} ; R^{48A} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

R^{49} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A} ; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó gốc được biểu diễn bởi $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{30}, R^{30A}, R^{31}$ cùng với $R^{31A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}$, và R^{49A} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ $R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{55}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ hoặc I;

R^{50} là R^{51}, R^{52}, R^{53} hoặc R^{54} ;

R^{51} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51B} ; R^{51B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl;

R^{53} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53B} ;

trong đó R^{53B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{54} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc R^{56} ;

trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl không được thế hoặc được thế bằng OCH_3 ; và

R^{56} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N .

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

A^1 là $C(A^2)$;

A^2 là H ;

D^1 là H ;

E^1 là H ;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^5 ;

R^5 là alkyl, độc lập không được thế tiếp hoặc được thế bằng R^7 ;

R^7 là R^{10} ;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

trong đó R^{30} được thế bằng CH_2R^{37} ;

R^{37} là R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng R^{41} ;

R^{40} là C_4 - C_8 -xycloalkenyl;

R^{41} là R^{42} ;

R^{42} là phenyl;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^{10} , R^{40} , và R^{42} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br hoặc I;

R^{50} là R^{54} ; và

R^{54} là alkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.
 Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và D^1 là H.
 Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2 .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} . Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} .

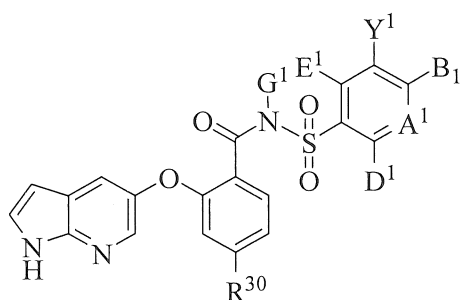
Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là:

3-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]-2,2-dimethylpropyl dihydro phosphat;

trans-4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]-sulfamoyl}-2-nitrophenoxy)metyl]xyclohexyl dihydro phosphat; và
muối được dụng và chất chuyển hóa của chúng.

Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc một hoặc nhiều hơn một thành viên của họ protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình, đó là các hợp chất có công thức (II):



(II)

;

trong đó

A^1 là N hoặc C(A^2);

A^2 là H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

B^1 là H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; và

Y^1 là H , CN , NO_2 , $C(O)OH$, F , Cl , Br , I , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ hoặc $NHSO_2R^{17}$;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $S(O)_2(OH)$, $C(O)OR^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)R^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)NH(R^{50})NH_2$,

$C(O)R^{50}C(O)NR^{50}$; $OR^{50}P(O)(OH)(OH)$, $OP(O)(OH)(OH)$, hoặc $OC(O)CH_2OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^2 , R^3 , R^4 hoặc R^5 ;

R^{1A} là C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -alkenyl hoặc C_3 - C_6 -alkynyl;

R^2 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{2A} ; R^{2A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^3 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{3A} ; R^{3A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{4A} ; R^{4A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^6 là C_2 - C_5 -spiroalkyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

R^{6A} và R^{6B} độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, là R^{6C} ;

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm có một gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH ;

R^7 là R^8 , R^9 , R^{10} hoặc R^{11} ;

R^8 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A} ; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^9 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{9A} ; R^{9A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{10A} ; R^{10A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12} , OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{12} là R^{13} , R^{14} , R^{15} hoặc R^{16} ;

R^{13} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{13A} ; R^{13A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A} ; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{15A} ; R^{15A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{16} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

R^{17} là R^{18} , R^{19} , R^{20} hoặc R^{21} ;

R^{18} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A} ; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{19} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{19A} ; R^{19A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{20} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{20A} ; R^{20A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{21} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22} , OR²², NHR²², N(R^{22})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R^{22})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23} , R^{24} hoặc R^{25} ;

R^{23} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{23A} ; R^{23A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{24A} ; R^{24A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{25} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A} ; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A} ; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó R^{30} được thế bằng F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, C(O) R^{37} , OR³⁷, SR³⁷, S(O) R^{37} , SO₂ R^{37} , NHR³⁷ hoặc N(R^{32}) R^{37} ;

R^{31} và R^{31A} độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng với nhau và là C_2 - C_5 -spiroalkyl;

R^{32} là R^{33} , $C(O)R^{33}$, hoặc $C(O)OR^{33}$;

R^{33} là R^{34} hoặc R^{35} ;

R^{34} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene, hoặc R^{34A} ; R^{34A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{35} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{36} ;

R^{36} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{36A} ; R^{36A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là R^{38} , R^{39} hoặc R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ hoặc SO_2R^{41} ;

R^{38} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{38A} ; R^{38A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{39} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{39A} ; R^{39A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{40} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_8 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{40A} ; R^{40A} xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{41} là R^{42} , R^{43} , R^{44} hoặc R^{45} ;

R^{42} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{42A} ; R^{42A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{43} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{43A} ; R^{43A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{44} là C₃-C₉-xycloalkyl hoặc C₄-C₇-xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH₂ không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{44A} ; R^{44A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{45} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là R^{47} , R^{48} hoặc R^{49} ;

R^{47} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{47A} ; R^{47A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{48} là heteroaryl hoặc R^{48A} ; R^{48A} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

R^{49} là C₃-C₆-xycloalkyl hoặc C₄-C₆-xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH₂ không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A} ; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{30} , R^{30A} , R^{31} cùng với R^{31A} , R^{34} , R^{34A} , R^{36} , R^{36A} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} , R^{40A} , R^{42} , R^{42A} , R^{43} , R^{43A} , R^{44} , R^{44A} , R^{47} , R^{47A} , R^{48} , R^{48A} , R^{49} , và R^{49A} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH,

$C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br hoặc I;

R^{50} là R^{51} , R^{52} , R^{53} hoặc R^{54} ;

R^{51} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51B} ; R^{51B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl;

R^{53} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53B} ;

trong đó R^{53B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{54} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc R^{56} ;

trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl không được thế hoặc được thế bằng OCH_3 ; và

R^{56} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II);

A^1 là $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ;

D^1 là H;

E^1 là H;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^5 ;

R^5 là alkyl, độc lập không được thế tiếp, hoặc được thế bằng R^7 ;

R^7 là R^{10} ;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

trong đó R^{30} được thế bằng CH_2R^{37} ;

R^{37} là R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng R^{41} ;

R^{40} là C_4 - C_8 -xycloalkenyl;

R^{41} là R^{42} ;

R^{42} là phenyl;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^{10} , R^{40} , và R^{42} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br hoặc I;

R^{50} là R^{54} ; và

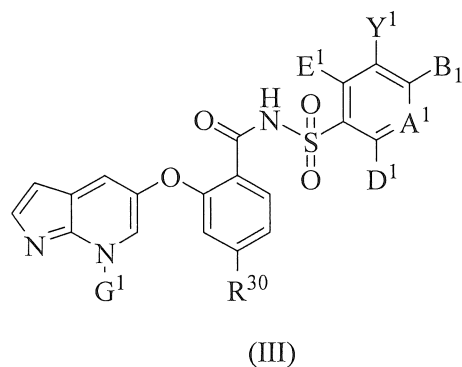
R^{54} là alkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 . Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; và D^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2 .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} . Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$.

Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng, có thể được sử dụng làm chất ức chế chọn lọc một hoặc nhiều hơn một thành viên của họ protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình, đó là các hợp chất có công thức (III):



;

trong đó

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

B^1 là $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2$

$\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ hoặc $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$; và

Y^1 là H, CN, NO_2 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, SR^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{17}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $\text{NHS}(\text{O})\text{R}^{17}$ hoặc $\text{NHSO}_2\text{R}^{17}$;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $\text{S}(\text{O})_2(\text{OH})$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{50})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{50}$; $\text{OR}^{50}\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$, hoặc $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^2 , R^3 , R^4 hoặc R^5 ;

R^{1A} là C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -alkenyl hoặc C_3 - C_6 -alkynyl;

R^2 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{2A} ; R^{2A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^3 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{3A} ; R^{3A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{4A} ; R^{4A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^6 , $\text{NC}(\text{R}^{6A})(\text{R}^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, NHSO_2R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^1$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br hoặc I;

R^6 là C_2 - C_5 -spiroalkyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ hoặc $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^{6A} và R^{6B} độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, là R^{6C} ;

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm có một gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH;

R^7 là R^8 , R^9 , R^{10} hoặc R^{11} ;

R^8 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A} ; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^9 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{9A} ; R^{9A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{10} là C₃-C₁₀-xycloalkyl hoặc C₄-C₁₀-xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{10A} ; R^{10A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12} , OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{12} là R^{13} , R^{14} , R^{15} hoặc R^{16} ;

R^{13} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{13A} ; R^{13A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A} ; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{15A} ; R^{15A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{16} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

R^{17} là R^{18} , R^{19} , R^{20} hoặc R^{21} ;

R^{18} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A} ; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{19} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{19A} ; R^{19A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{20} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{20A} ; R^{20A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{21} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22} , OR²², NHR²², N(R^{22})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R^{22})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23} , R^{24} hoặc R^{25} ;

R^{23} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{23A} ; R^{23A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{24A} ; R^{24A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{25} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay

thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A} ; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A} ; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó R^{30} được thế bằng F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , NHR^{37} hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} và R^{31A} độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng với nhau và là C₂-C₅-spiroalkyl;

R^{32} là R^{33} , $C(O)R^{33}$, hoặc $C(O)OR^{33}$;

R^{33} là R^{34} hoặc R^{35} ;

R^{34} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren, hoặc R^{34A} ; R^{34A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{35} là alkyl không được thế hoặc được thế bằng R^{36} ;

R^{36} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{36A} ; R^{36A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là R^{38} , R^{39} hoặc R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ hoặc SO_2R^{41} ;

R^{38} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{38A} ; R^{38A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{39} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{39A} ; R^{39A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{40} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_8 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A} ; R^{40A} xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{41} là R^{42} , R^{43} , R^{44} hoặc R^{45} ;

R^{42} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{42A} ; R^{42A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{43} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{43A} ; R^{43A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{44} là C_3 - C_9 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_7 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{44A} ; R^{44A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{45} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là R^{47} , R^{48} hoặc R^{49} ;

R^{47} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{47A} ; R^{47A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{48} là heteroaryl hoặc R^{48A} ; R^{48A} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

R^{49} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O,

C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A}; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R¹⁸, R^{18A}, R¹⁹, R^{19A}, R²⁰, R^{20A}, R²³, R^{23A}, R²⁴, R^{24A}, R²⁵, R^{25A}, R³⁰, R^{30A}, R³¹ cùng với R^{31A}, R³⁴, R^{34A}, R³⁶, R^{36A}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰, R^{40A}, R⁴², R^{42A}, R⁴³, R^{43A}, R⁴⁴, R^{44A}, R⁴⁷, R^{47A}, R⁴⁸, R^{48A}, R⁴⁹, và R^{49A} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R⁵⁰ là R⁵¹, R⁵², R⁵³ hoặc R⁵⁴;

R⁵¹ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51B}; R^{51B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R⁵² là heteroaryl;

R⁵³ là C₃-C₆-xycloalkyl hoặc C₄-C₆-xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH₂ không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53B};

trong đó R^{53B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R⁵⁴ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂,

NHC(O)NHR^{55} , OH, (O), C(O)OH , (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc R^{56} ;

trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl không được thế hoặc được thế bằng OCH_3 ; và

R^{56} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S, S(O) , SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III);

A^1 là $\text{C(A}^2)$;

A^2 là H;

B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ;

D^1 là H;

E^1 là H;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là $\text{R}^{1\text{B}}$, $\text{OR}^{1\text{B}}$, hoặc $\text{NHR}^{1\text{B}}$;

trong đó $\text{R}^{1\text{B}}$, hoặc nhóm thế trên $\text{R}^{1\text{B}}$, được thế hoặc được thế tiếp bằng OP(O)(OH)(OH) ;

R^1 và $\text{R}^{1\text{B}}$ mỗi nhóm độc lập là R^5 ;

R^5 là alkyl, độc lập không được thế tiếp, hoặc được thế bằng R^7 ;

R^7 là R^{10} ;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O;

R^{30} là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

trong đó R^{30} được thế bằng CH_2R^{37} ;

R^{37} là R^{40} , mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng R^{41} ;

R^{40} là C₄-C₈-xycloalkenyl;

R^{41} là R^{42} ;

R^{42} là phenyl;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^{10} , R^{40} , và R^{42} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br hoặc I;

R^{50} là R^{54} ; và

R^{54} là alkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 . Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; và D^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2 .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} . Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$.

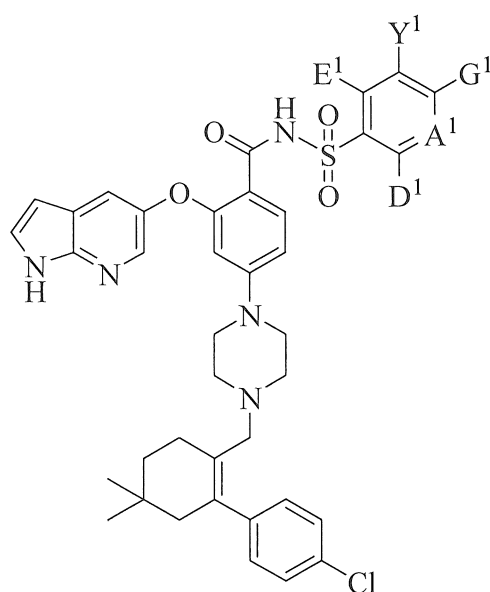
Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), trong đó hợp chất này là:

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

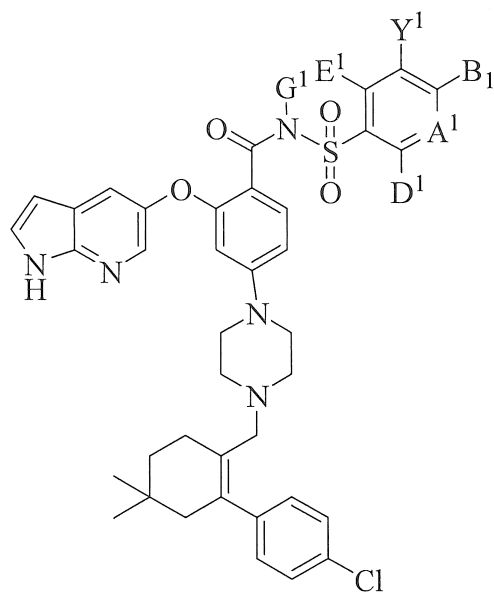
{5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-7-yl}metyl dihydro phosphat;

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat; và muối được dụng và chất chuyển hóa của chúng.

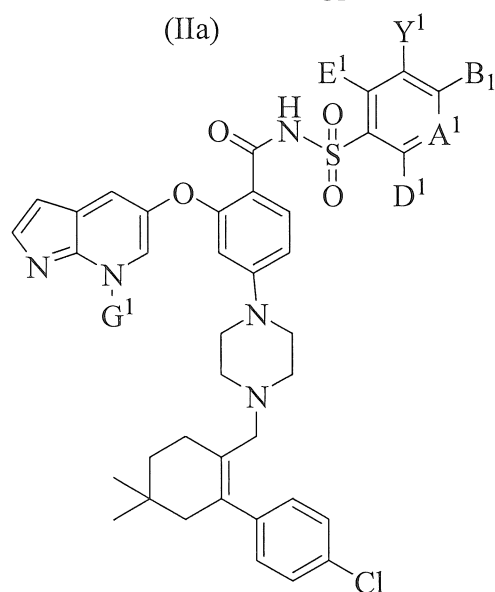
Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng, có thể được sử dụng làm chất ức chế chọn lọc một hoặc nhiều hơn một thành viên của họ protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình, đó là các hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa):



(Ia)



(IIa)



(IIIa)

trong đó:

A¹ là N hoặc C(A²);

A² là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂

NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ hoặc C(O)OR^{1A};

B¹ là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ hoặc C(O)OR^{1A};

D¹ là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ hoặc C(O)OR^{1A};

E¹ là H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ hoặc C(O)OR^{1A}; và

Y¹ là H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ hoặc NHSO₂R¹⁷;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} .

