



(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)



1-0023667

(51)⁷ C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 513/04; C07D 413/04; C07D 413/14; C07D 471/04; A61K 31/4439; C07D 403/14

(13) B

(21) 1-2015-00022

(22) 05/06/2013

(86) PCT/US2013/044247 05/06/2013

(87) WO2013/184757 12/12/2013

(30) 1741/DEL/2012 06/06/2012 IN; 61/770,752 28/02/2013 US

(45) 25/05/2020 386

(43) 25/03/2015 324A

(73) NOVARTIS AG (CH)

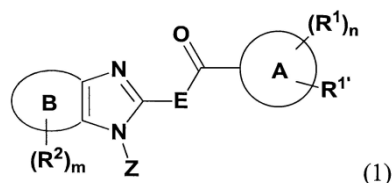
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) LELAIS, Gerald (CH); EPPLÉ, Robert (AT); MARSILJE, III, Thomas H. (US); MICHELLYS, Pierre-Yves (US); MCNEILL, Matthew H. (US); LONG, Yun (US); LU, Wenshuo (CA); CHEN, Bei (US); BURSULAYA, Badry (US); JIANG, Songchun (US)

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT ĐỂ ĐIỀU BIẾN HOẠT ĐỘNG CỦA THỤ THỂ YẾU TỔ TĂNG TRƯỞNG BIỂU BÌ (EGFR), DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (1):



trong đó A, B, E, Z, R¹, R^{1'}, R², m, n như được định nghĩa trong bản mô tả. Hợp chất này dùng để điều biến hoạt động của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR). Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và chế phẩm để điều biến hoạt động của thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR, Erb-B1).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR, Erb-B1) thuộc họ protein liên quan đến sự tăng sinh của các tế bào ung thư ác tính và các tế bào thường. Sự biểu hiện quá mức của EGFR được tìm thấy ở hơn 70% bệnh nhân ung thư, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào không nhỏ (Non-Small Cell Lung Carcinomas-NSCLC), ung thư vú, u thần kinh hệ đệm, ung thư biểu mô ác tính tế bào vảy ở đầu và cổ, và ung thư tuyến tiền liệt. Sự xác định EGFR như một gen gây ung thư dẫn tới sự phát triển của các phân tử đích kháng EGFR, ví dụ, gefitinib và erlotinib.

Mặc dù gefitinib và erlotinib đã có những lợi ích lâm sàng ban đầu với các bệnh nhân NSCLC chứa các đột biến EGFR tuy nhiên nhiều bệnh nhân đã phát triển sự kháng thuốc. Đột biến EGFR thứ cấp, T790M, có thể khiến gefitinib và erlotinib mất tác dụng ức chế hoạt động của EGFR của kinaza. Điểm hạn chế chính khác của các chất ức chế EGFR hiện có là sự phát triển của độc tính ở mô thường. Bởi vì ái lực ATP của EGFR T790M là giống với EGFR kiểu dại, nồng độ yêu cầu của chất ức chế EGFR không thuận nghịch để ức chế EGFR T790M cũng có thể gây ức chế EGFR kiểu dại. Các loại tính độc tế bào đặc hiệu nhóm của các chất ức chế ERFG kinaza hiện nay, ví dụ, phát ban và tiêu chảy, là kết quả của sự ức chế ERFG kiể dại trong các mô không ung thư. Các loại gây độc tế bào này ngăn cản sự tăng liều ở mức độ huyết tương của các chất hiện có dùng để ức chế hiệu quả EGFR T790M.

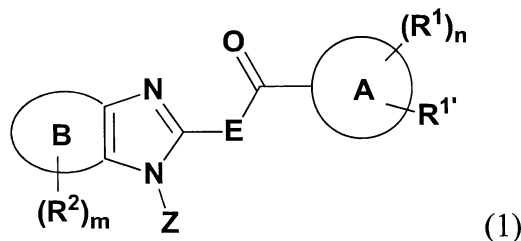
Theo đó, hiện nay tiếp tục tồn tại nhu cầu phát triển các chất ức chế EGFR mới có khả năng tăng cường hiệu quả đối với các EGFR tyrosin kinaza đột biến mà không có các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề cập đến chế phẩm để điều biến hoạt động của thụ thể

các yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR). Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất hoạt động như chất ức chế của EGFR.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), chất hỗn biến, hoặc muối được dụng của nó:



trong đó vòng A là aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng oxo;

Vòng B là phenyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

E là NH hoặc CH₂;

R¹, R^{1'} và R² độc lập là hydro; halo; xyano; C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ haloalkyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; phenyl, dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng oxo; -X¹-C(O)OR³; -X¹-O-C(O)R³; -X¹-C(O)R³;

-X¹-C(O)NR⁴R⁵; -X¹-C(O)NR⁴-X³-C(O)OR³; -X¹-C(O)NR⁴-X³-S(O)₀₋₂ R⁶; -X¹-NR⁴R⁵;

-X¹NR⁴-X²-C(O)R³; -X¹-NR⁴-X²-C(O)OR³; -X¹-NR⁴-X²-C(O)NR⁴R⁵;

-X¹-NR⁴-X³-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-NR⁴S(O)₂R⁶; -X¹-OS(O)₂R⁶; -X¹-OR³; -X¹-O-X⁴-OR³;

-X¹-O-X⁴-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-O-X⁴-NR⁴R⁵; -X¹-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-S(O)₀₋₂-X³-NR⁴R⁵;

-X¹-C(O)NR⁴-X³-P(O)R^{6a}R^{6b}; -X¹-NR⁴-X¹-P(O)R^{6a}R^{6b}; -X¹-O-X¹-P(O)R^{6a}R^{6b};

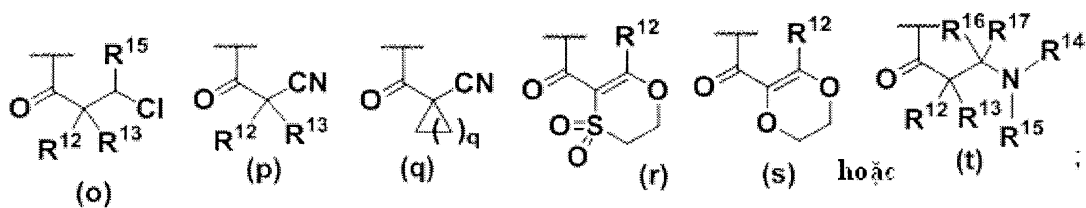
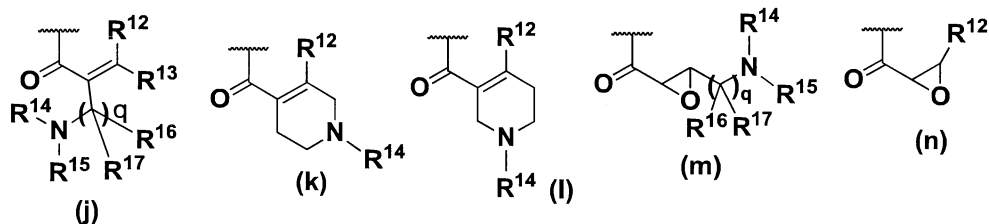
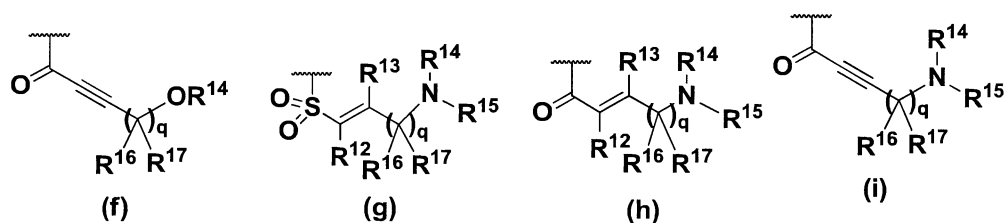
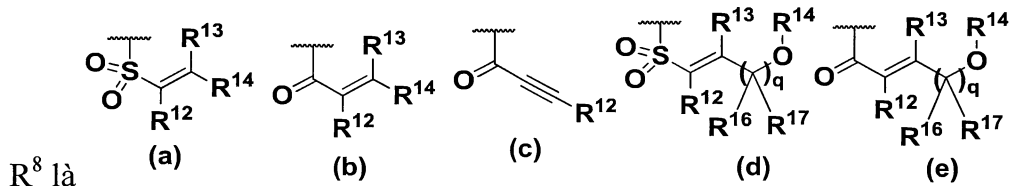
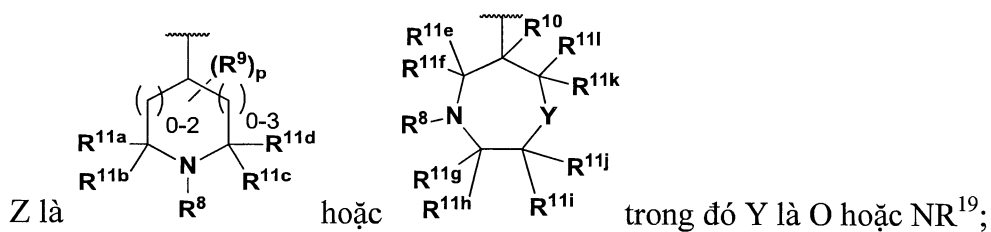
-X¹-P(O)R^{6a}-X¹-NR⁴R⁵; -X¹-P(O)R^{6a}R^{6b} hoặc -X¹-S(O)₂NR⁴R⁵; trong đó phenyl,

heteroaryl, hoặc dị vòng có R¹ hoặc R² không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl và C₁₋₆ haloalkoxy;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 có thể tạo ra một vòng 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 R^7 ;