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $S(O)_2(OH)$, $C(O)OR^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)R^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)NH(R^{50})NH_2$, $C(O)R^{50}C(O)NR^{50}$; $OR^{50}P(O)(OH)(OH)$, $OP(O)(OH)(OH)$, hoặc $OC(O)CH_2OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^2 , R^3 , R^4 hoặc R^5 ;

R^{1A} là C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -alkenyl hoặc C_3 - C_6 -alkynyl;

R^2 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{2A} ; R^{2A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^3 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{3A} ; R^{3A} là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{4A} ; R^{4A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^6 là C_2 - C_5 -spiroalkyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

R^{6A} và R^{6B} độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, là R^{6C} ;

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm có một gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH ;

R^7 là R^8 , R^9 , R^{10} hoặc R^{11} ;

R^8 là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A} ; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^9 là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{9A} ; R^{9A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{10A} ; R^{10A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{11} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{12} , OR¹², NHR¹², N(R^{12})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R^{12})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{12} là R^{13} , R^{14} , R^{15} hoặc R^{16} ;

R^{13} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{13A} ; R^{13A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{14} là heteroaryl, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A} ; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{15A} ; R^{15A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{16} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

R^{17} là R^{18} , R^{19} , R^{20} hoặc R^{21} ;

R^{18} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A} ; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{19} là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{19A} ; R^{19A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{20} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl hoặc C_4 - C_{10} -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{20A} ; R^{20A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{21} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{22} , OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23} , R^{24} hoặc R^{25} ;

R^{23} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{23A} ; R^{23A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{24} là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{24A} ; R^{24A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{25} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A} ; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰,

$N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^{50} là R^{51} , R^{52} , R^{53} hoặc R^{54} ;

R^{51} là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{51B} ; R^{51B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl;

R^{53} là C_3 - C_6 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N , và mỗi nhóm trong số chúng không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroarene hoặc R^{53B} ;

trong đó R^{53B} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{54} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số chúng không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br hoặc I ;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc R^{56} ;

trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl không được thế hoặc được thế bằng OCH_3 ;

và

R^{56} là C_3 - C_8 -xycloalkyl hoặc C_4 - C_6 -xycloalkenyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 hoặc NH và 1 hoặc 2 gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa);

A^1 là $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ;

D^1 là H;

E^1 là H;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ;

trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 và R^{1B} mỗi nhóm độc lập là R^5 ;

R^5 là alkyl, độc lập không được thế tiếp, hoặc được thế bằng R^7 ;

R^7 là R^{10} ;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl, mỗi nhóm có 1 hoặc 2 gốc CH_2 không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm độc lập được chọn từ O;

trong đó gốc được biểu diễn bởi R^{10} độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br hoặc I;

R^{50} là R^{54} ; và

R^{54} là alkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 . Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; và D^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; và E^1 là H. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là NO_2 .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} . Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$. Theo một phương án của hợp chất có công thức (Ia), (IIa), hoặc (IIIa); A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1 hoặc NHR^1 ; D^1 là H; E^1 là H; Y^1 là NO_2 ; và G^1 là R^{1B} , OR^{1B} , hoặc NHR^{1B} ; trong đó R^{1B} , hoặc nhóm thế trên R^{1B} , được thế hoặc được thế tiếp bằng $OP(O)(OH)(OH)$.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia), (IIa) hoặc (IIIa), trong đó hợp chất này là:

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrido[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

{5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrido[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrido[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

3-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)-amino]-2,2-dimetylpropyl dihydro phosphat;

trans-4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenoxy)metyl]xyclohexyl dihydro phosphat;

và muối được dụng và chất chuyển hóa của chúng.

Dược phẩm, liệu pháp điều trị phối hợp, phương pháp điều trị, và sử dụng

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, trong đó bao gồm việc cho động vật cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh, trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, dược phẩm này chứa tá dược và hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh ở bệnh nhân, trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, trong đó dược phẩm này chứa tá dược và hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế

bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh, trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, dược phẩm này chứa tá dược và hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh và một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh và một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, trong đó dược phẩm này chứa tá dược và hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh và một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng,

bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách ở bệnh nhân, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị bệnh và một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung với lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Chất chuyển hóa của hợp chất có công thức (I), được tạo ra bằng các quá trình chuyển hóa *in vitro* hoặc *in vivo*, cũng có thể hữu dụng để điều trị bệnh liên quan đến protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Một số tiền hợp chất có thể được chuyển hóa *in vitro* hoặc *in vivo* để tạo thành hợp chất có công thức (I) cũng có thể hữu dụng để điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng muối cộng axit, muối cộng bazơ hoặc ion lưỡng tính. Muối của hợp chất được điều chế trong quá trình tách hoặc sau khi tinh chế hợp chất. Muối cộng axit của hợp chất là muối được tạo ra từ phản ứng của hợp chất với axit. Ví dụ, muối axetat, adipat, alginat, bicacbonat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, format, fumarat, glycerophosphat, glutamat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactobionat, lactat, maleat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, phosphat, picrate, propionat, succinat, tartrat, thioxyanat, tricloaxetic, trifloaxetic, para-toluensulfonat và undecanoat của hợp chất và tiền được chất của nó được dự tính vì được bao hàm bởi sáng chế. Muối cộng bazơ của hợp chất là muối được tạo ra từ phản ứng của hợp chất với hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của các cation như lithi, natri, kali, canxi và magie.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng, ví dụ, trong khoang miệng, ở mắt, qua đường uống, theo cách thẩm thấu, ngoài đường tiêu hóa (trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, trong tĩnh mạch, dưới da), qua đường trực tràng, khu trú, qua da hoặc qua đường âm đạo.

Lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) phụ thuộc vào người được điều trị, rối loạn được điều trị và tình trạng nghiêm trọng của bệnh được

điều trị, dược phẩm chứa hợp chất, thời gian sử dụng, đường dùng, khoảng thời gian điều trị, hiệu lực của hợp chất, tốc độ thanh thải của nó và có hoặc không đồng sử dụng với dược chất khác. Lượng hợp chất được mô tả trong bản mô tả có công thức (I) được sử dụng để tạo ra dược phẩm để được sử dụng hằng ngày cho bệnh nhân theo liều duy nhất hoặc theo liều chia nhỏ nằm trong khoảng từ 0,03 đến khoảng 200mg/kg thể trọng. Dược phẩm liều duy nhất chứa lượng này hoặc tổ hợp các ước số của chúng.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng cùng hoặc không cùng với tá dược. Tá dược bao gồm, ví dụ, chất bao nang hoặc chất phụ gia như chất thúc đẩy sự hấp thu, chất chống oxy hóa, chất kết dính, chất đệm, chất bao, chất tạo màu, chất pha loãng, chất nhũ hóa, chất khai triển, chất độn, chất tạo hương vị, chất hút ẩm, chất làm trơn, hương liệu, chất bảo quản, chất đẩy, chất giải phóng, chất khử trùng, chất tạo ngọt, chất làm hòa tan, chất thấm ướt và hỗn hợp của chúng.

Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) để được sử dụng qua đường uống ở dạng phân liều rắn bao gồm, ví dụ, aga, axit alginic nhôm hydroxit, rượu benzylic, benzyl benzoat, 1,3-butylen glycol, carbome, dầu thầu dầu, xenluloza, xenluloza axetat, bơ ca cao, tinh bột ngô, dầu ngô, dầu hạt bông, povidon liên kết ngang, diglyxerit, etanol, etyl xenluloza, etyl laureat, etyl oleat, este của axit béo, gelatin, dầu mầm ngũ cốc, glucoza, glyxerol, dầu lạc, hydroxypropylmetyl xenluloza, isopropanol, nước muối đẳng trương, lactoza, magie hydroxit, magie stearat, mạch nha, manitol, monoglyxerit, dầu oliu, dầu lạc, muối kali phosphat, tinh bột khoai tây, povidon, propylen glycol, dung dịch Ringer, dầu hoa hướng dương, dầu vừng, natri carboxymetyl xenluloza, muối natri phosphat, natri lauryl sulfat, natri sorbitol, dầu đậu nành, axit stearic, stearyl fumarat, sucroza, chất hoạt động bề mặt, bột talc, tragacant, rượu tetrahydrofurfurylic, triglyxerit, nước, và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả có công thức (I) để được sử dụng ở mắt hoặc qua đường uống ở dạng phân liều lỏng bao gồm, ví dụ, 1,3-butylen glycol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, etanol, este của axit béo với sorbitan, dầu mầm ngũ cốc, dầu lạc, glyxerol, isopropanol, dầu oliu, polyetylen glycol, propylen glycol, dầu vừng, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả có công thức (I) để được sử dụng theo cách thẩm thấu bao gồm, ví dụ, cloflohdrocacbon, etanol, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược

đề bào chế chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để được sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, 1,3-butandiol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dextroza, dầu mầm ngũ cốc, dầu lạc, vi thể mỡ, axit oleic, dầu oliu, dầu lạc, dung dịch Ringer, dầu hoa hướng dương, dầu vừng, dầu đậu nành, dung dịch natri clorua U.S.P. hoặc đẳng trương, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược đề bào chế được phẩm chứa hợp chất sáng chế có công thức (I) để được sử dụng qua đường trực tràng hoặc qua đường âm đạo bao gồm, ví dụ, bơ ca cao, polyetylen glycol, sáp và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức (I) được mong đợi là hữu hiệu khi được sử dụng cùng với chất alkyl hóa, chất ức chế tạo mạch, kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống gián phân, chất chống tăng sinh, chất kháng virus, chất ức chế aurora kinaza, các chất ức chế thúc đẩy chết theo chương trình khác (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), chất hoạt hóa con đường thụ thể chết, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, kháng thể BiTE (chất tiếp hợp tế bào T đặc hiệu đối với Bi (Bi-Specific T cell Engager)), chất liên hợp kháng thể dược chất, chất biến đổi đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế xyclooxaza-2, DVD, chất ức chế thụ thể tương tự gen sinh u virus bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố tăng trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP: heat shock protein)-90, chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), liệu pháp hormon, liệu pháp miễn dịch, chất ức chế protein chết tế bào theo chương trình (IAP: inhibitors of apoptosis protein), kháng thể xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, đích động vật có vú của chất ức chế rapamycin, microARN, chất ức chế kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào hoạt hóa gián phân, protein gắn kết nhiều hóa trị, chất chống viêm không steroid (NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug), chất ức chế poly ADP (adenosine diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa trị liệu bằng platin, chất ức chế kinaza giống polo (Plk: polo-like kinaza), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K), chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, alkanoid retinoid/deltaoid từ thực vật, axit ribonucleic can thiệp kích thước nhỏ (siRNA: small interfering ribonucleic acid), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza, và các chất tương tự, và phối với một hoặc nhiều chất trong số các chất này.

Kháng thể BiTE là kháng thể đặc hiệu đối với Bi hướng tế bào T để tấn công tế bào ung thư bằng cách gắn kết đồng thời hai tế bào này. Sau đó, tế bào T tấn công tế bào ung thư đích. Ví dụ về kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và các chất tương tự. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, một trong số các cơ chế mà bằng cách đó tế bào T tạo ra sự chết theo chương trình của tế bào ung thư đích là bằng cách xuất bào các thành phần hạt của tế bào, bao gồm perforin và granzym B. Về điều này, Bcl-2 đã thể hiện là làm suy giảm sự cảm ứng của quá trình chết theo chương trình bởi cả perforin lẫn granzym B. Các số liệu này đưa ra giả thuyết là việc ức chế Bcl-2 có thể làm tăng tác dụng độc tế bào gây ra bởi tế bào T khi hướng tới đích là tế bào ung thư (V.R. Sutton, D.L. Vaux và J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783).

SiARN là phân tử có gốc ARN nội sinh hoặc nucleotit cải biến hóa học. Các cải biến này không phá bỏ hoạt tính tế bào mà phần nào tạo ra sự ổn định gia tăng và/hoặc hiệu lực tế bào gia tăng. Ví dụ về các cải biến hóa học bao gồm nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, ribonucleotit chứa 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyetyl ribonucleotit, các tổ hợp của chúng và các cải biến tương tự. SiARN có thể có chiều dài thay đổi (ví dụ, 10-200bps) và cấu trúc thay đổi (ví dụ, kẹp tóc, chuỗi đơn/kép, cong, rãnh/khe, không thích ứng) và được xử lý trong tế bào để làm bất hoạt gen hoạt tính. siARN xoắn kép (dsRNA: double-stranded SiRNA) có thể có cùng số lượng nucleotit trên mỗi sợi (đầu cụt) hoặc đầu không đối xứng (đoạn nhô ra). Đoạn nhô ra của 1-2 nucleotit có thể có mặt trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như có mặt trên đầu 5' và/ hoặc đầu 3' của sợi đã cho. Ví dụ, Mcl-1 có đích siARN đã thể hiện là có tác dụng làm tăng hoạt tính của ABT-263, (nghĩa là N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzene-sulfonamit) hoặc ABT-737 (nghĩa là N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)-piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetyl-amino)-1-((phenyl-sulfanyl)-metyl)-propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) ở nhiều dòng tế bào khối u (Tse et. al, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 và các tài liệu tham khảo nêu trong đó).

Protein gắn kết đa hóa trị gắn kết các protein chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên. Protein gắn kết đa hóa trị được thao tác di truyền để có hai hoặc ba hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên và nói chung không phải là các kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ “protein gắn kết đa đặc tính” nghĩa là protein gắn kết có khả năng gắn kết hai hoặc nhiều đích có liên quan hoặc không liên quan. Protein gắn kết vùng biến đổi kép (DVD: dual variable domain) là protein gắn kết hóa trị ba hoặc protein đa hóa trị chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên. Các DVD này có thể đơn đặc hiệu (nghĩa là có khả năng gắn kết một kháng nguyên) hoặc đa đặc hiệu (nghĩa là có khả năng gắn kết hai hoặc nhiều kháng nguyên). Protein gắn kết DVD chứa hai DVD polypeptit chuỗi nặng và hai DVD polypeptit chuỗi nhẹ được gọi là DVD Ig. Mỗi một nửa DVD Ig chứa DVD polypeptit chuỗi nặng, DVD polypeptit chuỗi nhẹ và 2 vị trí gắn kết kháng nguyên. Mỗi vị trí gắn kết kháng nguyên chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có tổng cộng 6 CDR liên quan đến kháng nguyên gắn kết mỗi vị trí gắn kết kháng nguyên. DVD đa đặc hiệu bao gồm protein gắn kết DVD gắn kết DLL4 và VEGF, hoặc C-met và EGFR hoặc ErbB3 và EGFR.

Chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallixin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), clorambuxil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, N-oxit mù tạc nitơ, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamid và các chất tương tự.

Chất ức chế tạo mạch bao gồm chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza (Tie-2) đặc hiệu nội mô, chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR: epidermal growth factor receptor), chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển insulin 2 (IGFR-2: insulin growth factor-2 receptor), chất ức chế metalloproteinaza gian bào 2 (MMP-2: matrix metalloproteinase-2), chất ức chế metalloproteinaza gian bào 9 (MMP-9: matrix metalloproteinase-9), chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR: platelet-derived growth factor receptor), chất tương tự thrombospondin, chất

ức chế thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch tyrosin kinaza (VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinaza) và các chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azaxitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosid, dexitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etylnyl-1-β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enoxitabin, ethnylxytidin, fludarabin, 5-flouraxil một mình hoặc phối hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemxitabin), hydroxyure, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, metotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và các chất tương tự.

Chất chống virus bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và các chất tương tự.

Chất ức chế aurora kinaza bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, chất ức chế kinaza đặc hiệu aurora A, chất ức chế kinaza đặc hiệu aurora B và chất ức chế kinaza pan-aurora và các chất tương tự.

Chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa hướng đích Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-(((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-nitrobenzensulfonamit) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)-sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), GX-070 (obatoclax) và các chất tương tự.

Chất ức chế kinaza Bcr-Abl bao gồm DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) và các chất tương tự.

Chất ức chế CDK bao gồm AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitine), ZK-304709 và các chất tương tự.

Chất ức chế COX-2 bao gồm ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3,

DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) và các chất tương tự.

Chất ức chế EGFR bao gồm ABX-EGF, liposom miễn dịch kháng EGFR, vaccin EGF-, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, kháng thể IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) và các chất tương tự.

Chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vaccin HER2), APC-8024 (vaccin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng HER/2neu, B7.her2IgG3, kháng thể đặc hiệu kép ba chức năng AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và các chất tương tự.

Chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA), TSA, axit valproic và các chất tương tự.

Chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (kháng thể tái tổ hợp của người với HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và các chất tương tự.

Chất ức chế của chất ức chế protein chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và các chất tương tự.

Chất liên hợp kháng thể-dược chất bao gồm kháng CD22-MC-MMAF, kháng D22-MC-MMAE, kháng CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và các chất tương tự.

Chất hoạt hóa con đường thụ thể chết bao gồm TRAIL, kháng thể hoặc các chất khác có đích là TRAIL hoặc thụ thể chết (ví dụ, DR4 và DR5) như Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

Chất ức chế kinesin bao gồm chất ức chế Eg5 như AZD4877, ARRY-520; chất ức chế CENPE như GSK923295A và các chất tương tự.

Chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và các chất tương tự.

Chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 và các chất tương tự.

Chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus, chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, kể cả PI-103, PP242, PP30, Torin 1 và các chất tương tự.

Chất chống viêm không steroid bao gồm AMIGESIC[®] (salsalat), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofen), ORUDIS[®] (ketoprofen), RELAFEN[®] (nabumeton), FELDEN[®] (piroxicam), kem ibuprofen, ALEVE[®] (naproxen) và NAPROSYN[®] (naproxen), VOLTAREN[®] (diclofenac), INDOCIN[®] (indometacin), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ketorolac), DAYPRO[®] (oxaprozin) và các chất tương tự.

Chất ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và các chất tương tự.

Chất hóa trị liệu platin bao gồm xisplatin, ELOXATIN[®] (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN[®] (carboplatin), satraplatin, picoplatin và các chất tương tự.

Chất ức chế kinaza kiểu polo bao gồm BI-2536 và các chất tương tự.

Chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K) bao gồm wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 và các chất tương tự.

Chất tương tự trombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và các chất tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (ribozyme ức chế sự tạo mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) và Chiron, (Emeryville, CA)) , axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-

9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) và các chất tương tự.

Chất kháng sinh bao gồm chất kháng sinh xen kẽ, aclarubixin, actinomycin D, amrubixin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE® (bleomycin), daunorubixin, CAELYX® hoặc MYOCET® (liposomal doxorubixin), elsamitruxin, epirubixin, glarbuixin, ZAVEDOS® (idarubixin), mitomycin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubixin, rebeccamycin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubixin), zinostatin và các chất tương tự.

Chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubixin, 9-aminocamptothecin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothecin, CARDIOXAN® (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBIXIN® (epirubixin), etoposít, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathexin, pirarubixin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và các chất tương tự.

Kháng thể bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), kháng thể đặc hiệu IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, CD20 kháng thể loại I và II, GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), kháng thể đặc hiệu ErbB3, kháng thể đặc hiệu BSG2, kháng thể đặc hiệu DLL4 và kháng thể đặc hiệu C-met và các chất tương tự.

Liệu pháp hormon bao gồm ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamit), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostan), dexametason, DROGENIL® (flutamit), EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoid, HECTOROL® (doxercalxiferol), RENAGEL® (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamit), NOLVADEX® (tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasterit), rilostan, SUPREFACT® (buserelin),

TRELSTAR[®] (hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH)), VANTAS[®] (Histrelin implant), VETORYL[®] (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX[®] (fosreltin, goserelin) và các chất tương tự.

Deltoit và retinoit bao gồm seocalxitol (EB1089, CB1093), lexacalxitrol (KH1060), fenretinit, PANRETIN[®] (aliretinoin), ATRAGEN[®] (tretinoin vi thể mỡ), TARGRETIN[®] (bexaroten), LGD-1550 và các chất tương tự.

Chất ức chế PARP bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và các chất tương tự.

Alkaloit thực vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và các chất tương tự.

Chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và các chất tương tự.

Ví dụ về chất miễn dịch bao gồm interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a, ACTIMMUNE[®] (interferon gama-1b) hoặc interferon gama-n1, tổ hợp của chúng và các chất tương tự. các chất khác bao gồm ALFAFERONE[®] (IFN- α), BAM-002 (glutathion đã được oxy hóa), BEROMUN[®] (tasonermin), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (kháng thể limphô bào độc tế bào 4), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinan, alpha interferon bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng CTLA-4), vacxin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®] (sipuleuxel-T), sargaramostim, sizofilan, texeleukin, THERACYS[®] (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (liệu pháp miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (chất đặc hiệu của Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleukin), ZADAXIN[®] (thymalfasin), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và các chất tương tự.

Chất cải biến đáp ứng sinh học là các chất có tác dụng làm thay đổi cơ chế bảo vệ của cơ thể sống hoặc đáp ứng sinh học của cơ thể sống, như sự sống, sự phát triển hoặc biệt hóa tế bào mô để hướng chúng có hoạt tính kháng u và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và các chất tương tự.

Chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc Arabinosit C), xytosin arabinosi, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxil), floxuridin, GEMZAR® (gemxitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxaxitabin) và các chất tương tự.

Chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURI-NETHOL® (mercaptopurin).

Chất chống gián phân bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxymensulfonamid, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (doxetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và các chất tương tự.

Chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm chất ức chế MDM2, như nutlin, chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng dưới dạng chất tăng nhạy phóng xạ có tác dụng tăng cường hiệu lực của liệu pháp phóng xạ. Ví dụ về liệu pháp phóng xạ bao gồm liệu pháp phóng xạ chùm tia bên ngoài, liệu pháp phóng xạ nguồn xa, liệu pháp phóng xạ nguồn gần và nguồn kín, nguồn mở và các loại tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với các chất hóa trị liệu khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vaccine Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dione-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combrestatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vaccine), CEAVAC® (vaccine ung thư), CELEUK® (xelmoleukin), CEPLEN® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vaccine virus u nhú ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamid); H: ADRIAMYXIN® (hydroxydoxorubicin);

O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (vùng xúc tác và chuyển vị của diphtheria toxin nhưng tự qua His-Ala liên kết với yếu tố phát triển biểu bì ở người) hoặc TransMID-107R™ (diphtheria toxin), dacarbazin, dactinomycin, axit 5,6-dimethylxantenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (thuốc xúc vi thể mỡ T4N5), discodermolite, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epitilon B), GARDASIL® (vaksin tái tổ hợp (typ 6, 11, 16, 18) virus u nhú người hóa trị 4), GASTRIMMUNE®, GENA SENSE®, GMK (vaksin liên hợp gangliosit), GVAX® (vaksin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamid, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (xintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (vaksin u melanin), ONCOVAX® (vaksin IL-2), ORATHEXIN™ (rubitecan), OSIDEM® (dược chất tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng loài gặm nhấm), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ gừng chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vaksin ung thư đang khảo sát), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazine, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamid, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (vector adeno: chất mang ADN chứa gen đối với yếu tố hoại tử khối u α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsenic trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloid từ cây celandin lớn), vitaxin (kháng thể kháng alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126,

ZINECARD[®] (dexrazoxan), ZOMETA[®] (axit zolendronic), zorubixin và các chất tương tự.

Số liệu

Việc xác định tính hữu dụng của hợp chất có công thức (I) dưới dạng chất gắn kết và chất ức chế protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET: Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer). Kháng thể GST kháng Tb được mua từ Invitrogen (số Catalog PV4216).

Tổng hợp chuỗi dò

Tất cả các chất phản ứng được sử dụng như nhận được từ nhà cung cấp, trừ khi có quy định khác. Chất tổng hợp peptit bao gồm diisopropyletylamin (DIEA), diclometan (DCM), N-metylpyrrolidon (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflorophosphat (HBTU), N-hydroxybenzotriazol (HOBt) và piperidin nhận được từ Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA hoặc American Bioanalytical, Natick, MA. Cột đã nạp axit amin 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) nhận được từ ABI hoặc Anaspec, San Jose, CA. Nhựa tổng hợp peptit (nhựa Fmoc-Rink amit MBHA) và Fmoc-Lys(Mtt)-OH nhận được từ Novabiochem, San Diego, CA. Chất đồng phân đơn 6-carboxyfluorexin succinimidyl este (6-FAM-NHS) nhận được từ Anaspec. Axit trifloaxetic (TFA) nhận được từ Oakwood Products, West Columbia, SC. Thioanisol, phenol, triisopropylsilan (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (DODT) và isopropanol nhận được từ Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Phổ khối ion hóa giải hấp bằng laze được hỗ trợ bởi chất nền (MALDI-MS: Matrix-assisted laser desorption ionization mass-spectra) được thu trên máy Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS. Phổ khối phun điện tử (ESI-MS: Electrospray mass-spectra) được thu trên máy Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) theo phương thức ion hóa tạo ion dương và phương thức ion hóa tạo ion âm.

Phương pháp chung để tổng hợp peptit pha rắn (Solid-Phase Peptit Synthesis - SPPS)

Peptit được tổng hợp có sử dụng bình đã được nạp nhiều nhất 250 μ mol nhựa Wang trên thiết bị tổng hợp peptit ABI 433A bằng cách sử dụng chu kỳ kết hợp Fastmoc™ quy mô sử dụng 250 μ mol. Cột đã được nạp trước chứa 1mmol axit amin Fmoc chuẩn, ngoại trừ vị trí gắn của nhóm huỳnh quang, tại đó 1mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH được cho vào trong cột, được sử dụng cùng với máy theo dõi phản hồi độ dẫn. Quá trình axetyl hóa đầu tận cùng N được thực hiện bằng cách sử dụng 1mmol axit axetic trong cột trong các điều kiện kết hợp chuẩn.

Loại 4-methyltrityl (Mtt) ra khỏi lysin

Nhựa từ máy tổng hợp được rửa hai lần bằng diclometan và giữ ẩm. 150ml hỗn hợp diclometan:triisopropylsilan:axit trifloaxetic (95:4:1) được chảy qua đệm nhựa trong 30 phút. Hỗn hợp chuyển thành màu vàng đậm sau đó phai thành màu vàng nhạt. 100ml N,N-dimetylformamit được cho chảy qua đệm trong 15 phút. Sau đó, nhựa được rửa hai lần bằng N,N-dimetylformamit và lọc. Thử nghiệm ninhydrin thể hiện tín hiệu mạnh đối với amin bậc một.

Nhựa được đánh dấu bằng 6-carboxyfluorescein-NHS (6-FAM-NHS)

Nhựa được xử lý bằng 2 đương lượng 6-FAM-NHS trong 1% DIEA/N,N-dimetylformamit và khuấy hoặc lắc ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khi hoàn thành, nhựa được hút khô, rửa hai lần bằng N,N-dimetylformamit, một lần bằng DCM và một lần bằng metanol và làm khô để tạo ra nhựa màu da cam, nhựa này âm tính đối với thử nghiệm ninhydrin.

Phương pháp chung để tách và khử bảo vệ peptit gắn kết trên nhựa

Peptit được tách ra khỏi nhựa bằng cách lắc trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trong dung dịch tách chứa 80% TFA, 5% nước, 5% thioanisol, 5% phenol, 2,5% TIS, và 2,5% EDT (1ml/0,1g nhựa). Nhựa được lấy ra bằng cách lọc và rửa hai lần bằng TFA. TFA được làm bay hơi ra khỏi phần lọc, và sản phẩm được kết tủa bằng ete (10ml/0,1g nhựa), thu hồi bằng cách ly tâm, rửa hai lần bằng ete (10ml/0,1g nhựa) và làm khô để tạo ra peptit .

Phương pháp chung để tinh chế peptit

Peptit thô được tinh chế trên hệ sắc ký HPLC điều chế Gilson chạy phần mềm phân tích Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) trên cột nén hướng tâm chứa 2 đoạn $25 \times 100\text{mm}$ được nạp hạt $15\mu\text{m}$ C18 Delta-Pak™ có kích thước lỗ $100\text{\AA}$ và rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien liệt kê dưới đây. Từ 1 đến 2 mililit dung dịch peptit thô (10mg/ml trong 90% DMSO/nước) được tinh chế mỗi lần bơm. Các đỉnh chứa sản phẩm từ mỗi lần chạy được thu hồi và làm đông khô. Tất cả các chu trình điều chế được chạy ở tốc độ 20ml/phút với dung môi rửa giải là dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril.

Phương pháp chung để sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) phân tích

HPLC phân tích được thực hiện trên hệ nối tiếp Hewlett-Packard 1200 với bộ dò mảng diot và bộ dò huỳnh quang Hewlett-Packard 1046A chạy phần mềm HPLC 3D ChemStation phiên bản A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) trên cột YMC $4,6 \times 250\text{mm}$ được nạp hạt ODS-AQ $5\mu\text{m}$ có kích thước lỗ $120\text{\AA}$ và rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien nêu dưới đây sau khi làm cân bằng trước ở điều kiện ban đầu trong 7 phút. Dung môi rửa giải là dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril. Tốc độ dòng đối với tất cả các dung môi gradien là 1ml/phút .

F-Bak: Chuỗi dò peptit Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

Nhựa Fmoc-Rink amit MBHA được kéo dài bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp peptit chung để tạo ra peptit gắn kết trên nhựa được bảo vệ ($1,020\text{g}$). Nhóm Mtt được loại bỏ, đánh dấu bằng 6-FAM-NHS và tách và khử bảo vệ như được mô tả trên đây để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu da cam ($0,37\text{g}$). Sản phẩm này được tinh chế bằng RP-HPLC. Các phân đoạn qua đỉnh chính được thử nghiệm bằng RP-HPLC phân tích, và các phân đoạn tinh khiết được tách ra và làm đông khô, trong đó hợp chất nêu ở đề mục này ($0,0802\text{g}$) dưới dạng chất rắn màu vàng tạo ra đỉnh chính; MALDI-MS $m/z = 2137,1 [(M+H)^+]$.

Phương pháp khác để tổng hợp chuỗi dò Peptit F-Bak: Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH₂

Peptit được bảo vệ được gắn lên $0,25\text{mmol}$ nhựa Fmoc-Rink amit MBHA (Novabiochem) trên thiết bị tổng hợp peptit tự động hóa Applied Biosystems 433A

chạy chu kỳ kết hợp Fastmoc™ bằng cách sử dụng cột đã được nạp trước 1mmol axit amino, ngoại trừ lysin được đánh dấu bằng fluorescein(6-FAM), trong đó 1mmol Fmoc-Lys(4-methyltrityl) được cân và cho lên cột. Nhóm axetyl đầu tận cùng N được đưa vào bằng cách cho 1mmol axit axetic vào cột và việc kết hợp như được mô tả trên đây. Việc loại bỏ chọn lọc nhóm 4-methyltrityl được thực hiện bằng dung dịch DCM:TIS:TFA (95:4:1, thể tích) chảy qua nhựa trong 15 phút, tiếp đó tôi bằng dòng dimethylformamit. Chất đồng phân duy nhất 6-carboxyfluorescein-NHS được cho phản ứng với lysin mạch nhánh trong 1% DIEA trong N,N-dimethylformamit và được xác nhận hoàn thành bởi thử nghiệm ninhydrin. Peptit được tách ra khỏi nhựa và mạch nhánh được khử bảo vệ bằng cách xử lý bằng TFA/nước/phenol/thioanisol/triisopropylsilan: 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (80:5:5:5:2,5:2,5, thể tích), và peptit thô được thu hồi bằng cách kết tủa bằng diethyl ete. Peptit thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo, và độ tinh khiết và độ đồng nhất của nó được xác nhận bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo phân tích và phổ khối hấp thụ laser được hỗ trợ bởi chất nền ($m/z = 2137,1 ((M+H)^+)$).

Thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET)

Hợp chất đại diện được pha loãng hàng loạt trong dimethyl sulfoxit (DMSO) bắt đầu ở 50 μ M (2 $\times$ nồng độ ban đầu; 10% DMSO) và 10 μ l được chuyển vào đĩa 384 lỗ. Sau đó, 10 μ l hỗn hợp protein/chuỗi dò/kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ ở các nồng độ cuối cùng được thể hiện trong Bảng 1. Sau đó, mẫu được trộn trên máy lắc trong 1 phút và ủ trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi thử nghiệm, chuỗi dò/kháng thể và protein/chuỗi dò/kháng thể được đưa vào mỗi đĩa thử nghiệm tương ứng làm đối chứng âm và đối chứng dương. Huỳnh quang được đo trên thiết bị Envision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng bộ lọc kích thích 340/35nm và bộ lọc phát xạ 520/525 (F-Bak peptit) và 495/510nm (kháng thể kháng histidin được đánh dấu bằng Tb). Hằng số ức chế (K_i) được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây và được xác định bằng cách sử dụng công thức Wang (Wang Z.-X. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of 2 Different Ligands To A Protein Molecule. *FEBS Lett.* 1995, 360:111-4).

Bảng 1. Protein, chuỗi dò và kháng thể được sử dụng trong thử nghiệm TR-FRET

Protein	Chuỗi dò	Protein (nM)	Chuỗi dò (nM)	Kháng thể	Kháng thể (nM)
GST-Bcl-2	Chuỗi dò F-Bak Peptit Axetyl-(SEQ ID NO: 1 GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) SEQ ID NO: 2 INR-amit)	1	100	kháng GST đánh dấu bằng Tb	1

6-FAM = 6-carboxyfluorescein; Tb = terbi; GST = glutathion S-transferaza

Sau đó, mẫu được trộn trên máy lắc trong 1 phút và ủ trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi thử nghiệm, chuỗi dò/kháng thể và protein/chuỗi dò/kháng thể được đưa vào mỗi đĩa thử nghiệm tương ứng làm đối chứng âm và đối chứng dương. Huỳnh quang được đo trên thiết bị Envision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng bộ lọc kích thích 340/35nm và bộ lọc phát xạ 520/525 (F-Bak peptit) và 495/510nm (kháng thể kháng histidin được đánh dấu bằng Tb).

Hằng số ức chế (K_i) đối với các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây. Trong đó, K_i của hợp chất được biểu hiện là “>” (lớn hơn) một giá trị bằng số nào đó, điều đó có nghĩa là giá trị ái lực gắn kết lớn hơn các giới hạn phát hiện của thử nghiệm được sử dụng. Khi K_i của hợp chất được biểu hiện là “<” (nhỏ hơn) một giá trị bằng số nào đó, điều đó có nghĩa là giá trị ái lực gắn kết nhỏ hơn giới hạn phát hiện của thử nghiệm được sử dụng.

Bảng 2. Giá trị K_i (μM) ức chế gắn kết Bcl-2 trong thử nghiệm TR-FRET

Ví dụ số	Giá trị K_i (μM) ức chế gắn kết Bcl-2 trong thử nghiệm TR-FRET
1	<0,000010
2	<0,000010
3	<0,000010
4	<0,000010
5	<0,000010

Hằng số ức chế (K_i) là hằng số phân giải của phức chất enzym-chất ức chế hoặc phức chất protein/phân tử nhỏ, trong đó phân tử nhỏ đang ức chế gắn kết của một

protein này với một protein khác. Giá trị K_i lớn cho biết ái lực gắn kết thấp và giá trị K_i nhỏ cho biết ái lực gắn kết cao.

Số liệu trong Bảng 2 thể hiện hằng số ức chế trong quá trình ức chế chuỗi dò peptit Bak BH3 gắn kết với protein Bcl-2 và cho biết rằng hợp chất theo sáng chế có ái lực gắn kết cao đối với protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình. Do đó, hợp chất được mong đợi là có lợi để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện.

Thử nghiệm độ sống sót của tế bào RS4;11

Dòng tế bào bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính (ALL: acute lymphoblastic leukemia) RS4;11 được sử dụng làm dòng tế bào người nguyên phát để đánh giá hoạt tính tế bào của chất chọn lọc Bcl-2 *in vitro* và hiệu lực của chúng *in vivo*. Các nghiên cứu trước đây đã thể hiện bằng profil BH3, một thử nghiệm ty lap thể để phân loại các khối trong con đường chết tế bào theo chương trình nội tại, rằng tế bào RS4;11 phụ thuộc mạnh vào BCL-2 để sống sót và nhạy với chất ức chế ABT-737 thành viên của họ Bcl-2 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Sự phổ biến của Bcl-2 được tạo phức với protein BH 3 tiền chết tế bào theo chương trình trong RS4;11 cho giả thuyết rằng các tế bào này được “mẫn cảm sơ bộ” hoặc nhạy cảm hơn với sự chết tế bào bằng cơ chế đối kháng của protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình mà sự sống của chúng phụ thuộc vào.

Tế bào RS4;11 được nuôi cấy trong môi trường RPMI-1640 có bổ sung 2mm L-glutamin, 10% FBS, natri pyruvat 1mM, HEPES 2mM, 1% penixilin/streptomycin (Invitrogen), 4,5g/l glucoza và bảo quản ở 37°C chứa 5% CO₂. Để thử nghiệm hoạt tính tế bào của các hợp chất *in vitro*, các tế bào được xử lý ở nồng độ 50.000 tế bào mỗi lỗ trên đĩa vi chuẩn độ có 96 lỗ với sự có mặt của 10% huyết thanh người trong 48 giờ trong ngăn được làm ẩm chứa 5% CO₂. Giá trị EC₅₀ độc tính tế bào được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm CellTiter Glo (Promega) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất. Giá trị EC₅₀ được xác định dưới dạng phần trăm tế bào sống sót sau khi xử lý so sánh với tế bào đối chứng không được xử lý.

Bảng 3. Giá trị EC₅₀ đối với tế bào RS4;11 (μM)

Hợp chất thu được từ Ví dụ số #	EC ₅₀
1	0,31
2	0,18
3	0,041
4	>1
5	0,042

Bảng 3 thể hiện tính hữu ích của hợp chất có công thức I trong việc ức chế chức năng protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình ở vỏ tế bào. Dòng tế bào bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính (ALL) RS4;11 được thể hiện bởi profil BH3, một thử nghiệm ty lap thể để phân loại các khối trong con đường chết tế bào theo chương trình nội tại, là phụ thuộc mạnh vào Bcl-2 để sống sót và nhạy cảm với chất ức chế thành viên của họ Bcl-2 ABT-737 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). Khả năng của hợp chất trong việc tiêu diệt tế bào RS4;11 là phép đo trực tiếp khả năng của hợp chất trong việc ức chế chức năng protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình. Hợp chất có công thức I là rất hữu hiệu trong việc tiêu diệt tế bào RS4;11 như được chứng minh bởi giá trị EC₅₀ thấp.

Dạng trung hòa của hợp chất nói chung và thậm hơn đáng kể so với dạng mang điện (Chakrabarti, A.C.; Clark-Lewis, I.; Harrigan, P.R.; Cullis, P.R. Biophysical Journal. 1992, 61, 228-234). Hơn nữa, sự có mặt của phần mang điện có thể làm cho tốc độ thẩm giảm tới 10¹⁰ lần so với tốc độ thấp quan sát được đối với loại trung hòa tương ứng (Ellens, H.; Eddy, E.P.; Lee, C.; Dougherty, P.; Lago, A.; Xiang, J.; Elliot, J.D.; Cheng, H.; Ohlstein, E.; Smith, P. Advanced Drug Delivery Reviews. 1997, 23, 99-109). Các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm phosphat, được cho là mang điện âm ở độ pH sinh lý, ngoài gốc axylsufonamit mà được cho là mang điện âm ở độ pH sinh lý. Do đó, mong đợi rằng hợp chất theo sáng chế, chứa nhiều nhóm mang điện âm ở độ pH sinh lý, không thể thẩm qua màng tế bào của tế bào RS4;11 và gây ra sự chết tế bào theo chương trình, hoặc sự chết tế bào đã được lập trình. Như được chứng minh trong Bảng 3, các hợp chất theo sáng chế có khả năng thẩm qua màng tế bào không cần thiết và gây ra sự chết tế bào theo chương trình.

Xác định độ hòa tan

Chất phản ứng được sử dụng bao gồm dung dịch HCl 0,1N, JT Baker Lot G08515; và 50mm Phosphat pH=7,4, μ =0,155 w/ NaCl, NB93214-089. Dụng cụ/thiết bị được sử dụng bao gồm: Mettler Toledo, UMX2, LC805269; Rainin Pipette: 1000 μ l RF09683 μ l, 200 μ l RF20783; chậu nước: Vankel, LC 954896, đặt ở 25°C và 25 RPM, nhiệt kế: TB085699); và chậu nước: Vankel, LC 127535, đặt ở 37°C và 25 RPM, nhiệt kế: TB096544).

Các hợp chất thu được từ các Ví dụ được thử nghiệm trong môi trường nước ở 25°C hoặc 37°C. Lượng dư của được chất được cân và trộn với phần phân ước của môi trường đích trong lọ thủy tinh sạch. Lọ được đậy kín bằng nắp và bọc bằng lá nhôm, sau đó trộn đảo trong chậu nước ở nhiệt độ 25°C hoặc 37°C, nếu thích hợp. Khi cân bằng được thiết lập, mẫu được lấy ra khỏi chậu nước và độ pH cuối cùng được đo. Huyền phù được lọc qua bộ lọc xy lanh Millex-LG 0,2 μ m, 4mm (màng PTFE ưa nước, Millipore, Lot N9JN70696). Mỗi bộ lọc chỉ được sử dụng cho 1 mẫu và 3 giọt đầu tiên được loại bỏ. Phần lọc được phân tích sau khi pha loãng thích hợp bằng dung môi tương tự như được sử dụng đối với dung dịch gốc. Ba mẫu lặp được điều chế. Nồng độ của mẫu được tính dựa vào đường cong cân bằng đối với hợp chất.

Bảng 4. Độ tan trong nước ở độ pH=7,4

Hợp chất thu được từ Ví dụ số	Độ tan trong nước (pH=7,4, μ g/ml)
1	>1159
2	>4820
3	>10850
4	169
5	>6580
1M	<1
2B	<4
3E	<1
6	<1
7	<1

nd = không xác định được

Số liệu trong Bảng 4 cho biết độ tan trong nước tăng dần đối với các hợp chất thu được từ các Ví dụ 1-5, so với các hợp chất gốc thu được từ các Ví dụ 1M, 2B, 3E, 6, và 7.

Tầm quan trọng của độ tan đối với dạng phân liều rắn giải phóng trung gian dùng qua đường uống có thể được tìm thấy trong tài liệu U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [online], August 2000 [May 19, 2010].

Nguồn từ Internet:<URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>>.

Một báo cáo về sự ảnh hưởng của độ tan lên độ sinh khả dụng qua đường uống của dược chất có thể được tìm thấy trong tài liệu WEI-QUIN TONG. Developability Assessment Supporting Drug Candidate Selection. Integrated Drug Product Development Process, University of Utah [online], July 17-19, 2006 [May 14, 2010].

Nguồn từ Internet:< URL:

<http://www.pharmacy.utah.edu/pharmaceutics/pdf/Developability.pdf>>.

Mong đợi rằng, do hợp chất có công thức I gắn kết với Bcl-2, chúng cũng sẽ hữu dụng dưới dạng chất gắn kết với protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình có cấu trúc tương tự với Bcl-2, ví dụ như các protein chống lại sự chết tế bào theo chương trình Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 và Bfl-1/A1.

Sự liên quan của Bcl-2 trong bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô thể nang, khối u ác tính thể lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu dòng tủy, u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô

bào mạn tính, u tủy hoặc ung thư lá lách, và các bệnh tương tự được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US 2004/36770, số công bố WO 2005/049593, và PCT/US 2004/37911, số công bố WO 2005/024636.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh miễn dịch và bệnh tự miễn được mô tả trong tài liệu Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; và New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được bộc lộ US 60/988,479.

Sự liên quan của protein Bcl-2 trong sự thải bỏ mô ghép tủy xương được bộc lộ trong US 11/941,196.

Sự biểu hiện quá mức của protein Bcl-2 liên quan tới sự kháng với hóa trị liệu, kết quả lâm sàng, tiến triển bệnh, tiên lượng chung hoặc tổ hợp của chúng trong nhiều bệnh ung thư và rối loạn của hệ miễn dịch. Bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại khối u máu và khối u rắn như u dây thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bạch cầu đơn nhân, u nguyên tủy bào, ung thư tuyến, sacom mạch, u tế bào hình sao, bạch cầu đơn nhân dòng tủy và tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, carxinom tế bào đáy, carxinom ống dẫn mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú (kể cả ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen), carxinom có nguồn gốc phế quản, u limphô Burkitt, bệnh ung thư cổ tử cung, sacom sụn, u sụn, carxinom sụn, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư kết-trực tràng, u sọ-hầu, carxinom u tuyến nang, các thay đổi loạn dưỡng tăng sinh (loạn sản và dị sản), carxinom phổi, bệnh ung thư nội mạc tử cung, sacom nội mô, u tế bào màng, carxinom biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen, tăng tiểu cầu nguyên phát, khối u Ewing, sacom sợi, carxinom dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm, bệnh lá nuôi kỳ thai nghén, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh liên quan đến chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt không nhạy cảm với

hocmon, sacom cơ trơn, sacom mỡ, bệnh ung thư phổi (kể cả ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ), u nội mô bạch huyết-sacom, sacom bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô (u lymphô, kể cả u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, u lymphô có nang, u lymphô Hodgkin và u lymphô không Hodgkin), bệnh ác tính và rối loạn tăng sinh của bang quang, vú, kết tràng, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, bệnh ác tính dạng lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, carxinom tụy, u nguyên bào tụy, u melanin, u màng não, u trung biểu mô, đa u tụy, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, sacom cơ, u nguyên bào thần kinh, u tế bào thần kinh đệm ít gai, bệnh ung thư miệng, sacom mô tạo xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến hình nhú, carxinom tuyến hình nhú, u lymphô tế bào T ngoại vi, u tuyến tụy, tăng hồng cầu vô căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (kể cả ung thư tuyến tiền liệt không nhạy với hocmon (kháng), bệnh ung thư trực tràng, carxinom tế bào trực tràng, u nguyên bào võng mạc, sacom cơ vân, sacom, carxinom tuyến bã nhờn, u tinh, bệnh ung thư da, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, khối u rắn (carxinom và sacom), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tế bào vảy, u màng hoạt dịch, carxinom tuyến mô hôi, bệnh ung thư tinh hoàn (kể cả ung thư tinh hoàn tế bào mầm), bệnh ung thư tuyến giáp, macroglobulin-huyết Waldenström, khối u tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung, khối u Wilms và các bệnh tương tự.

Cũng mong đợi rằng hợp chất có công thức (I) sẽ ức chế sự phát triển của tế bào biểu hiện protein Bcl-2 được tạo ra từ bệnh ung thư ở nhũ nhi hoặc khối u tân sinh kể cả sacom cơ vân ở phôi thai, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính ở nhũ nhi, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính ở nhũ nhi, sacom cơ vân phế nang ở nhũ nhi, u tế bào màng thoái biến ở nhũ nhi, u lymphô tế bào lớn thoái biến ở nhũ nhi, u nguyên bào tủy thoái biến ở nhũ nhi, khối u dạng quái thai/hình gậy không điển hình ở nhũ nhi của hệ thần kinh trung ương, bệnh bạch cầu cấp tính biphenotyp ở nhũ nhi, u lymphô Burkitts ở nhũ nhi, bệnh ung thư ở nhũ nhi thuộc họ khối u Ewing như khối u thần kinh ngoại bì nguyên thủy, khối u Wilm thoái biến lan tỏa ở nhũ nhi, khối u Wilm mô học thuận lợi ở nhũ nhi, u nguyên bào đệm ở nhũ nhi, u nguyên bào tủy ở nhũ nhi, u nguyên bào thần kinh ở nhũ nhi, u nguyên tủy bào có nguồn gốc u nguyên bào thần kinh ở nhũ nhi, bệnh ung thư tiền tế bào B (như bệnh bạch cầu) ở nhũ nhi, sacom xương ở nhũ nhi,

khối u thận hình que ở nhũ nhi, sacrom cơ vân ở nhũ nhi, và bệnh ung thư tế bào T ở nhũ nhi như u lymphô và ung thư da và các bệnh tương tự.