R^6 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{6a} và R^{6b} độc lập là hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;



R^9 và R^{10} độc lập là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, xyano, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy;

R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} , R^{11f} , R^{11g} , R^{11h} , R^{11i} , R^{11j} , R^{11k} và R^{11l} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, $-L^1-R^{23}$, $-(CR^aR^b)_{2-3}-R^c$ hoặc $-L^2-R^d$; hoặc R^{14} và R^{15} cùng với N trong $NR^{14}R^{15}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{18} ;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{16} và R^{17} cùng với cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl;

X^1 và X^2 độc lập là liên kết hoặc C_{1-6} alkyl;

X^3 là C_{1-6} alkyl;

X^4 là C_{2-6} alkyl;

R^{19} là hydro, C_{1-6} alkyl, COR^{20} , $COOR^{20}$, $CONR^{20}R^{21}$ hoặc $S(O)_2R^{20}$;

R^{20} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^{21} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{20} và R^{21} cùng với N trong $NR^{20}R^{21}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, P và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{22} ;

R^7 , R^{18} và R^{22} độc lập là oxo, halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} haloalkoxy;

R^{23} độc lập là C_{3-7} xycloalkyl, hoặc dị vòng có 4 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo; và R^{23} không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^3-R^e$ hoặc $-L^4-R^f$;

R^c và R^e độc lập là halo, xyano, hydroxy, $-OR^{24}$, $-NRR^{25}$, $-NR-CO_2R^{24}$, $-NR-SO_2-R^{26}$, $-NR-COR^{26}$, $-NR-C(O)-NRR^{25}$, $-OC(O)-NRR^{25}$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng halo, C_{1-6} alkoxy, hydroxy hoặc xyano;

R^d và R^f độc lập là $-SO_2NRR^{25}$, $-CONRR^{25}$, $-C(O)OR^{24}$, $-SO_2R^{26}$ hoặc $C(O)R^{26}$;

R^{24} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^2-R^{23a}$ hoặc $-(CR^aR^b)_{2-3}-N(R^aR^b)_2$;

R^{25} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^2-R^{23b}$ hoặc $-(CR^aR^b)_{2-3}-N(R^aR^b)_2$;

R^{26} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^2-R^{23c}$ hoặc $-(CR^aR^b)_{1-3}-N(R^aR^b)_2$;

R^{23a} , R^{23b} và R^{23c} độc lập với nhau được chọn từ R^{23} ;

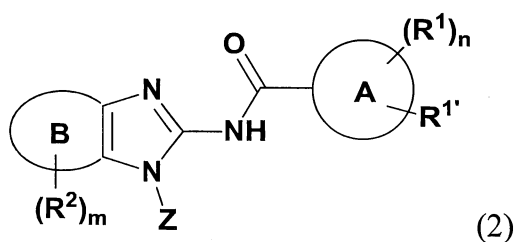
R , R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

L^1 , L^2 , L^3 và L^4 độc lập là liên kết hoặc $-(CR^aR^b)_{1-3}$; và

n và m độc lập là 1 đến 3; và p và q là 1 đến 4;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (2) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó vòng A là aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl;

$-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-OR^3$; $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$; phenyl được thế hoặc không được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 được chọn từ hydro, halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl;

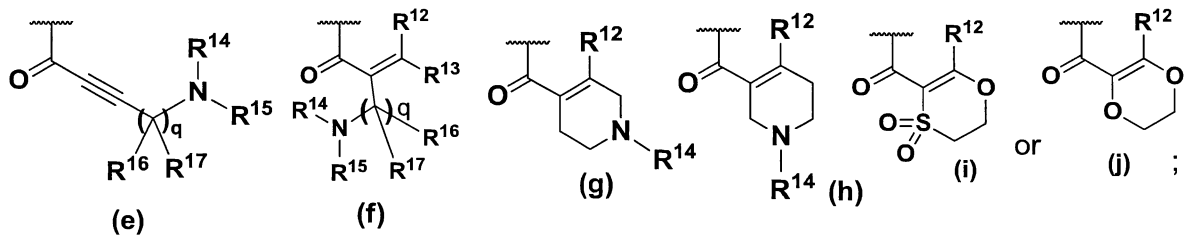
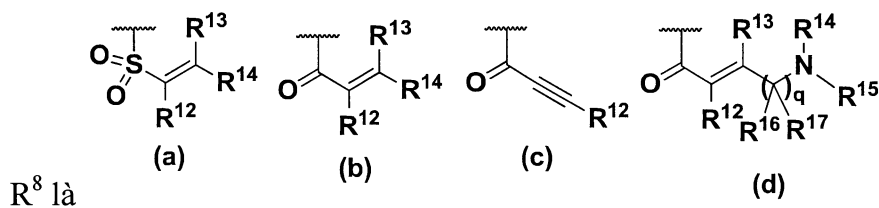
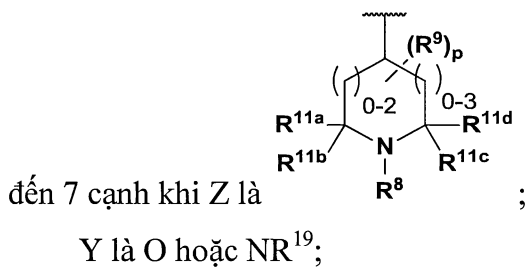
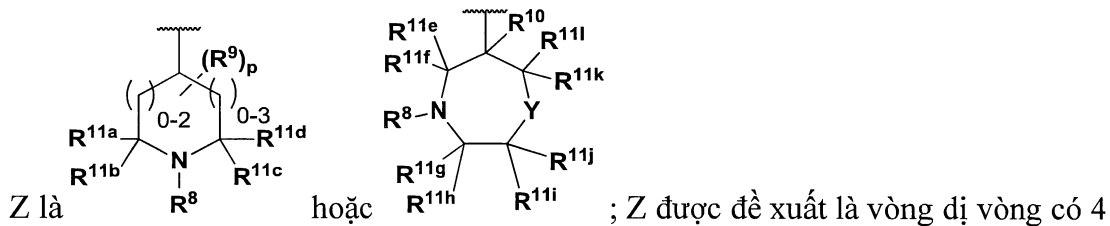
$-X^1-C(O)OR^3$; $-X^1-C(O)R^3$; $-X^1-C(O)NR^4R^5$; $-X^1-C(O)NR^4-X^3-C(O)OR^3$;

$-X^1-C(O)NR^4-X^3-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-NR^4R^5$; $-X^1NR^4-X^2-C(O)R^3$; $-X^1-NR^4-X^3-S(O)_{0-2}R^6$;

$-X^1-OR^3$; $-X^1-O-X^4-OR^3$; $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-O-X^4-NR^4R^5$; hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^7 ;

R^6 , R^{6a} và R^{6b} là C_{1-6} alkyl;



$R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{11h}, R^{11i}, R^{11j}, R^{11k}$ và R^{11l} là hydro;

R^{12} , R^{13} , R^{16} và R^{17} độc lập với nhau lí hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro; C_{1-6} alkyl; $-C(O)O-(C_{1-6}$ alkyl); C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} cùng với N trong $NR^{14}R^{15}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{18} ;

R⁷ and R¹⁸ độc lập là oxo, halo, hydroxy, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ alkoxy;

R¹⁹ là hydro, COR²⁰ hoặc COOR²⁰;