Rối loạn tự miễn dịch bao gồm hội chứng bệnh thiếu hụt miễn dịch mắc phải (AIDS: acquired immunodeficiency disease syndrome), hội chứng tăng sinh lymphô tự miễn dịch, bệnh thiếu máu tan huyết, bệnh viêm, và giảm tiểu cầu, bệnh miễn dịch cấp hoặc mạn tính liên quan đến cấy ghép cơ quan, bệnh Addison, bệnh dị ứng, chứng rụng lông tóc, chứng rụng lông tóc hình cung, bệnh vữa động mạch/xơ cứng động mạch, vữa xơ động mạch, bệnh viêm khớp (kể cả viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp mạn tính ở tuổi vị thành niên, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm khớp Lyme, viêm khớp vảy nến và viêm khớp phản ứng), bệnh tự miễn có bọt rộp, hội chứng Bassen-Kornzweid (abetalipoproteinemia), bệnh liên quan đến thiếu hụt miễn dịch mắc phải, bệnh miễn dịch cấp tính liên quan đến cấy ghép cơ quan, bệnh xanh tím đầu chi mắc phải, nhiễm ký sinh trùng hoặc bệnh truyền nhiễm cấp và mạn tính, viêm tụy cấp tính, suy thận cấp tính, bệnh thấp cấp tính, viêm tủy ngang cấp tính, ung thư tuyến, tiếng đập lạc vị tâm nhĩ, hội chứng suy hô hấp (cấp) ở người trưởng thành, phức hợp sa sút tâm thần do bệnh AIDS, xơ gan do rượu, tổn thương gan do rượu, viêm gan do rượu, viêm kết mạc dị ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm mũi dị ứng, bệnh dị ứng và bệnh hen, thải bỏ dị ghép, chứng thiếu hụt alpha-1-antitrypsin, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, chứng thiếu máu, đau thắt ngực, bệnh phổi liên quan đến viêm đốt sống dạng thấp, thoái hóa tế bào sừng trước, độc tế bào qua trung gian kháng thể, hội chứng kháng phospholipid, phản ứng tăng nhạy cảm kháng thụ thể, phình động mạch chủ và mạch ngoại biên, giải phẫu động mạch chủ, cao huyết áp động mạch, xơ cứng động mạch, đường rò động-tĩnh mạch, bệnh khớp, suy nhược, bệnh hen, mất điều hòa, bệnh dị ứng, rung tâm nhĩ (duy trì hoặc kịch phát), cuồng động tâm nhĩ, chẹn tâm nhĩ thất, giảm năng tuyến giáp tự miễn thể teo, thiếu máu tan huyết tự miễn, viêm gan tự miễn, viêm gan tự miễn typ 1 (viêm gan tự miễn cổ điển hoặc dạng lupoid), giảm glucoza-huyết qua trung gian tự miễn, giảm bạch cầu trung tính tự miễn, giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh tuyến giáp tự miễn, u lymphô tế bào B, thải bỏ mảnh ghép xương, thải bỏ trong cấy ghép tủy xương (BMT: bone marrow transplant), tắc nghẽn do viêm tiểu phế quản, phong bế bó nhánh, chứng cháy nắng, chứng suy mòn, loạn nhịp tim, hội chứng choáng váng liên quan đến bệnh tim, khối u tim, bệnh cơ tim, phản ứng viêm trong

ghép đường tắt tim-phổi, thải bỏ mảnh ghép sụn, thoái hóa vỏ tiểu não, rối loạn tiểu não, nhịp tim nhanh nhĩ hỗn loạn hoặc nhiều điểm, rối loạn liên quan đến hóa trị liệu, nhiễm chlamydia, chứng ứ mật, chứng nghiện rượu mạn tính, viêm gan mạn tính, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh miễn dịch mạn tính liên quan đến cấy ghép cơ quan, viêm phổi tăng bạch cầu ưa eosin mạn tính, bệnh viêm mạn tính, bệnh nấm candida niêm mạc da mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: chronic obstructive pulmonary disease), nhiễm độc salixylat mạn tính, thiếu hụt miễn dịch đa dạng thông thường (giảm gamaglobulin-huyết thay đổi thông thường), viêm kết mạc, bệnh phổi mô kẽ liên quan tới bệnh mô liên kết, viêm da tiếp xúc, thiếu máu tan huyết dương tính với Coombs, bệnh tim phổi, bệnh Creutzfeldt-Jakob, viêm gan tự miễn nguồn gốc ẩn, viêm phế nang xơ hóa nguồn gốc ẩn, nhiễm khuẩn âm tính nuôi cấy, bệnh xơ hóa nang, rối loạn liên quan tới trị liệu bằng xytokin, bệnh Crohn, sa sút tâm thần do chấn thương não, bệnh hủy myelin, sốt xuất huyết dengue, viêm da, bệnh xơ cứng bì, các tình trạng của da, bệnh phổi liên quan đến viêm da cơ/viêm đa cơ, bệnh đái tháo, bệnh xơ cứng động mạch đái tháo, bệnh đái tháo đường, bệnh thể Lewy lan tỏa, bệnh cơ tim giãn nở, bệnh cơ tim xung huyết giãn nở, lupus ban đỏ dạng đĩa, rối loạn của hạch nền, đông máu lan tỏa nội mạch, hội chứng Down ở tuổi trung niên, bệnh phổi mô kẽ do thuốc gây ra, bệnh viêm gan do thuốc gây ra, rối loạn vận động gây ra do thuốc chẹn dopamin CNS, thụ thể, độ nhạy với thuốc, bệnh eczema, viêm não tủy, viêm nội mạc tim, bệnh nội tiết, viêm màng hoạt dịch do bệnh ruột non, viêm nắp thanh quản, nhiễm virus Epstein-Barr, đau đầu chi, rối loạn ngoài bó tháp và tiểu não, hội chứng thực bào máu có tính chất gia đình, thải bỏ mô cấy tuyến ức thai nhi, mất điều hòa Friedreich, rối loạn động mạch ngoại biên chức năng, vô sinh ở nữ giới, chứng xơ hóa, bệnh phổi xơ hóa, nhiễm nấm, hoại thư sinh hơi, u dạ dày, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận, hội chứng Goodpasture, giảm năng tuyến giáp tự miễn có bướu cổ (bệnh Hashimoto), viêm khớp thống phong, thải ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, nhiễm khuẩn gram âm, nhiễm khuẩn gram dương, u hạt do vi sinh vật nội bào, nhiễm streptococci nhóm B (GBS: group B streptococci), bệnh Grave, bệnh phổi liên quan đến chứng nhiễm hemosiderin, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hallerorden-Spatz, viêm tuyến giáp Hashimoto, cảm mạo, thải ghép tim, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh ác tính của chất tạo huyết (bệnh bạch cầu và u limphô), thiếu máu tan huyết, hội chứng tan huyết ure

huyết/ban xuất huyết giảm tiêu cầu tan huyết khối, xuất huyết, ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan C, nhiễm HIV/bệnh thần kinh do HIV, bệnh Hodgkin, giảm năng tuyến cận giáp, chứng múa giật Huntington, rối loạn vận động tăng động, phản ứng tăng cảm, viêm thành phế nang tăng cảm, tăng năng tuyến giáp, rối loạn vận động giảm động, đánh gia trực hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận, bệnh Addison tự phát, giảm bạch cầu tự phát, xơ hóa khối tự phát, giảm tiêu cầu tự phát, bệnh gan đặc ứng, chứng teo cơ cột sống ở trẻ nhỏ, bệnh nhiễm, viêm động mạch chủ, bệnh viêm ruột, đái tháo đường phụ thuộc insulin, viêm phổi mô kẽ, viêm màng mắt/viêm màng mạch nhỏ, viêm thần kinh thị giác, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, bệnh đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu ác tính ở tuổi vị thành niên, viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên, chứng teo cơ cột sống ở tuổi vị thành niên, sarcom Kaposi, bệnh Kawasaki, thải ghép thận, bệnh viêm phổi cấp do legionella gây ra, bệnh Leishmania, bệnh phong, tổn thương hệ vỏ não-tủy sống, bệnh IgA dải, tăng lipit-huyết, thải ghép gan, bệnh Lyme, phù bạch huyết, bệnh phổi thâm nhiễm lymphô bào, sốt rét, vô sinh tự phát ở nam giới hoặc NOS, chứng mô bào-huyết ác tính, u melanin ác tính, viêm màng não, màng não cầu-huyết, viêm vi mạch ở thận, chứng đau nửa đầu, rối loạn nhiều hệ thống do ty lạp thể, bệnh mô liên kết phức hợp, bệnh phổi liên quan đến bệnh mô liên kết phức hợp, tăng globulin miễn dịch đơn dòng, đa u tủy, thoái hóa nhiều hệ thống (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager và Machado-Joseph), viêm não đau cơ/bệnh Royal Free, chứng nhược cơ năng, viêm vi mạch ở thận, nhiễm *mycobacterium avium intracellulare*, bệnh lao do *mycobacterium*, hội chứng loạn sản tủy, nhồi máu cơ tim, rối loạn thiếu máu cục bộ cơ tim, carcinom mũi-họng, bệnh phổi mạn tính ở trẻ mới sinh, viêm thận, bệnh hư thận, hội chứng thận hư, bệnh thoái hóa thần kinh, chứng teo cơ I do thần kinh, sốt trong bệnh thần kinh, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, tắc nghẽn động mạch chủ bụng và các nhánh của nó, rối loạn động mạch tắc nghẽn, thải ghép cơ quan, viêm tinh hoàn/viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn/quá trình đảo ngược ống dẫn tinh, phì đại các cơ quan, viêm xương khớp, bệnh loãng xương, suy buồng trứng, thải ghép tụy, bệnh nhiễm ký sinh, thải ghép tuyến cận giáp, bệnh Parkinson, bệnh viêm chậu hông, pemphigut thông thường, pemphigut tróc, dạng pemphigt, viêm mũi quanh năm, bệnh màng tim, bệnh vữa xơ động mạch ngoại biên, rối loạn mạch ngoại biên, viêm phúc mạc, thiếu máu ác tính, viêm màng mạch nhỏ do chất thể thủy tinh, viêm phổi do *pneumocystis carinii*, viêm

phổi, hội chứng POEMS (bệnh đa dây thần kinh, phì đại các cơ quan, bệnh nội tiết, tăng globulin miễn dịch đơn dòng, và hội chứng biến đổi da), hội chứng sau tưới máu, hội chứng sau bơm, hội chứng mở tim sau nhồi máu cơ tim, bệnh phổi mô kẽ sau nhiễm khuẩn, suy buồng trứng sớm, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan xơ cứng nguyên phát, phù niêm nguyên phát, cao huyết áp động mạch phổi nguyên phát, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, viêm mạch nguyên phát, liệt trên nhân tiến triển, bệnh vẩy nến, bệnh vẩy nến typ 1, bệnh vẩy nến typ 2, bệnh khớp vẩy nến, cao huyết áp động mạch phổi thứ phát sau bệnh mô liên kết, biểu hiện viêm đa động mạch có nút ở phổi, bệnh phổi mô kẽ sau viêm, xơ hóa do chiếu xạ, liệu pháp chiếu xạ, hiện tượng và bệnh Raynaud, bệnh Raynoud, bệnh Refsum, nhịp tim nhanh QRS hẹp bình thường, bệnh Reiter, NOS bệnh thận, cao huyết áp mạch máu thận, tổn thương tái tưới máu, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh phổi mô kẽ đi kèm với bệnh viêm đa khớp dạng thấp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh sarcoit, hội chứng Schmidt, xơ cứng bì, chứng múa giật tuổi già, sa sút tâm thần tuổi già dạng thể Lewy, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, bệnh khớp huyết thanh âm tính, sốc, bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh phổi liên quan đến bệnh Sjögren, hội chứng Sjörgren, thải dị ghép da, hội chứng thay da, thải ghép ruột non, tính tự miễn dịch của tinh trùng, xơ cứng rải rác (tất cả các dạng phụ), mất điều hòa tủy sống, thoái hóa tủy sống tiểu não, bệnh khớp-đốt sống, thiếu hụt đa tuyến rải rác typ I, thiếu hụt đa tuyến rải rác typ II, bệnh Still, viêm cơ do streptococcal, đột quy, tổn thương cấu trúc tiểu não, viêm não xơ hóa bán cấp, viêm mắt đồng cảm, ngứa, giang mai hệ tim-mạch, phản vệ hệ thống, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên khởi phát hệ thống, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh phổi liên quan đến lypus ban đỏ hệ thống, xơ hóa hệ thống, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến xơ hóa hệ thống, bệnh viêm động mạch/bệnh Takayasu tế bào T hoặc FAB ALL, chứng giãn mao mạch, bệnh qua trung gian, typ Th2 và typ Th1, viêm tắc mạch tạo huyết khối, bệnh giảm tiểu cầu, viêm tuyến giáp, nhiễm độc, hội chứng sốc độc tố, cấy ghép, trần thương/xuất huyết, viêm gan tự miễn typ 2 (viêm gan kháng thể kháng LKM), kháng insulin typ B kết hợp với chứng dày lớp gai đen, phản ứng tăng cảm typ III, phản ứng tăng cảm typ IV, bệnh khớp viêm loét đại tràng, viêm loét đại tràng, chứng đau thắt ngực không ổn định, ure-huyết, nhiễm khuẩn niệu, mày đay, viêm màng mạch nhỏ, bệnh van tim, chứng căng giãn tĩnh mạch, viêm mạch, bệnh phổi lan tỏa do viêm mạch, bệnh tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch, rung

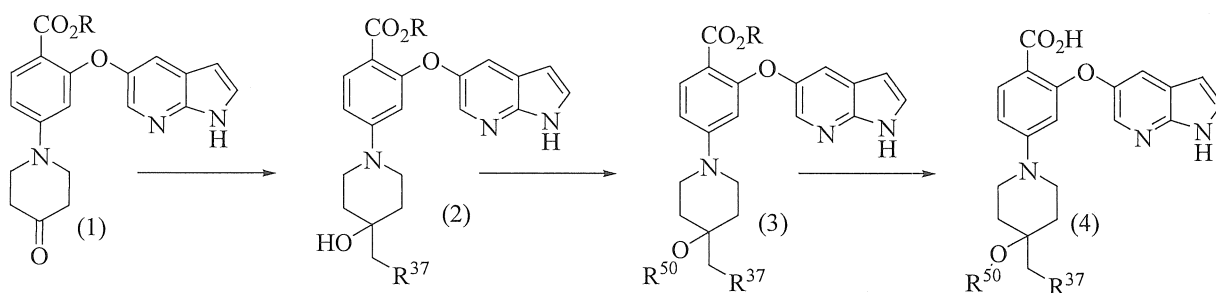
tâm thất, bệnh gan cấp tính bạch tạng, nhiễm virus và nấm, viêm não do virus/viêm màng não vô khuẩn, hội chứng thực bào liên quan đến virus, bệnh u hạt Wegener, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, thải dị ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh khớp liên quan đến yersinia và salmonella và các bệnh tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt dưới đây có nghĩa được thể hiện sau đây. ADDP nghĩa là 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin; AD-mix- β nghĩa là hỗn hợp bao gồm (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, và K₂SO₄; 9-BBN nghĩa là 9-borabicyclo(3.3.1)nonan; Boc nghĩa là tert-butoxycarbonyl; (DHQD)₂PHAL nghĩa là hydroquinidin 1,4-phthalazindyl diethyl ete; DBU nghĩa là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DIBAL nghĩa là diisobutyl nhôm hydrua; DIEA nghĩa là diisopropyletylamin; DMAP nghĩa là N,N-dimetylaminopyridin; DMF nghĩa là N,N-dimetylformamit; dmpe nghĩa là 1,2-bis(dimetylphosphino)-etan; DMSO nghĩa là dimetylsulfoxit; dppb nghĩa là 1,4-bis(diphenyl-phosphino)-butan; dppe nghĩa là 1,2-bis(diphenylphosphino)etan; dppf nghĩa là 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; dppm nghĩa là 1,1-bis(diphenylphosphino)-metan; EDAC·HCl nghĩa là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimitt hydroclorua; Fmoc nghĩa là fluorenylmetoxycarbonyl; HATU nghĩa là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; HMPA nghĩa là hexametylphosphoramit; IPA nghĩa là rượu isopropylic; MP-BH₃ nghĩa là macroporous trietylamihi metylpolystyren xyanoborohydrua; TEA nghĩa là trietylamin; TFA nghĩa là axit trifloaxetic; THF nghĩa là tetrahydrofuran; NCS nghĩa là N-closucxinimit; NMM nghĩa là N-metylmorpholine; NMP nghĩa là N-metylpyrolidin; PPh₃ nghĩa là triphenylphosphin.

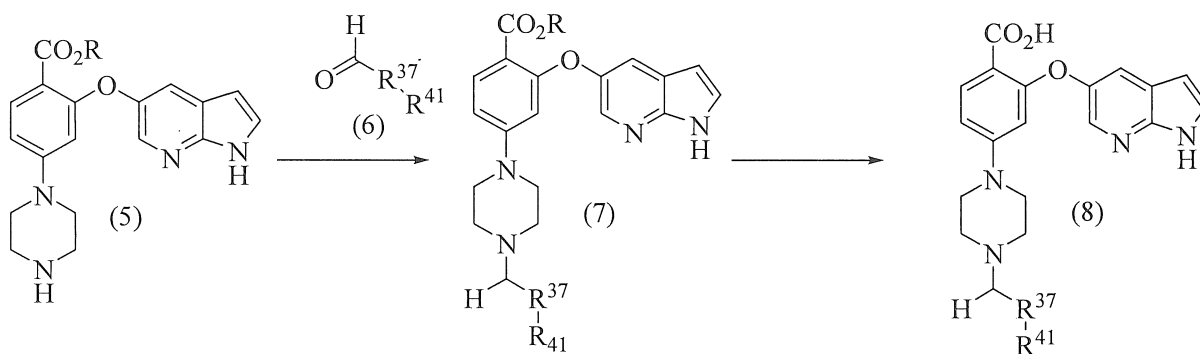
Các sơ đồ dưới đây được thể hiện để đưa ra cái được cho là việc mô tả hữu ích nhất và dễ hiểu nhất về các quy trình và khái niệm được mô tả trong bản mô tả. Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả có thể được tổng hợp bằng các quy trình hóa học, ví dụ về chúng được thể hiện ở đây. Điều này được hiểu rằng thứ tự của các bước trong quy trình có thể được thay đổi, rằng chất phản ứng, dung môi và điều kiện phản ứng có thể được thay thế bằng chất phản ứng, dung môi và điều kiện phản ứng được mô tả cụ thể, và rằng các gốc dễ bị tấn công có thể được bảo vệ và khử bảo vệ, nếu cần.

Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế như được thể hiện trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 7 để điều chế hợp chất có công thức (I), là đại diện của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất có công thức (1), trong đó R là alkyl, có thể được chuyển thành hợp chất có công thức (2) bằng cách sử dụng $R^{37}CH^2MgX^1$, trong đó X^1 là halogenua, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ete hoặc tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (2) bằng cách sử dụng bazơ mạnh như NaH và $R^{50}X^2$, trong đó X^2 là halogenua và R^{50} là như được mô tả ở đây. Hợp chất có công thức (3), khi được xử lý bằng dung dịch NaOH hoặc LiOH trong nước, sẽ tạo ra hợp chất có công thức (4).

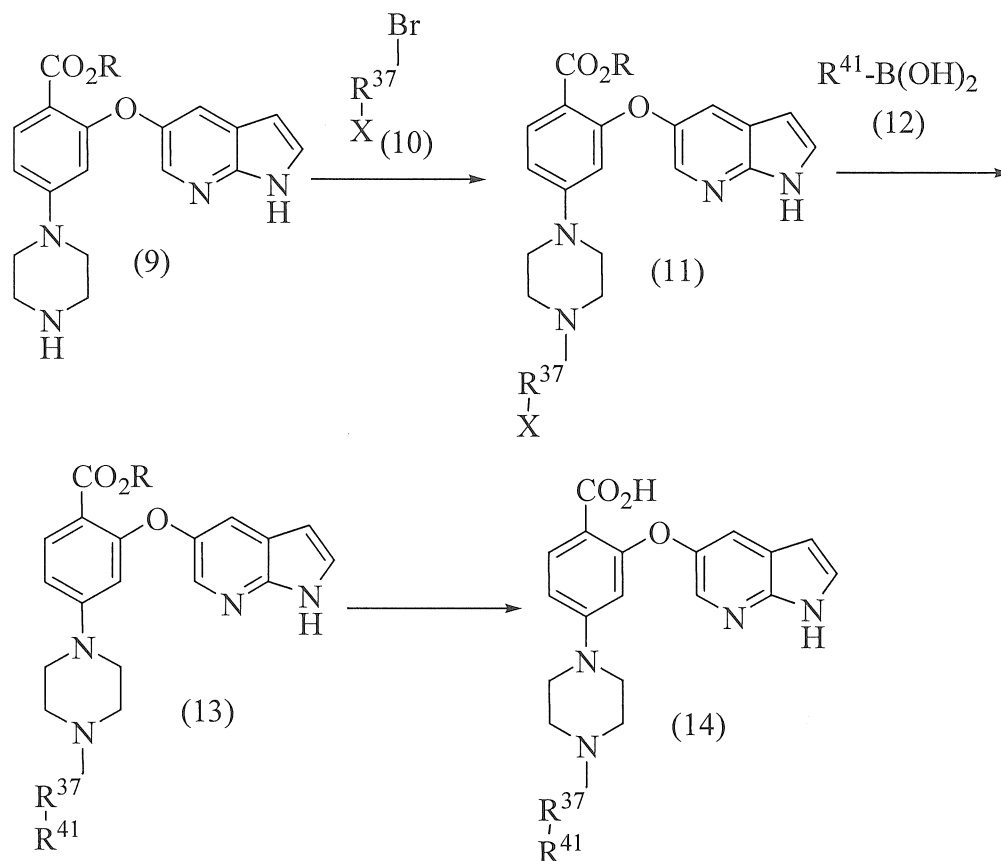
Sơ đồ 2



Như được thể hiện trên sơ đồ 2, hợp chất có công thức (5) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) và chất khử để tạo ra hợp chất có công thức (7). Ví dụ về chất khử bao gồm natri borohydrua, natri xyanoborohydrua, natri triaxetoxiborohydrua, xyanoborohydrua được mang trên polyme, và các chất tương tự. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, và diclometan hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất có công thức (8) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (7) như được mô tả trên sơ đồ

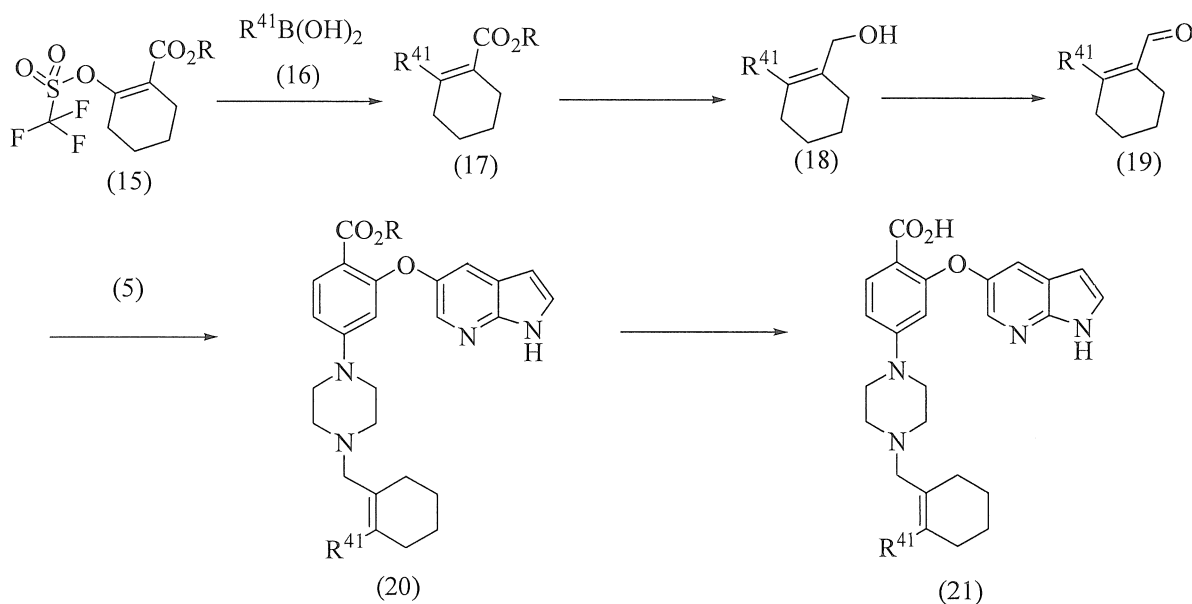
1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 7 để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3



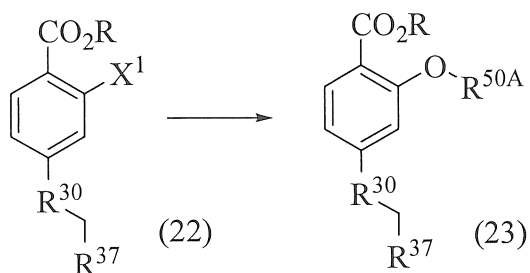
Hợp chất có công thức (9), khi phản ứng với hợp chất có công thức (10), trong đó X là halogenua hoặc triflat, và bazơ sẽ tạo ra hợp chất có công thức (11). Bazơ có thể được sử dụng trong phản ứng bao gồm triethylamin, diisopropyletylamin và các bazơ tương tự. Hợp chất có công thức (13), trong đó R^{41} là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên R^{37} , có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (11) và hợp chất có công thức (12) bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết và sẵn có trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (14) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (13) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 7 để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 4



Như được thể hiện trên sơ đồ 4, hợp chất có công thức (17) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (15) và hợp chất có công thức (16), trong đó R là alkyl và R⁴¹ là như được mô tả ở đây, bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết và sẵn có trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (17) có thể được khử thành hợp chất có công thức (18) bằng cách sử dụng chất khử như LiAlH₄ trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diethyl ete hoặc THF. Hợp chất có công thức (19) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (18) bằng cách sử dụng Dess-Martin periodinan hoặc điều kiện oxy hóa Swern mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết và sẵn có trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (19) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (5) và chất khử để tạo ra hợp chất có công thức (20). Ví dụ về chất khử bao gồm natri borohydrua, natri xyanoborohydrua, natri triaxetoxymorohydrua, xyanoborohydrua được mang trên polyme, và các chất tương tự. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan, và diclometan hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất có công thức (21) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (20) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 7 để điều chế hợp chất có công thức (I).

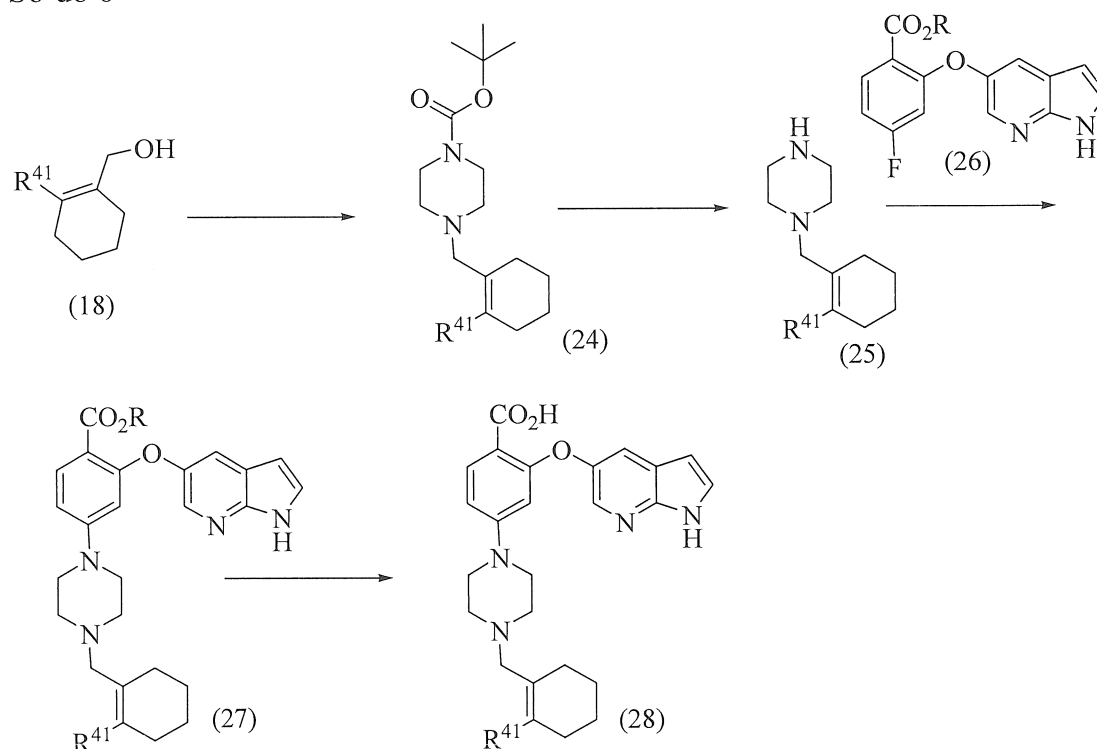
Sơ đồ 5



Như được thể hiện trên sơ đồ 5, hợp chất có công thức (22), trong đó R là alkyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (23) bằng cách cho hợp chất này, trong đó X¹ là Cl, Br, I, hoặc CF₃SO₃-, phản ứng với hợp chất có công thức R^{50A}-OH, trong đó R^{50A} là 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, và chất xúc tác, có hoặc không có mặt bazơ thứ nhất. Ví dụ về chất xúc tác bao gồm phức chất đồng (I) triflometansulfonat toluen, PdCl₂, Pd(OAc)₂, và Pd₂(dba)₃. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, và hỗn hợp của chúng.