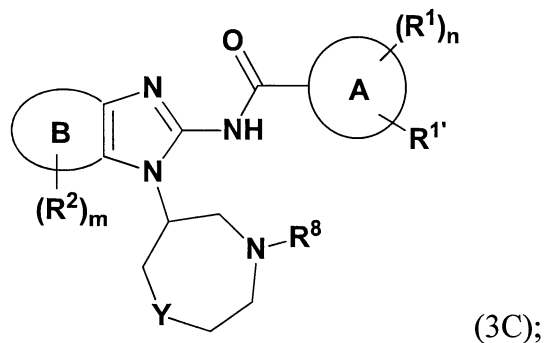
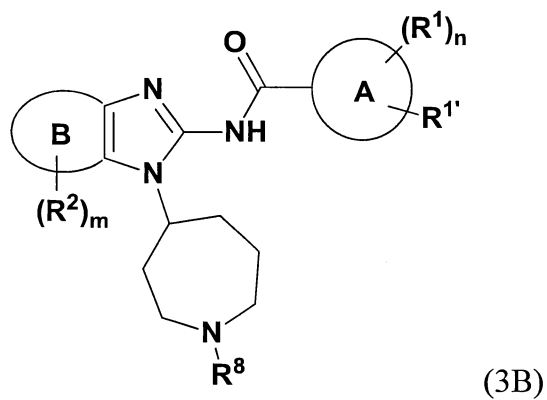
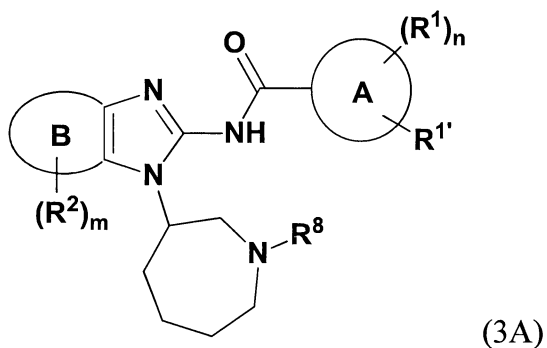
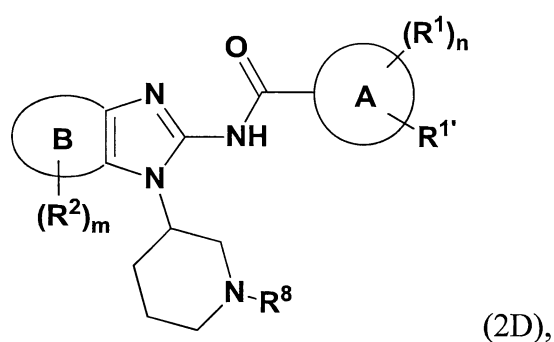
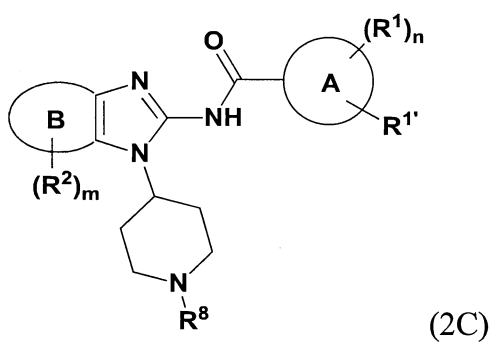
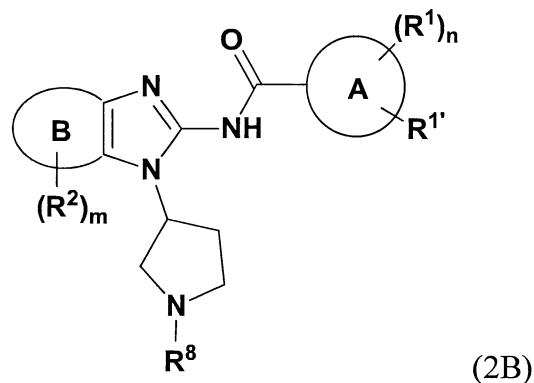
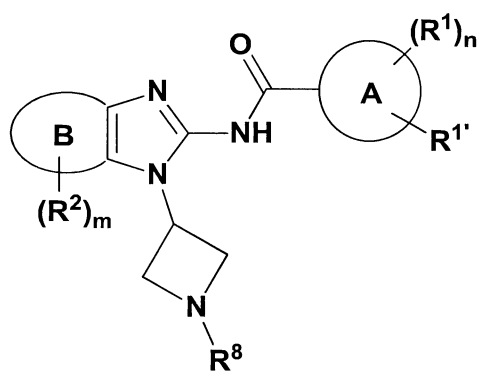
R²⁰ là C₁₋₆ alkyl;

p là 1;

m và q độc lập là 1 đến 2; và

Vòng B, X^1 , X^2 , X^3 và X^4 và n là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B) hoặc (3C) hoặc muối được dụng của chúng:



hoặc muối được dụng của chúng;

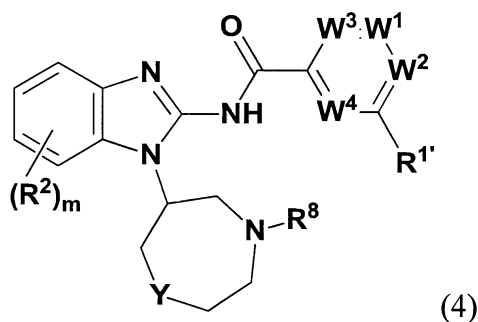
trong đó Y là O hoặc NR¹⁹; và

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^8 , R^{19} , A, B, Y, m và n là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B) hoặc (3C) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của nó, trong đó, vòng B cùng với các nguyên tử mà nó được đính kèm tạo ra phenyl, pyridyl hoặc piperidyl ngưng tụ, mà không được thế hoặc được thế bằng $(R^2)_m$; m là 1 đến 2; và R^2 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây.

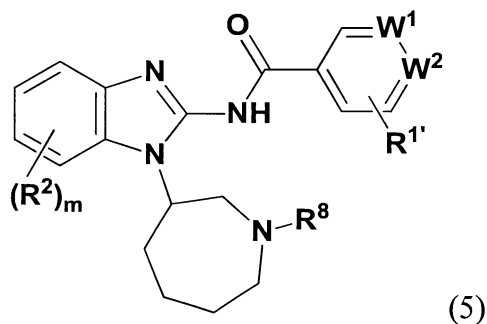
Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B) hoặc (3C) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó vòng A là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridin-2-onyl, oxazolyl, furanyl, thiazolyl, imidazol[2,1-*b*]thiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, imidazo[1,5-*a*]pyridinyl hoặc naphtyl, không được thế hoặc được thế bằng $(R^1)_n$ và $R^{1'}$; trong đó n là 1 đến 3; và R^1 và $R^{1'}$ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên.

Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (4) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó, W^1 , W^2 , W^3 và W^4 độc lập là CR^1 hoặc N; và R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^8 , Y và m là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo phương án cụ thể, ít nhất hai trong số W^1 , W^2 , W^3 và W^4 là CR^1 , và số còn lại là N.

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (5) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó, W^1 và W^2 độc lập là CR^1 hoặc N; và R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^8 và m là như được xác định trong phương án thứ bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (4) hoặc (5) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó: (i) W^1 là CR^1 và W^2 là N; (ii) W^2 là CR^1 và W^1 là N; (iii) W^1 và W^2 là CR^1 ; hoặc (iv) W^1 và W^2 là N.

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5) như được đề cập ở trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl; $-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-OR^3$; $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$; phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; tetrazolyl hoặc pyrolyl;

mỗi X^1 là liên kết hoặc CH_2 ;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 tạo ra piperidinyl; và

R^6 là như được xác định trong công thức (1) hoặc (2).

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

R^1 là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, tetrazolyl, pyrolyl, $-X^1-NR^4R^5$, $-X^1-OR^3$, $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$ hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl;

$R^{1'}$ là hydro, halo hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 tạo ra piperidinyl;

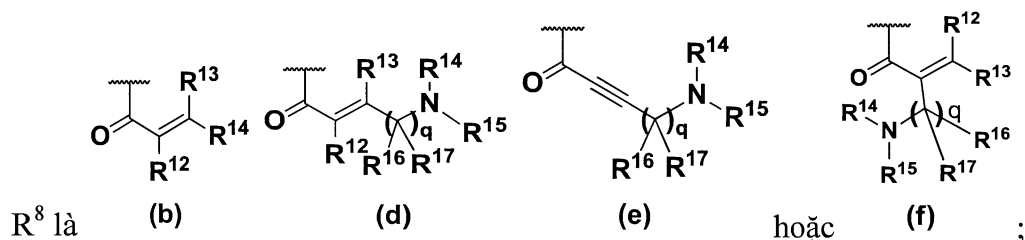
X^1 là một liên kết hoặc CH_2 ; và

R^6 là như được xác định trong công thức (1) hoặc (2).

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; metyl; t-butyl; triflometyl; metoxy; etoxy; triflometoxy; diflometoxy; flo; clo; xyano; dimetylamin; metylsulfonyl; dimetylphosphoryl; tetrazolyl; pyrolyl; phenyl được thế hoặc không được thế bằng metyl; hoặc piperidinyl.

Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là hydro; clo; metyl; triflometyl; metoxy; isoproproxy; xyano; hydroxymetyl; metoxymetyl; etoxymetyl; metylsulfonyl; metylcacbonyl; cacboxy; metoxycacbonyl; carbamoyl; dimetylaminmetyl; pyrolidinylmetyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 hydroxy, halo hoặc metoxy; morpholinometyl; azeditinylmetyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 halo hoặc metoxy; piperidinylmetyl; ((4-metyl-3-oxo-piperazin-1-yl)metyl); ((4-axetyl-piperazin-1-yl)metyl); (1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacbonyl); pyrolidinyl cacbonyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 hydroxy; pyrolidinyletoxy; (1,1-dioxidothiomorpholino)metyl; hoặc 1,2,4-oxadiazolyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; theo cách khác, R^2 là $-CH_2-N(CH_3)-C(O)-CH_3$; $-CH_2-O-(CH_2)_2-OCH_3$; $-CH_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-SO_2(CH_3)$; $-C(O)NH-(CH_2)_{1-2}-C(O)-OCH_3$; $-C(O)NH-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$; hoặc $-C(O)NH-(CH_2)_2-SO_2(CH_3)$. Theo phương án cụ thể, R^2 là halo.

Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5) như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó



R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl; hoặc R^{14} và R^{15} cùng với N trong $NR^{14}R^{15}$ có thể tạo ra azetidinyl, piperidyl, pyrolidinyl hoặc morpholinyl;

trong đó azetidinyl hoặc pyrrolidinyl đã nêu có thể tùy ý được thế bằng 1 đến 2 halo, metoxy hoặc hydroxy; và

R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} và q là như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án đã được mô tả trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3R)-3-flopyrrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-{4-[3-flopyrrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3S)-3-flopyrrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-{4-[3-flopyrrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-{4-[3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-{4-[3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-{4-[3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-[3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

2-methyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;

2-metyl-N-{7-metyl-1-[1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-[3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-[3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[4-(azetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[4-(azetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-metyl-1-[(3S)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{5-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimethylpyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimethylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-6-metoxo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-6-metoxo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-(etensulfonyl)azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{1-[1-(etensulfonyl)azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{5-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-flobenzamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-1,3-oxazol-5-cacboxamit;

N-{1-[(6R)-4-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{1-[4-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[(6S)-4-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[4-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(triflometyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(triflometyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-metyl-1-[4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;

N-{7-clo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;

N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamit;

N-{7-clo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamit;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-clo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[(3R)-1-(but-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-(but-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-flobenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3,5-diflobenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-3-carboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridazin-4-carboxamid;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-4-flobenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,3-diflobenzamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,4-diflobenzamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,5-diflobenzamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3,4-diflobenzamit;

3-clo-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-flobenzamit;

3-clo-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,4-diflobenzamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3,4,5-triflobenzamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-2-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyrimidin-2-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyrimidin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyrazin-2-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridazin-3-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metylbenzamit;

3-xyano-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;

3-clo-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metoksybenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-6-metoksy-pyridin-3-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-6-(triflometyl)-pyridin-3-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-6-metylpyridin-3-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metoksy-pyridin-4-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-cacboxamid;

2-(dimethylamin)-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-pyridin-4-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-metansulfonylbenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)benzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyrimidin-4-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-6-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-furan-2-cacboxamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-flopyridin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-4,5-dimetylfuran-2-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)pyridin-4-cacboxamit;

2-tert-butyl-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-3-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-7-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-etoxypyridin-4-cacboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)naphtalen-2-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(triflometyl)pyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(triflometyl)pyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-metylpyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-metylpyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-flopyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-flopyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metoxypyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metoxypyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

2-clo-N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;

2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;

2-clo-N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metylpyridin-4-cacboxamit;

2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metylpyridin-4-cacboxamit;

2-clo-N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metoxypyridin-4-cacboxamit;

2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metoxypyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-phenylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-phenylpyridin-4-cacboxamit;

6-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-cacboxamit;

6-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-cacboxamit;

5,6-diclo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-cacboxamit;

5,6-diclo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-metoxypyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-metoxypyridin-3-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(2-metylphenyl)pyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(2-metylphenyl)pyridin-4-cacboxamit;

6-metyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

6-metyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metylpyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metylpyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-metoxi-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-metoxi-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[4-(dimetylamin)but-2-ynoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[4-(dimetylamin)but-2-ynoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

(R)-N-(7-metyl-1-(1-(2-metyl-4,4-dioxido-5,6-dihydro-1,4-oxathiin-3-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit;

N-(7-metyl-1-(1-(2-metyl-4,4-dioxido-5,6-dihydro-1,4-oxathiin-3-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(5,6-dihydro-1,4-dioxin-2-yl)cacbonyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(5,6-dihydro-1,4-dioxin-2-yl)cacbonyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-metyl-1-[(3R)-1-[2-(piperidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-metyl-1-[1-[2-(piperidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-metyl-1-[(3R)-1-[2-(pyrolidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{7-metyl-1-[1-[2-(pyrolidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-{2-[(diethylamino)methyl]prop-2-enoyl}azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{1-[1-{2-[(diethylamino)methyl]prop-2-enoyl}azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{7-methyl-1-[(3R)-1-[2-(morpholin-4-ylmethyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{7-methyl-1-[1-[2-(morpholin-4-ylmethyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

methyl 1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-2-{[3-(trifluoromethyl)benzen]amido}-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxylat;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azetidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

N-{1-[1-(but-2-enoyl)azetidin-3-yl]-5-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(trifluoromethoxy)pyridin-4-carboxamidit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometoxy)pyridin-4-cacboxamit;
 2-(diflometoxy)-N-{1-[(3R)-1-[4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;
 2-(diflometoxy)-N-{1-[1-[4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;
 2-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-(triflometoxy)pyridin-4-cacboxamit;
 2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-(triflometoxy)pyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{5-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{5-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-4-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;
 N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;
 2-metyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;
 2-metyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;
 metyl 1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-1H-1,3-benzodiazol-5-cacboxylat;

metyl 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-1H-1,3-benzodiazol-5-cacboxylat;

N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-[5-(morpholin-4-ylmetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;

N-[5-(morpholin-4-ylmetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;

2,6-dimetyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamid;

2,6-dimetyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamid;

N-{7-[(3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-{7-[(3-hydroxypyrolidin-1-yl)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamid;

N-(7-xyano-1-{1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-5-(hydroxymetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-[5-(piperidin-1-ylmetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;

N-[5-(piperidin-1-ylmetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;

N-{5-[(N-methylacetamido)methyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(N-methylacetamido)methyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(3R,4R)-3,4-dihydroxyproline-1-yl]methyl}-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(3,4-dihydroxyproline-1-yl]methyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-[5-(hydroxymethyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-[5-(hydroxymethyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-[5-(methoxymethyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-[5-(methoxymethyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-[5-(ethoxymethyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-[5-(ethoxymethyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(3,3-difluoroproline-1-yl)methyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{5-[(3,3-difluoroproline-1-yl)methyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

2-methyl-N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrrolidin-1-yl)methyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamide;

2-metyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[(2-metansulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;

N-(5-{[(2-metansulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;

N-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;

N-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;

N-{7-[(dimetylamin)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;

N-{7-[(dimetylamin)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;

N-{7-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;

N-{7-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamit;

N-[7-(hydroxymetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamit;

N-[7-(hydroxymetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamit;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamit;

N-(7-{[(2-metansulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;

N-(7-{[(2-metansulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;

metyl 3-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)propanoat;

metyl 2-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)axetat;

axit 3-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)propanoic;

axit 2-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)axetic;

N-[7-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamidit;

1-(1-acryloylazepan-3-yl)-2-benzamido-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-cacboxamidit;

N-(7-{{(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl}cacbonyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

N-(7-{{(3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl}cacbonyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

N-[7-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamidit;

N-(1-{4-[(2E)-4-(dimetylammin)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl}-7-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylammin)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-5-(hydroxymetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamidit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylammin)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-5-(hydroxymetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamidit;

2-metyl-N-[7-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]pyridin-4-cacboxamidit;

2-metyl-N-[7-metyl-5-(piperidin-1-ylmetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]pyridin-4-cacboxamidit;

N-[5-(azetidin-1-ylmetyl)-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

N-[5-(azetidin-1-ylmetyl)-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{3-hydroxypyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{(3S)-3-flopyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{3-flopyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{(3R)-3-flopyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{3-flopyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{3-metoxypyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{{3-metoxypyrolidin-1-yl}metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3-metoxiyazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{5-[(3-metoxiyazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-5-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-5-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

2,3-diflo-N-(5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;

2,3-diflo-N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

6-metyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamidit;

6-metyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamidit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamidit;

metyl 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-cacboxylat;

N-{5-metansulfonyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamidit;

N-{5-axetyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 metyl 3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-cacboxylat;
 N-{5-metansulfonyl-3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-axetyl-3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-metyl-3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamid;
 N-(5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamid;
 N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{6-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{6-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;

N-{6-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-{6-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

axit 1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-1H-1,3-benzodiazol-5-cacboxylic;

axit 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-1H-1,3-benzodiazol-5-cacboxylic;

1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-C-[3-(triflometyl)benzen]-1H-1,3-benzodiazol-2,5-dicacboxamit;

1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-C-[3-(triflometyl)benzen]-1H-1,3-benzodiazol-2,5-dicacboxamit;

axit 1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzen]amido}-1H-1,3-benzodiazol-7-cacboxylic;

N-{7-metyl-1-[(6R)-4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{7-metyl-1-[(6S)-4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;

N-{1-[(3S)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[(3S)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamin)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;

N-{7-metyl-1-[(3S)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit; và

N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit; hoặc muối được dụng của nó.