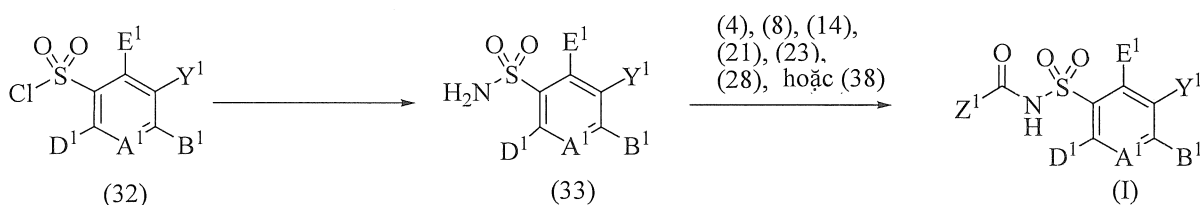
Hợp chất có công thức (22) còn có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (23) bằng cách cho hợp chất này, nếu X¹ là Cl, F, hoặc NO₂, phản ứng với hợp chất có công thức R^{50A}-OH cùng với bazơ thứ nhất. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 6



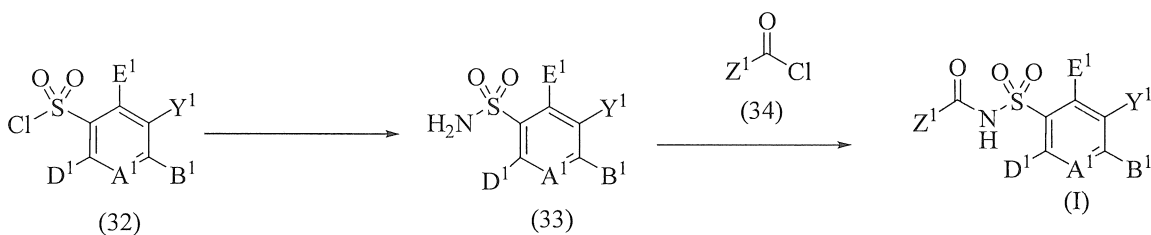
Hợp chất có công thức (18) có thể được cho phản ứng với mesyl clorua và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, triethylamin, tiếp đó là N-t-butoxycarbonylpiperazin, để tạo ra hợp chất có công thức (24). Hợp chất có công thức (25) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24) phản ứng với triethylsilan và axit trifloaxetic. Hợp chất có công thức (25) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (26) và HK_2PO_4 để tạo ra hợp chất có công thức (27) trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit. Hợp chất có công thức (28) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (27) như được mô tả trên Sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 7 để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 7



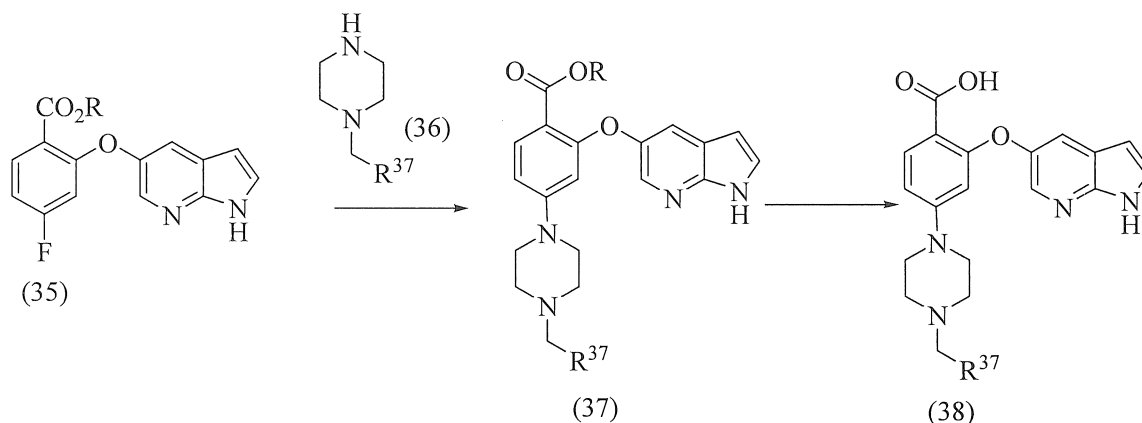
Như được thể hiện trên sơ đồ 7, hợp chất có công thức (32), mà có thể được điều chế như được mô tả ở đây, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (33) bằng cách cho hợp chất này phản ứng với amoniac. Hợp chất có công thức (33) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất này phản ứng với hợp chất có công thức (4), (8), (14), (21), (23), (28), hoặc (38) và chất kết hợp, có hoặc không có mặt bazơ thứ nhất. Ví dụ về chất kết hợp bao gồm 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimide hydroclorua, 1,1'-carbonyldiimidazol, và benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoni hexafluorophosphat. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimethylamino)pyridin, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 8



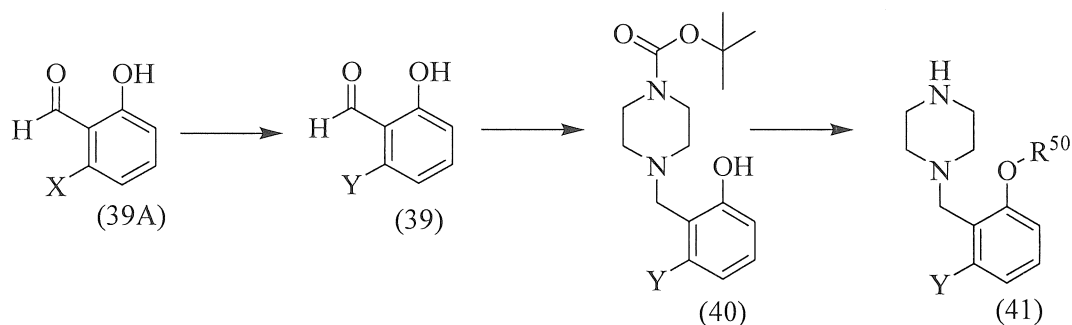
Hợp chất có công thức (33), được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 7, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất này phản ứng với hợp chất có công thức (34) và bazơ thứ nhất. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimethylamino)pyridin, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 9



Như được thể hiện trên sơ đồ 9, hợp chất có công thức (35), trong đó L là O, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (36), để tạo ra hợp chất có công thức (37). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ gia tăng trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit, và có thể cần sử dụng bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali phosphat, kali cacbonat, và các chất tương tự. Hợp chất có công thức (38) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (37) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 7 để điều chế hợp chất có công thức (I).

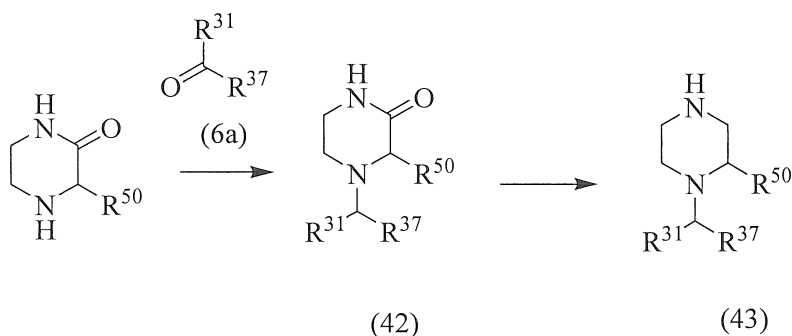
Sơ đồ 10



Hợp chất có công thức (39), trong đó Y là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên R³⁷, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (39A), trong đó X là

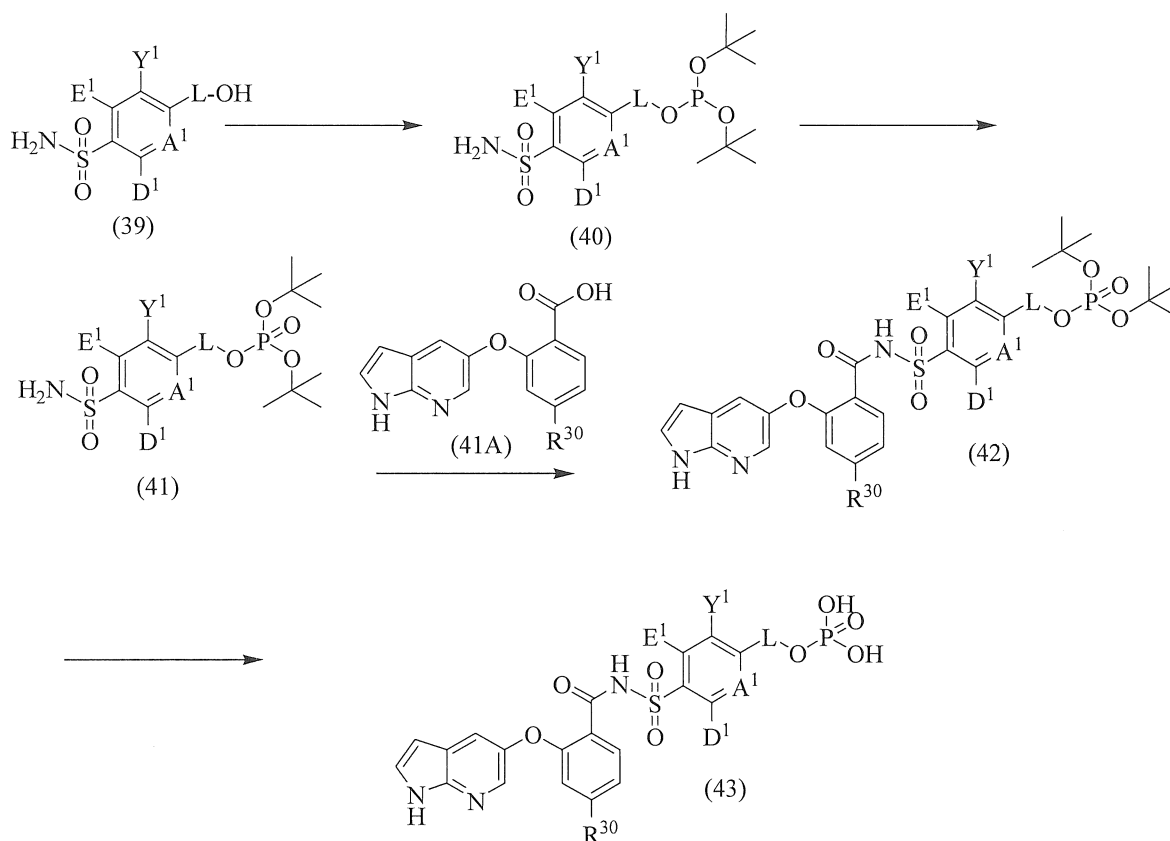
halogenua hoặc triflat, và $Y-B(OH)_2$ bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp Suzuki mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết và sẵn có trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (39) có thể được cho phản ứng với tert-butyl piperazin-1-carboxylat và chất khử như natri triaxetoxymetaphorohydrua để tạo ra hợp chất có công thức (40). Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen clorua. Hợp chất có công thức (41) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (40) bằng cách cho hợp chất này phản ứng với $R^{50}X$, trong đó X là halogenua, và NaH trong dung môi như N,N-dimetylformamit, và sau đó chất tạo ra có thể được xử lý bằng trietylsilan và axit trifloaxetic trong diclometan. Hợp chất có công thức (41) có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 9, trong đó CH_2R^{37} là như được thể hiện trong công thức (41).

Sơ đồ 11



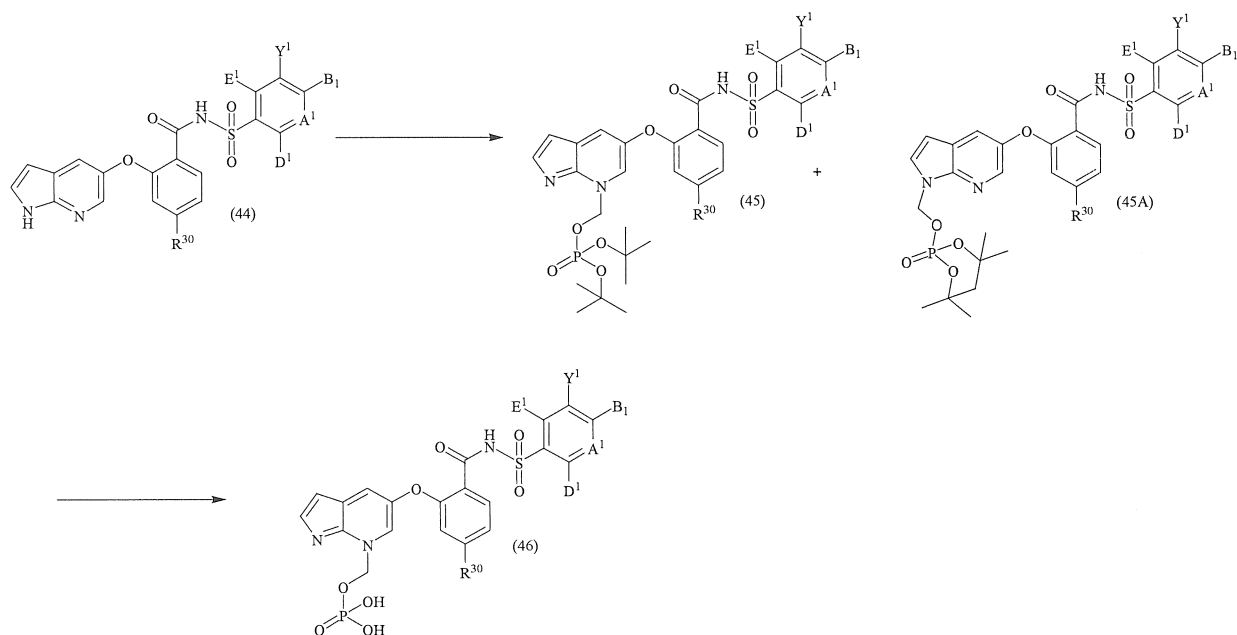
Như được thể hiện trên sơ đồ 11, piperazin-2-on được thể, trong đó R^{50} là alkyl, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6a) và chất khử như natri triaxetoxymetaphorohydrua trong diclometan để tạo ra hợp chất có công thức (42). Hợp chất có công thức (42) có thể được khử thành hợp chất có công thức (43) bằng cách sử dụng chất khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lithi nhôm hydrua trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (43) có thể được sử dụng như được mô tả trên Sơ đồ 9 trong đó CH_2R^{37} là như được thể hiện trong công thức (43).

Sơ đồ 12



Hợp chất có công thức (43), là đại diện của hợp chất có công thức (I), có thể được điều chế như được thể hiện trên sơ đồ 12. Hợp chất có công thức (39), trong đó L là R^1 , OR^1 , hoặc NHR^1 ; và A^1 , E^1 , Y^1 , và D^1 là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với di-tert-butyl diisopropylphosphoramidit và tetrazol để tạo ra hợp chất có công thức (40). Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, ở nhiệt độ thấp trước khi làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Hydro peroxit có thể được thêm trực tiếp vào hỗn hợp phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (41). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức (41) có thể được kết hợp với hợp chất có công thức (41A), trong đó R^{30} là như được mô tả ở đây, bằng cách sử dụng điều kiện kết hợp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và đã được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (42). Hợp chất có công thức (42) có thể được cho phản ứng với axit, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit trifloaxetic, để tạo ra hợp chất có công thức (43), là đại diện của các hợp chất theo sáng chế. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diclometan.

Sơ đồ 13



Hợp chất có công thức (46), là đại diện của hợp chất có công thức (III), có thể được điều chế như được thể hiện trên sơ đồ 13. Hợp chất có công thức (44), trong đó A^1 , B^1 , E^1 , Y^1 , D^1 , và R^{30} là như được mô tả ở đây, có thể được xử lý bằng di-tert-butyl clometyl phosphat với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, *N,N*-diisopropyletylamin, để tạo ra hợp chất có công thức (45) và hợp chất có công thức (45A). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ gia tăng, tùy ý bằng cách sử dụng lò vi sóng, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diclometan. Hợp chất có công thức (45) có thể được cho phản ứng với axit, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit trifloaxetic, để tạo ra hợp chất có công thức (46), là đại diện của hợp chất theo sáng chế. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diclometan.

Các ví dụ dưới đây được thể hiện để đưa ra cái được cho là việc mô tả hữu ích nhất và dễ hiểu nhất về quy trình và khía cạnh khái niệm theo sáng chế. Các hợp chất được lấy làm ví dụ được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình ACD/ChemSketch, phiên bản 5.06 (05 June 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch, phiên bản 12.01 (13 May 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), hoặc ChemDraw®, phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Các hợp chất trung gian được gọi tên bằng cách sử dụng

dùng chương trình ChemDraw® Ver. 9,0,5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Các hợp chất theo ví dụ 1-3 là các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo ví dụ 4-7 được đưa ra nhằm mục đích so sánh.