(R)-N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R)-N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)-4-metylpen-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)-4-metylpen-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

tert-butyl 4-acryloyl-6-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1-cacboxylat;

N-(1-(1-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(1-(1-axetyl-4-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dixyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dixyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-5-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-5-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R)-N-(5-((4-axetypiperazin-1-yl)metyl)-1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(5-((4-axetypiperazin-1-yl)metyl)-1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimetylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimetylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

(R,E)-tert-butyl 4-(3-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-yl)-4-oxobut-2-enyl(metyl)carbamit;

tert-butyl 4-(3-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-yl)-4-oxobut-2-enyl(metyl)carbamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(metylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(metylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(metylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(metylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(xyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(xyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 (R,E)-N-(1-(1-(4-(tert-butylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(1-(1-(4-(tert-butylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(1-metylxcyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(7-clo-1-(1-(4-(1-metylxcyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 (R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 (R,E)-N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 (R,E)-N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;
 N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;
 (S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 (S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;
 N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethyl ryl)-6-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

(S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit; và

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit;

hoặc muối được dùng của chúng.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ:

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(S)-N-(1-(1-(acryloyl)piperidin-3-yl)-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

N-(1-(1-(acryloyl)piperidin-3-yl)-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

(*R,E*)-*N*-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(*R,E*)-*N*-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit;

(*R,E*)-*N*-(1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(*R,E*)-*N*-(1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(dimethylamin)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

(*R*)-*N*-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit;

N-(7-metyl-1-(1-(vinylsulfonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit;

tert-butyl 4-acryloyl-6-(7-clo-2-(2-methylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1-cacboxylat;

N-(1-(1-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(1-(1-axetyl-4-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dixyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dixyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-cacboxylic;

axit 1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-cacboxylic;

(R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-cacboxamit;

1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-cacboxamit; và

axit 1-(1-acryloylazepan-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-cacboxylic; hoặc muối được dùng của chúng; đặc biệt là axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiđua/iđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, suxinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat, trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat; và đặc biệt hơn, mesylat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dùng của chúng, và chất mang được dùng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng, và chất hóa trị liệu.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng, để ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR).

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng, trong việc bào chế được phẩm để điều trị tình trạng bệnh gây ra bởi thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR).

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng để điều trị tình trạng bệnh trung gian bởi thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR). Theo một phương án, EGFR này là một EGFR đột biến; ví dụ, trong đó EGFR đột biến bao gồm đột biến G719S, G719C, G719A, L858R, L861Q, đột biến xóa exon 19 hoặc đột biến chèn thêm exon 20. Theo phương án khác, EGFR đột biến khác bao gồm EGFR đột biến kháng thuốc T790M, T854A hoặc D761Y; cụ thể hơn, EGFR đột biến chứa L858R hoặc đột biến xóa exon 19, mỗi EGFR đột biến này có thể chứa thêm EGFR T790M.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc dùng hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị tình trạng bệnh trung gian bởi EGFR, trong đó trường hợp được chọn từ tế bào ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư đầu và cổ, ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, ung thư buồng trứng, ung thư đại tràng, u thần kinh hệ đệm và ung thư tuyến tiền liệt.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế yếu tố tăng trưởng biểu bì, gồm việc dùng cho hệ thống hoặc đối tượng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị tình trạng bệnh trung gian bởi thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, bao gồm sự dùng cho hệ thống hoặc đối tượng có nhu cầu lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D),

(3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chất ức chế đặc hiệu EGFR đột biến mà ít có tác dụng ức chế EGFR kiểu dại.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” Như được sử dụng ở đây để kí hiệu gốc alkyl no hoặc hoặc không no có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, gốc alkyl có thể ở dạng thẳng hoặc nhánh gồm một nhánh hoặc nhiều nhánh; ví dụ, butyl, như là n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl; propyl, như là n-propyl hoặc isopropyl; etyl hoặc metyl. Theo các phương án cụ thể, C₁₋₆ alkyl là gốc ankyl no hoặc không no, và ở vị trí đặc hiệu, có thể không được thế hoặc được thế bằng, ví dụ, halo (ví dụ, haloalkyl như là triflometyl, và tương tự), hydroxy (hydroxyalkyl như là hydroxymetyl, hydroxyetyl, 2-hydroxy-2-propyl và tương tự) hoặc xyano (xyanoalkyl như là xyanometyl, xyanoetyl và tương tự).

Thuật ngữ “C₁₋₆alkoxy” Như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm –OR^a, vị trí R^a là nhóm C₁₋₆ alkyl như được định nghĩa trên đây. Các ví dụ không giới hạn của các nhóm alkoxy, Như được sử dụng ở đây, bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butyloxy, t-butyloxy, pentyloxy, hexyloxy và tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₆ haloalkyl” đề cập đến nhóm C₁₋₆ alkyl như được định nghĩa trên đây, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, mà có thể giống hoặc khác nhau. Haloalkyl có thể là haloalkyl đơn, haloalkyl đôi hoặc haloalkyl đa, bao gồm perhaloalkyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là triflometyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” Như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng no hoặc không no. Các thuật ngữ “C₃₋₇xycloalkyl” hoặc “C₅₋₆ xycloalkyl” Như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ xycloalkyl có lần lượt từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon; ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl” đề cập đến nhóm hydrocacbon vòng thơm có 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong thành phần vòng, và có thể là vòng thơm một vòng hoặc hai vòng. Ví dụ không giới hạn bao gồm phenyl, naphtyl hoặc tetrahydronaphtyl.

Thuật ngữ “heteroaryl ” Như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng dị vòng thơm

có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxi, lưu huỳnh, mà vòng dị vòng thơm này có thể là vòng một vòng có 5 đến 6 cạnh hoặc vòng có 8 đến 10 cạnh được chen thành vòng hai vòng trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm. Hệ thống vòng hai vòng có thể được chen với một hoặc nhiều vòng aryl, xycloalkyl, hoặc xycloalkyl dị vòng. Ví dụ không giới hạn của nhóm heteroaryl, Như được sử dụng ở đây, bao gồm 2- hoặc 3-furyl; 1-, 2-, 4-, hoặc 5-imidazolyl; 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl; 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl; 2-, 4-, hoặc 5-oxazolyl; 4- hoặc 5-1,2,3-oxadiazolyl; 2- hoặc 3-pyrazinyl; 1-, 3-, 4-, hoặc 5- pyrazolyl; 3-, 4-, 5- hoặc 6-pyridazinyl; 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl; 2-, 4-, 5- hoặc 6-pyrimidinyl; 1-, 2- hoặc 3-pyrolyl; 1- hoặc 5-tetrazolyl; 2- hoặc 5-1,3,4-thiadiazolyl; 2-, 4-, hoặc 5-thiazolyl; 2- hoặc 3-thienyl; 2-, 4- hoặc 6-1,3,5-triazinyl; 1-, 3- hoặc 5-1,2,4-triazolyl; 1-, 4- hoặc 5-1,2,3-triazolyl; 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzoxazolyl; 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimidazolyl; 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-benzo[b]thienyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-benzo[b]oxepin; 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-benzoxazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-carbazolyl; 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-xinnolyl; 2-, 4-, hoặc 5-4H-imidazo[4,5-d] thiazolyl; 2-, 3-, 5-, hoặc 6- imidazo[2,1-b] thiazolyl; 2-, 3-, 6-, hoặc 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indazolyl; 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-indoliziny; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-indolyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-isoindolyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinolyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-naphtyridinyl; 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-phtalazinyl; 2-, 4-, 6-, hoặc 7-pteridinyl; 2-, 6-, 7-, hoặc 8- purinyl; 2-, 3-, 5-, 6-, hoặc 7-furo[3,2-b]-pyranyl; 1-, 3-, hoặc 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl; 2-, 3-, 5-, hoặc 8-pyrazino[2,3-d]pyridazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, hoặc 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-quinoliziny; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliny; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinazoliny; và 2-, 3-, 4-, hoặc 5-thieno[2,3-b]furanly.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “dị vòng” đề cập đến hệ thống vòng hoặc vòng không phải vòng thơm no hoặc không no, ví dụ, vòng một vòng có đến 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, hoặc hệ thống vòng hai vòng có đến 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 cạnh và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, P và N, nơi mà N, S và P có thể tùy ý được oxi hóa thành các mức oxi hóa khác nhau. Nhóm dị vòng có thể được gắn với một nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Ví dụ về dị vòng bao gồm

tetrahydrofuran (THF), dihydrofuran, 1, 4-dioxan, morpholin, 1,4-dithian, piperazin, piperidin, 1,3-dioxolan, imidazolidin, imidazolin, pyrolin, pyrrolidin, azetidiny, tetrahydropyran, dihydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithian, oxathian, thiomorpholin, và tương tự. Ở vị trí cụ thể, thuật ngữ “dị vòng” còn dùng để chỉ nhóm dị vòng mà được thế bằng oxo; ví dụ, pyrrolidin-2-on, 1,6-dihydro-pyridin-2(3H)-on, pyridin-2-(3H)-on, và tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nguyên tử nitơ (N), oxi (O), lưu huỳnh (S) hoặc phospho (P), trong đó N, S và P có thể tùy ý được oxi hóa thành các mức oxi hóa khác nhau.

Thuật ngữ “dùng” đối với hợp chất, công thức, chế phẩm hoặc thành phần như được sử dụng ở đây, có nghĩa là không có tác động bất lợi lâu dài đối với sức khỏe nói chung của đối tượng điều trị.

Thuật ngữ “dùng” hợp chất được đề cập có nghĩa là cho đối tượng cần điều trị bệnh dùng hợp chất theo sáng chế, muối được dùng, solvat được dùng, hoặc solvat của nó.

Các thuật ngữ “sự đồng-sử dụng” hoặc “việc dùng kết hợp” hoặc tương tự như được sử dụng ở đây bao gồm việc dùng các chất điều trị đã chọn cho bệnh nhân riêng lẻ, và được dự tính bao gồm các phác đồ điều trị mà chất điều trị không nhất thiết phải được sử dụng trong cùng một kì điều trị hoặc sử dụng cùng một lúc.

Thuật ngữ “chất pha loãng” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các hợp chất hóa học được dùng để pha loãng hợp chất theo sáng chế trước khi vận chuyển. Chất pha loãng cũng có thể được sử dụng để làm hợp chất làm ổn định như được mô tả trên đây.

Các thuật ngữ “lượng có hiệu quả” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ một lượng cần thiết hợp chất theo sáng chế khi được sử dụng sẽ làm giảm bớt một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc điều trị tình trạng bệnh. Kết quả có thể là sự giảm và/hoặc sự làm dịu các dấu hiệu, triệu chứng, hoặc các nguyên nhân gây bệnh, hoặc bất kỳ biến đổi mong muốn nào trong hệ thống sinh học. Ví dụ, “lượng có hiệu quả” dùng trong điều trị bao gồm hợp chất được bảo hộ theo sáng chế được yêu cầu để cung cấp sự giảm đáng kể về mặt lâm sàng các triệu chứng của bệnh. Lượng “có hiệu quả” thích hợp trong các trường hợp cụ thể có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp, ví dụ như nghiên cứu thang liều.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “gây ức chế”, “sự ức chế” hoặc “ức chế” đề cập đến sự giảm hoặc sự ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc bệnh, hoặc rối loạn đã xác định, hoặc sự giảm đáng kể hoạt động cơ bản của một hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Thuật ngữ “dược dụng” Như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vật liệu, như là một chất mang hoặc chất pha loãng, mà không làm mất hoạt tính sinh học hoặc tính chất của hợp chất theo sáng chế. Các vật liệu này khi được sử dụng cho một cá thể không gây ra các tác động sinh học không mong muốn hoặc bất cứ sự tương tác gây loại bỏ bất kỳ thành phần nào chứa trong chế phẩm.

Thuật ngữ “chất mang” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ chất hoặc hợp chất hóa học mà tạo điều kiện cho sự đưa hợp chất theo sáng chế vào tế bào hoặc mô. Thuật ngữ “chất mang dược dụng” như được sử dụng ở đây, bao gồm các dung môi, môi trường phân tán, chất bao vỏ, chất bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản bất kỳ (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất làm ổn định thuốc, chất liên kết, chất phân rã, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, thuốc nhuộm, và các chất tương tự và sự kết hợp của chúng, như đã được biết rõ trong lĩnh vực này (tham khảo, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, trang 1289- 1329; trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. Pharmaceutical Press 2011; và các phiên bản sau này của nó). Ngoại trừ trường hợp chất mang thông thường không phù hợp với hoạt chất, việc dùng chất mang trong các chế phẩm điều trị bệnh hoặc dược phẩm được xem xét.

Thuật ngữ “muối dược dụng” Như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ công thức của hợp chất mà không gây ra kích ứng đáng kể tới cơ thể sinh vật sử dụng nó và không làm mất hoạt tính sinh học và tính chất của hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ “dược phẩm kết hợp” Như được sử dụng ở đây có nghĩa sản phẩm là kết quả của sự trộn hoặc kết hợp của nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm cả chế phẩm cố định và chế phẩm không cố định của các hoạt chất. Thuật ngữ “dược phẩm kết hợp cố định” có nghĩa là các hoạt chất, ví dụ, hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối dược dụng của chúng, và chất điều trị bổ sung, cùng được dùng cho bệnh nhân đồng thời dưới dạng thực thể hoặc liều dùng duy

nhất. Thuật ngữ “được phẩm kết hợp không cố định” nghĩa là các hoạt chất, ví dụ, hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5) hoặc muối được dụng của chúng, và chất điều trị bổ sung, được dùng cho bệnh nhân như các thực thể riêng lẻ có thể đồng thời, đồng nhất hoặc liên hoàn mà không có giới hạn đặc biệt về thời gian, trong đó, việc dùng như vậy tạo ra các mức độ có hiệu quả điều trị của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Chế phẩm không cố định cũng áp dụng liệu pháp cocktail, ví dụ, việc dùng ba hoặc nhiều hoạt chất.

Thuật ngữ “chế phẩm” hoặc “được phẩm” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hỗn hợp của ít nhất một hợp chất, như là hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), hoặc muối được dụng của chúng, với ít nhất một và tùy ý có nhiều hơn một thành phần hóa học được dụng khác, ví dụ như chất mang, chất làm ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, và/hoặc tá dược.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân”, như được sử dụng ở đây, bao gồm động vật có vú và động vật không phải động vật có vú. Ví dụ về động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, con người, tinh tinh, đười ươi, khỉ, ngựa, cừu, dê, lợn; thỏ, chó, mèo, chuột lang, chuột nhà, chuột guinea pig, và tương tự. Ví dụ về động vật không phải động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chim, cá và tương tự. Đối tượng thông thường là con người, và có thể là người mà được chẩn đoán là có nhu cầu điều trị bệnh hoặc rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “cần” điều trị bệnh nếu đối tượng nhận được lợi ích về mặt sinh học, sức khỏe hoặc chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ cấu hình chất đồng phân lập thể bất kỳ có thể tồn tại của hợp chất đã biết theo sáng chế và bao gồm cả các chất đồng phân hình học. Cần hiểu rằng phân tử thể có thể được gắn vào tâm không đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “không đối xứng” đề cập đến các phân tử mà có tính chất không thể chồng khít lên ảnh qua gương của nó, trong khi thuật ngữ “đối xứng” đề cập đến các phân tử mà chồng khít được lên ảnh qua gương của nó. Vì vậy, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối quang, chất đồng phân bất đối quang hoặc các raxemat của hợp chất. “Chất đồng phân

đối quang” là cặp chất đồng phân lập thể mà ảnh gương của chúng không thể chồng khít lên nhau. Hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân đối quang là hỗn hợp “raxemic”. Thuật ngữ này được dùng để xác định hỗn hợp raxemic khi cần thiết. “Chất đồng phân bất đối quang” là chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng chúng cũng không là ảnh gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối được xác định theo hệ thống Cahn- Ingold- Prelog R-S. Khi một hợp chất là chất đồng phân đối quang tinh khiết, hóa lập thể ở mỗi cacbon không đối xứng có thể được xác định bằng dạng *R* hoặc *S*. Các hợp chất phân giải mà cấu hình tuyệt đối của chúng không được biết rõ có thể được xác định (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực ở bước sóng của vạch natri D. Một số hợp chất được mô tả trên đây có một hoặc nhiều tâm hoặc trục không đối xứng và vì vậy có thể tạo ra chất đồng phân đối quang, chất đồng phân bất đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, theo định nghĩa của hóa lập thể tuyệt đối, ví dụ như (R)- hoặc (S)-.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” của hợp chất theo sáng chế, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà tạo ra đáp ứng về mặt sinh học hoặc sức khỏe của đối tượng, ví dụ, giảm hoặc ức chế hoạt động của protein hoặc enzym, hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng, làm dịu các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn tiến trình của bệnh, hoặc phòng ngừa bệnh, v..v. Theo một phương án khác không giới hạn bởi, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho đối tượng, là có hiệu quả để: (a) ít nhất phần nào làm giảm, ức chế, phòng ngừa và/hoặc làm dịu tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) trung gian bởi EGFR kinaza, (ii) liên quan đến hoạt động của EGFR kinaza, hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt động của EGFR (bình thường hoặc bất thường) kinaza; (b) làm giảm hoặc ức chế hoạt động của EGFR kinaza này; hoặc (c) làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của EGFR kinaza này. Theo một phương án khác không giới hạn bởi, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học không thuộc tế bào, hoặc môi trường, là hiệu quả để ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức chế hoạt động của EGFR kinaza này; hoặc ít nhất phần nào làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của EGFR kinaza này.