Ví dụ 1

{5-[5-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrido[2,3-b]pyridin-7-yl}metyl dihydro phosphat

Ví dụ 1A

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa NaH (được rửa trước bằng hexan, 17g) trong diclometan (700ml) được bổ sung 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) theo kiểu nhỏ giọt ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và anhydrit trifloaxetic (40ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1B

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (2g) trong dimetoxietan /metanol (600ml, 2:1) được gia nhiệt đến 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô. Ete (4x 200ml) được thêm vào và hỗn hợp này được lọc. Dung dịch ete thu gom được cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 1C

(2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp bao gồm LiBH₄ (13g), hợp chất thu được từ Ví dụ 1B (53,8g) và ete (400ml), được bổ sung metanol (25ml) từ từ bằng xy lạnh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch HCl 1N, kết hợp làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3 x 100ml). Phần chiết được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Bã được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-30% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1D

rt-Butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Metansulfonyl clorua (7,5ml) được bổ sung qua xy lạnh vào hợp chất thu được từ Ví dụ 1C (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH₂Cl₂ (500ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. N-t-butoxycacbonylpiperazin (25g) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù được rửa bằng nước muối, làm khô, (Na₂SO₄), lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 10-20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1E

1-((2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (200mg) và trietylsilan (1ml) được khuấy trong diclometan (15ml) và axit trifloaxetic (15ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, hấp thụ trong etyl axetat, rửa hai lần bằng dung dịch NaH₂PO₄ trong nước và nước muối, và làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1F

5-Bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin

Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (15,4g) trong tetrahydrofuran (250ml) được bổ sung dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong tetrahydrofuran (86ml), và sau 10 phút, triisopropylclosilan (18,2ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ete và dung dịch tạo ra được rửa hai lần bằng nước. Phần chiết được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1G

1-(Triisopropylsilyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-ol

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ Ví dụ 1F (24,3g) trong tetrahydrofuran (500ml) ở -78°C được bổ sung dung dịch BuLi 2,5M (30,3ml). Sau 2 phút, trimethylborat (11,5ml) được thêm vào và hỗn hợp này được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước, chiết 3 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được hấp thụ trong tetrahydrofuran (200ml) ở 0°C , và dung dịch NaOH 1M (69ml) được thêm vào, tiếp đó là dung dịch H_2O_2 30% (8,43ml), và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10g) được thêm vào, và độ pH được điều chỉnh đến giá trị 4-5 bằng dung dịch HCl đậm đặc và NaH_2PO_4 rắn. Dung dịch được chiết 2 lần bằng etyl axetat, và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 5-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1H

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ Ví dụ 1G (8,5g), metyl 2,4-diflobenzoat (7,05g) và K_3PO_4 (9,32g) trong diglym (40ml) ở 115°C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (600ml), và rửa hai lần bằng nước, và nước muối, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 2-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1I

Metyl 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ Ví dụ 1H (1,55g), hợp chất thu được từ Ví dụ 1E (2,42g) và HK_2PO_4 (1,42g) trong dimethylsulfoxit (20ml) ở 135°C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng ete (400ml), và rửa 3 lần bằng dung dịch NaOH 1M trong nước, và nước muối, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 10-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1J

Axit 2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1I (200mg) trong dioxan (10ml) và dung dịch NaOH 1M (6ml) ở 50°C được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cho vào dung dịch NaH₂PO₄ trong nước và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1K

(4-Metoxycyclohexyl)metanamin

(4-Metoxyphenyl)metanamin (1,0g) trong etanol (10ml) được xử lý bằng 5% Rh-Al₂O₃ (99,8mg, 0,048mmol) trong khí quyển H₂ (500psi (345kPa)) ở 50°C trong 16 giờ. 5% Rh-Al₂O₃ bổ sung (0,4g) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong khí quyển H₂ (500psi (345kPa)) ở 60°C trong 2 giờ. Chất tan được lọc ra và phân lọc được cô để tạo ra hỗn hợp bao gồm sản phẩm *cis* và *trans* dưới dạng dầu, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1L

Trans-4-((4-metoxycyclohexyl)methylamino)-3-nitrobenzensulfonamid

4-Flo-3-nitrobenzensulfonamid (1,098g) và hợp chất thu được từ ví dụ 1K (1g) trong tetrahydrofuran (20ml) được xử lý bằng N,N-diisopropylethyl-amin (0,871ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo, rửa giải bằng 40-55% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước trong 25 phút.

Ví dụ 1M

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxycyclohexyl)methyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được từ ví dụ 1L (35mg), hợp chất thu được từ ví dụ 1J (53mg), 4-dimethylaminopyridin (46mg) và 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimide hydroclorua (21,5mg) trong diclometan được

khuấy qua đêm và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo, rửa giải bằng 40% - 70% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước trong 40 phút. Các phân đoạn cần thiết được cô để loại bỏ axetonitril, trung hòa bằng NaHCO₃ và chiết bằng diclometan. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, cô và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ 11,69 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H), 8,52 - 8,62 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 5 H), 3,02 - 3,12 (m, 5 H), 2,75 (s, 2 H), 2,20 (s, 4 H), 2,14 (s, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 4 H), 1,79 (d, 2 H), 1,55 - 1,65 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 0,97 - 1,12 (m, 4 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 1N

{5-[5-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 1M (1,2g) trong axetonitril (20ml) được bổ sung di-tert-butyl clometyl phosphat (1,1g) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,2ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong thiết bị tổng hợp vi sóng Biotage ở 80°C trong 1,5 giờ và cô. Bã được hòa tan trong diclometan (5ml), xử lý bằng axit trifloaxetic (5ml) trong 1 giờ và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo, và được rửa giải bằng 40% - 65% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối của axit trifloaxetic. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,73 (d, 1 H), 8,60 (t, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,09 (d, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,79 (dd, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,25 (d, 2 H), 3,28 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 3,03 (m, 3 H), 2,25 (m, 3 H), 2,01 (m, 5 H), 1,78 (m, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,46 (m, 4 H), 1,03 (m, 6 H), 0,95 (s, 6 H).

Ví dụ 2

(5-{5-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino]phenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat

Ví dụ 2A

3-Nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)benzensulfonamid

Hỗn hợp bao gồm 4-fluoro-3-nitrobenzensulfonamid (2,18g), 1-(tetrahydropyran-4-yl)methylamin (1,14g) và triethylamin (1g) trong tetrahydrofuran (30ml) được khuấy qua đêm, trung hòa bằng dung dịch HCl đậm đặc và cô. Bã được tạo huyền phù trong etyl axetat và chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 2B

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid

Hợp chất thu được từ ví dụ 1J (3,39g), hợp chất thu được từ ví dụ 2A (1,87g), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimid hydroclorua (2,39g) và 4-dimethylaminopyridin (1,09g) được khuấy trong CH₂Cl₂ (40ml) trong 24 giờ. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 25-100% etyl axetat trong hexan, sau đó 10% metanol trong etyl axetat cùng với 1% axit axetic để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, dimethylsulfoxit-d₆) 11,65 (brs, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73(m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 2C

(5-{5-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl]-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrido[2,3-b]pyridin-7-yl)methyl dihydro phosphat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1N bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 1M bằng hợp chất thu được từ ví dụ 2B. ¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,72 (d, 1 H), 8,61 (t, 1 H), 8,53 (t, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 7,19 (d, 1

H), 7,09 (d, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 6,79 (dd, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,25 (d, 2 H), 3,85 (m, 6 H), 3,29 (m, 8 H), 2,23 (m, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H), 1,62 (m, 3 H), 1,46 (t, 2 H), 1,27 (m, 3 H), 0,95 (s, 6 H).

Ví dụ 3

(5-{5-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat

Ví dụ 3A

1,6-Dioxaspiro[2,5]octan-2-cacbonitril

Hỗn hợp bao gồm tetrahydropyran-4-on (10ml) và cloaxetonitril (6,4ml) trong tert-butanol (10ml) được khuấy trong 10 phút. Dung dịch này được bổ sung dung dịch chứa kali tert-butoxit (12,11g) trong 200ml tert-butanol ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ, pha loãng bằng nước và tôi từ từ bằng dung dịch HCl 1N trong nước. Dung môi được loại bỏ từng phần bằng phương pháp làm bay hơi quay. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng ete (5x 200ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc, và phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit, có sử dụng etyl axetat:hexan (3:7 đến 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3B

2-(4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-hydroxyaxetonitril

Hợp chất thu được từ ví dụ 3A (11,5g) trong diclometan (40ml) trong lọ polypropylen được xử lý bằng 70% hydro florua-pyridin (10,4ml) theo kiểu nhỏ giọt ở 0°C. Dung dịch được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và khuấy trong 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rót vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước. NaHCO₃ rắn bổ sung được sử dụng cẩn thận cho tới khi sự sủi bọt dừng lại. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat bổ sung (mỗi lần 150ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch HCl 5% (mỗi lần 50ml, hai lần), nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ 3C

(4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol

Hợp chất thu được từ ví dụ 3B (11,7g, 74mmol) trong 2-propanol (150ml) và nước (37,5ml) được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được bổ sung NaBH₄ (4,20g, 111mmol). Dung dịch được khuấy và để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được tôi bằng axeton và khuấy trong 1 giờ nữa. Chất lỏng trong suốt được tách ra khỏi chất rắn bằng cách lắng gạn. Etyl axetat bổ sung (2x 100ml) được sử dụng để rửa chất rắn và hỗn hợp này được lắng gạn. Dung dịch hữu cơ thu gom được cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3D

4-((4-Flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất thu được từ ví dụ 3C (2,0g) và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,84g) trong tetrahydrofuran (30ml) được xử lý bằng NaH 60% (1,377g) qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước, trung hòa bằng dung dịch HCl 10% và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Bã được nghiền với hỗn hợp bao gồm etyl axetat và hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3E

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimetylxclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1M bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 1L bằng hợp chất thu được từ ví dụ 3D. ¹H NMR (dimetylsulfoxit-d₆) 11,64 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9, 1,98 Hz, 1H), 6,37-6,38 (m, 1H), 6,19 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 20,75 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,07 (br, 4H), 2,80 (br, 2H), 2,25 (br, 4H), 2,13 (br, 2H), 1,81-1,94 (m, 6H), 1,38 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 3F

(5-{5-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrololo[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1N bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 1M bằng hợp chất thu được từ ví dụ 3E. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,09 (d, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 6,25 (d, 2 H), 4,42 (d, 3 H), 3,79 (m, 6 H), 2,21 (m, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,85 (m, 6 H), 1,46 (t, 2 H), 0,95 (s, 6 H).

Ví dụ 4

3-[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]-2,2-dimethylpropyl dihydro phosphat

Ví dụ 4A

4-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropylamino)-3-nitrobenzensulfonamid

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 2A bằng cách sử dụng 3-amino-2, 2-dimethylpropan-1-ol thay cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin.

Ví dụ 4B

Di-tert-butyl 2,2-dimethyl-3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)propyl phosphat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 4A (540mg) trong tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung di-tert-butyl diisopropylphosphoramidit (0,84ml) và 1H-tetrazol 0,45 M (7,91ml) ở 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch hydro peroxit 30% (0,82ml) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước đá và natri bisulfite (1,1g) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng diclometan và lớp hữu cơ được rửa kỹ bằng nước cho tới khi lớp nước có độ pH trung tính. Lớp hữu cơ được làm khô

bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0 - 66% ethyl axetat trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 4C

3-(4-(N-(2-(1H-Pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)-2,2-dimethylpropyl di-tert-butyl phosphat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1M bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 4B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1L.

Ví dụ 4D

3-[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenyl)amino]-2,2-dimethylpropyl dihydro phosphat

Hợp chất thu được từ ví dụ 4C (250mg) trong diclometan (25ml) ở 0 °C được xử lý bằng axit trifloaxetic (4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và cô. Bã được hòa tan trong axetonitril và dung dịch NaHCO_3 bão hòa được bổ sung cho tới khi độ pH=9, tiếp đó bổ sung dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (0,5ml). Hỗn hợp này được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC và rửa giải bằng 30% - 70% metanol trong nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,25 - 7,42 (m, 4 H), 6,89 - 7,09 (m, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 2,91 - 3,12 (m, 6 H), 2,68 - 2,79 (m, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 6 H), 1,88 - 1,99 (m, 2 H), 1,37 (s, 2 H), 0,67 - 0,98 (m, 12 H).

Ví dụ 5

Trans-4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenoxy)metyl]xyclohexyl dihydro phosphat

Ví dụ 5A

Trans-4-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)xyclohexyl)methoxy-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3D bằng cách thay hợp chất thu được từ ví dụ 3C bằng trans-(4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)cyclohexyl)metanol (được điều chế theo phương pháp nêu trong WO 2008/124878).

Ví dụ 5B

4-((Trans-4-hydroxycyclohexyl)methoxy)-3-nitrobenzenesulfonamid

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ ví dụ 5A (630mg) trong metanol (5ml) và diclometan (5ml) được xử lý bằng dung dịch HCl đậm đặc (1,5ml) trong 1 giờ và hỗn hợp này được cô. Bã được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 5C

Di-tert-butyl trans-4-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)methyl)cyclohexyl phosphat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 4B bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 5B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 4A.

Ví dụ 5D

Trans-4-((4-(N-(2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenoxy)methyl)cyclohexyl di-tert-butyl phosphat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1M bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 5C thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1L.

Ví dụ 5E

Trans-4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}-piperazin-1-yl)-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)benzoyl]sulfamoyl}-2-nitrophenoxy)methyl]cyclohexyl dihydro phosphat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 4D bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 5D thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 4C.
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,61 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,65 - 7,80 (m, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,20 - 7,41 (m, 4 H), 6,97 - 7,08 (m, 3 H), 6,49 - 6,66

(m, 1 H), 6,21 - 6,30 (m, 2 H), 3,73 - 3,97 (m, 2 H), 2,98 (s, 4 H), 2,69 (d, 2 H), 2,14 (s, 7 H), 1,94 (s, 2 H), 1,57 - 1,81 (m, 3 H), 1,37 (s, 2 H), 1,11 (d, 4 H), 0,91 (s, 6 H).

Ví dụ 6

4-(4-{[2-(4-Clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1M bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 4A thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1L. ¹H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (d, 12H).

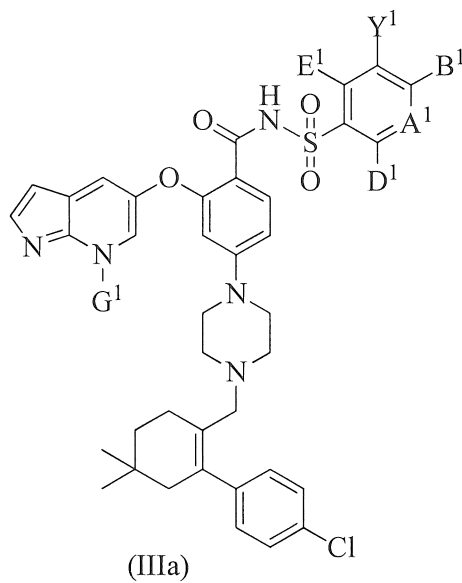
Ví dụ 7

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamid

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1M bằng cách sử dụng hợp chất thu được từ ví dụ 5B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1L. ¹H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 - 8,08 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,96 - 4,06 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,05 - 2,39 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,46 - 1,93 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,98 - 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (IIIa):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A^1 là $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là OR^1 , hoặc NHR^1 , trong đó R^1 là C_1 - C_{10} alkyl được thế bằng R^{10} ;

D^1 là H;

E^1 là H;

Y^1 là NO_2 ;

G^1 là alkyl được thế bằng $OP(O)(OH)(OH)$;

R^{10} là C_3 - C_{10} -xycloalkyl có một hoặc hai gốc CH_2 không được thế hoặc được thế bằng O;

trong đó gốc R^{10} là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br, và I; và

R^{50} là C_1 - C_{10} alkyl.

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

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl)sulfonyl]carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat;

{5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat; và

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl)sulfonyl]carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó hợp chất này là:

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl)sulfonyl]carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó hợp chất này là:

{5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[(4-{[(trans-4-metoxycyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]carbamoyl}phenoxy]-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 2, trong đó hợp chất này là:

(5-{5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl)sulfonyl]carbamoyl]phenoxy}-7H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-yl)metyl dihydro phosphat.

6. Dược phẩm chứa tá dược và lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.