Các thuật ngữ “trị bệnh” “điều trị” hoặc “sự điều trị” Như được sử dụng ở đây,

dùng để chỉ phương pháp để làm dịu, làm giảm hoặc làm thuyên giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng, phòng ngừa các triệu chứng bổ sung, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa các triệu chứng do nguyên nhân chuyển hóa, ức chế bệnh hoặc tình trạng, kìm hãm sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng, làm giảm bệnh hoặc tình trạng, gây ra bởi sự kết hợp hồi quy của bệnh hoặc tình trạng, làm giảm tình trạng gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng, hoặc làm dừng triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng để phòng ngừa và/hoặc để điều trị.

Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “trị bệnh”, “điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được đề cập đến theo một phương án, để làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác, “trị bệnh”, “điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập đến sự làm dịu hoặc làm thuyên giảm ít nhất một tham số vật lý bao gồm những tham số mà có thể không được nhận biết bởi bệnh nhân. Thậm chí theo phương án khác, “trị bệnh”, “điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập đến sự điều biến bệnh hoặc rối loạn, có thể về vật lý, (ví dụ, sự ổn định của triệu chứng có thể thấy rõ), sinh lý, (ví dụ, sự ổn định của tham số vật lý), hoặc cả hai. Thậm chí theo phương án khác, “trị bệnh”, “điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập đến sự phòng ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc tiến trình của bệnh hoặc rối loạn.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế” hoặc “(các) hợp chất được đề xuất ở đây” đề cập đến hợp chất có công thức (1) và các công thức phụ của nó (Công thức (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5)), muối được dụng của nó, tiền thuốc của nó, chất đồng phân lập thể của nó (bao gồm chất đồng phân bất đối quang và chất đồng phân đối quang), chất hỗ biến của nó, hợp chất được đánh dấu đồng vị của nó (bao gồm sự thể đơteri), cũng như các gốc được tạo thành (ví dụ, đa hình, solvat và/hoặc hydrat).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “một”, “này” và các thuật ngữ tương tự được dùng trong nội dung của bản mô tả (đặc biệt trong nội dung yêu cầu bảo hộ) để chỉ cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác trong bản mô tả hoặc đối lập rõ ràng với nội dung của bản mô tả.

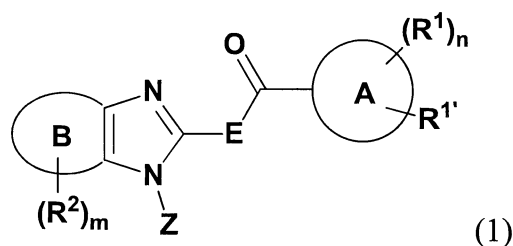
Cách thức đặt tên hóa học và sơ đồ cấu trúc được sử dụng ở đây dùng và dựa trên các đặc trưng đặt tên hóa học khi được dùng trong chương trình ChemDraw (nguồn

cung cấp từ CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Trong trường hợp cụ thể, cấu trúc và tên hợp chất được bắt nguồn từ việc dùng Chemdraw Ultra (Phiên bản 10.0) và/hoặc ChemAxon Name Generator (JChem phiên bản 5.3,1,0).

Mô tả các phương án được ưu tiên:

Sáng chế đề xuất chế phẩm và phương pháp điều biến hoạt động của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR). Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất mà hoạt động như chất ức chế của EGFR. Các phương án khác theo sáng chế được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), chất hỗ biến của nó, hoặc muối được dụng của nó:



trong đó vòng A là aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

Vòng B là phenyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

E là NH hoặc CH₂;

R¹, R^{1'} và R² độc lập là hydro; halo; xyano; C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ haloalkyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; phenyl, dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng oxo; -X¹-C(O)OR³; -X¹-O-C(O)R³; -X¹-C(O)R³;

-X¹-C(O)NR⁴R⁵; -X¹-C(O)NR⁴-X³-C(O)OR³; -X¹-C(O)NR⁴-X³-S(O)₀₋₂ R⁶; -X¹-NR⁴R⁵;

-X¹NR⁴-X²-C(O)R³; -X¹-NR⁴-X²-C(O)OR³; -X¹-NR⁴-X²-C(O)NR⁴R⁵;

-X¹-NR⁴-X³-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-NR⁴S(O)₂R⁶; -X¹-OS(O)₂R⁶; -X¹-OR³; -X¹-O-X⁴-OR³;

-X¹-O-X⁴-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-O-X⁴-NR⁴R⁵; -X¹-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-S(O)₀₋₂-X³-NR⁴R⁵;

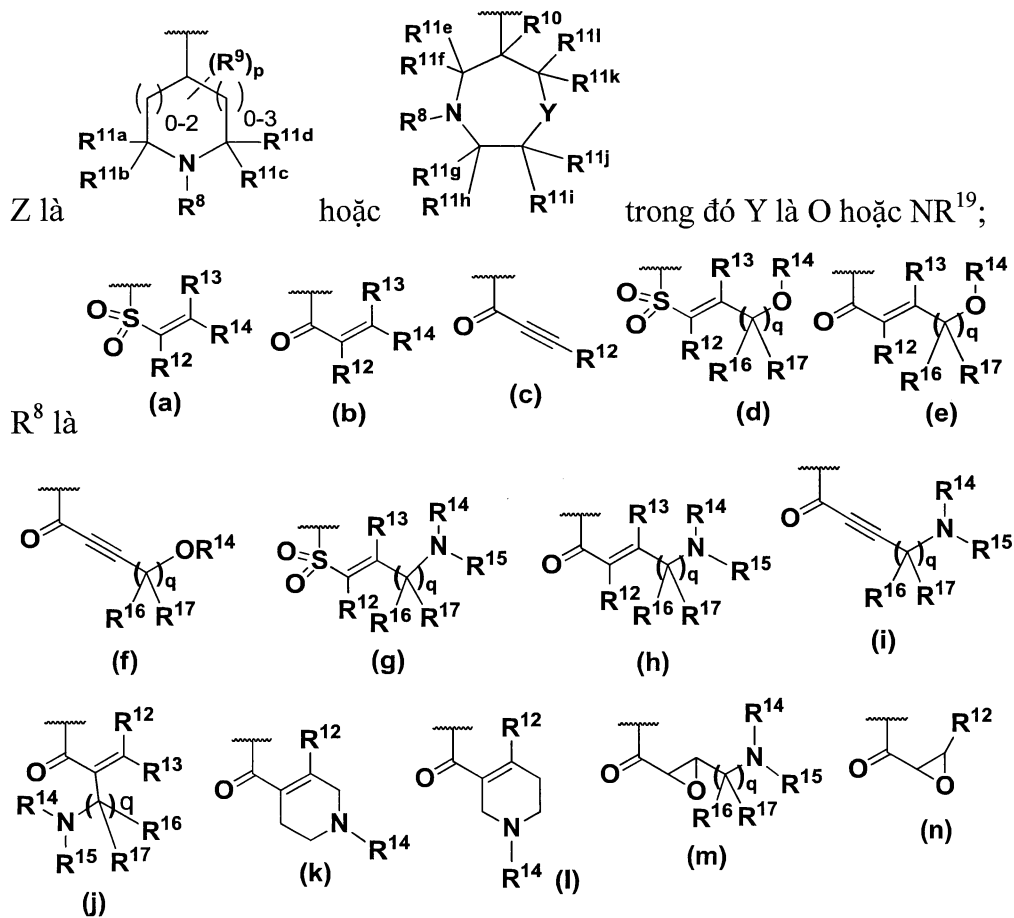
$-X^1-C(O)NR^4-X^3-P(O)R^{6a}R^{6b}$; $-X^1-NR^4-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$; $-X^1-O-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$;

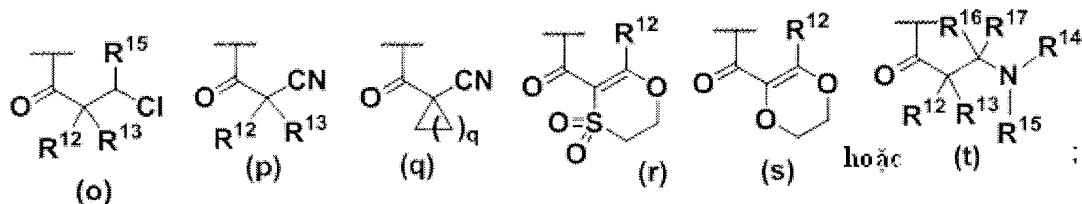
$-X^1-P(O)R^{6a}-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$ hoặc $-X^1-S(O)_2NR^4R^5$; trong đó mỗi phenyl, heteroaryl, hoặc dị vòng trong R^1 hoặc R^2 không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thể bằng 1 đến 4 nhóm R^7 ;

R^6 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{6a} và R^{6b} độc lập là hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 12 cạnh 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thể bằng oxo;





R^9 và R^{10} độc lập là hydro, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, xyano, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy;

R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} , R^{11f} , R^{11g} , R^{11h} , R^{11i} , R^{11j} , R^{11k} và R^{11l} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, $-L^1-R^{23}$, $-(CR^aR^b)_{2-3}-R^c$ hoặc $-L^2-R^d$; hoặc R^{14} và R^{15} cùng với N trong $NR^{14}R^{15}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{18} ;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{16} và R^{17} cùng với cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl;

X^1 và X^2 độc lập là liên kết hoặc C_{1-6} alkyl;

X^3 là C_{1-6} alkyl;

X^4 là C_{2-6} alkyl;

R^{19} là hydro, C_{1-6} alkyl, COR^{20} , $COOR^{20}$, $CONR^{20}R^{21}$ hoặc $S(O)_2R^{20}$;

R^{20} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^{21} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{20} và R^{21} cùng với N trong $NR^{20}R^{21}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, P và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{22} ;

R^7 , R^{18} và R^{22} độc lập là oxo, halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} haloalkoxy;

R^{23} độc lập là C_{3-7} xycloalkyl, hoặc dị vòng có 4 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo; và R^{23} không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^3-R^e$ hoặc $-L^4-R^f$;

R^c và R^e độc lập là halo, xyano, hydroxy, $-OR^{24}$, $-NRR^{25}$, $-NR-CO_2R^{24}$, $-NR-SO_2-R^{26}$, $-NR-COR^{26}$, $-NR-C(O)-NRR^{25}$, $-OC(O)-NRR^{25}$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng halo, C_{1-6} alkoxy, hydroxy hoặc xyano;

R^d và R^f độc lập là $-\text{SO}_2\text{NRR}^{25}$, $-\text{CONRR}^{25}$, $-\text{C(O)OR}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ hoặc C(O)R^{26} ;

R^{24} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-\text{L}^2-\text{R}^{23a}$ hoặc $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)_2$;

R^{25} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-\text{L}^2-\text{R}^{23b}$ hoặc $-(\text{CR}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)_2$;

R^{26} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-\text{L}^2-\text{R}^{23c}$ hoặc $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)_2$;

R^{23a} , R^{23b} và R^{23c} độc lập với nhau được chọn từ R^{23} ;

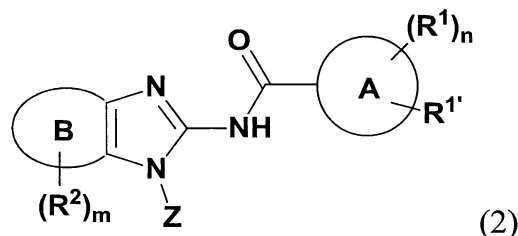
R , R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

L^1 , L^2 , L^3 và L^4 độc lập là liên kết hoặc $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_{1-3}$; và

n và m độc lập là 1-3; và p và q là 1 đến 4;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (2) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó vòng A là aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl;

$-\text{X}^1-\text{NR}^4\text{R}^5$; $-\text{X}^1-\text{OR}^3$; $-\text{X}^1-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^6$; $-\text{X}^1-\text{P(O)R}^{6a}\text{R}^{6b}$; phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 được chọn từ hydro, halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl;

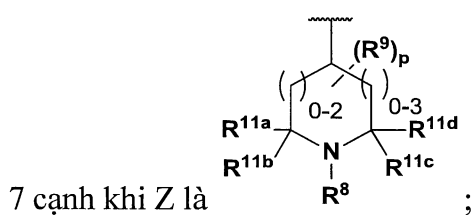
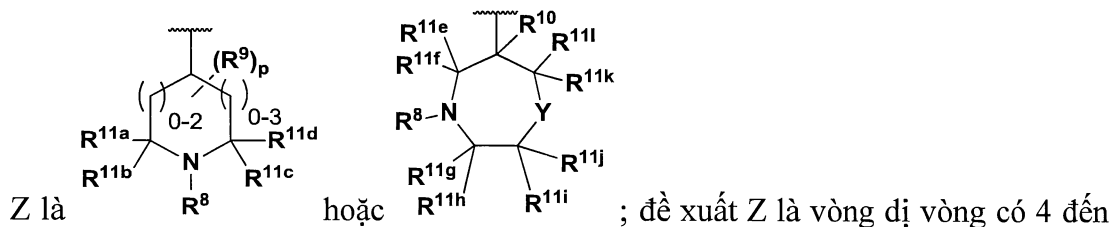
$-\text{X}^1-\text{C(O)OR}^3$; $-\text{X}^1-\text{C(O)R}^3$; $-\text{X}^1-\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$; $-\text{X}^1-\text{C(O)NR}^4-\text{X}^3-\text{C(O)OR}^3$;

$-\text{X}^1-\text{C(O)NR}^4-\text{X}^3-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^6$; $-\text{X}^1-\text{NR}^4\text{R}^5$; $-\text{X}^1\text{NR}^4-\text{X}^2-\text{C(O)R}^3$; $-\text{X}^1-\text{NR}^4-\text{X}^3-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^6$;

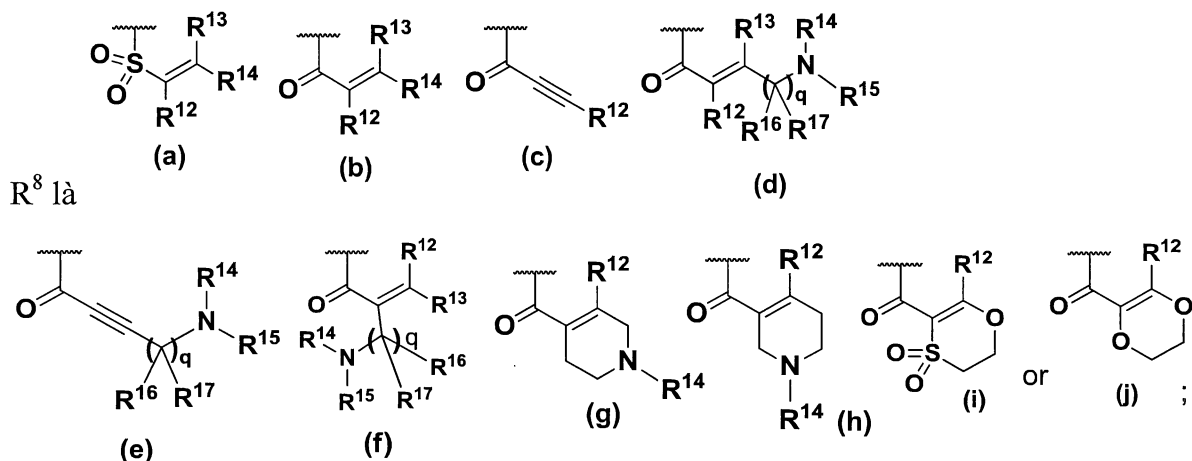
$-\text{X}^1-\text{OR}^3$; $-\text{X}^1-\text{O}-\text{X}^4-\text{OR}^3$; $-\text{X}^1-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^6$; $-\text{X}^1-\text{O}-\text{X}^4-\text{NR}^4\text{R}^5$; hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^7 ;

R^6 , R^{6a} và R^{6b} là C_{1-6} alkyl;



Y là O hoặc NR^{19} ;



R^9 , R^{10} , R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} , R^{11f} , R^{11g} , R^{11h} , R^{11i} , R^{11j} , R^{11k} và R^{11l} là hydro;

R^{12} , R^{13} , R^{16} và R^{17} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{14} and R^{15} độc lập là hydro; C_{1-6} alkyl; $-C(O)O-(C_{1-6}$ alkyl); C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc R^{14} và R^{15} cùng với N trong $NR^{14}R^{15}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{18} ;

R^7 và R^{18} độc lập là oxo, halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy;

R^{19} là hydro, COR^{20} hoặc $COOR^{20}$;

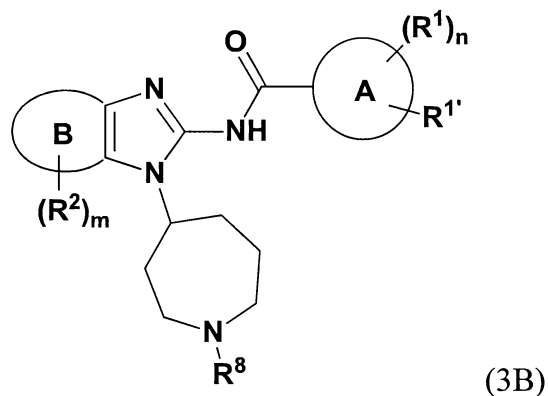
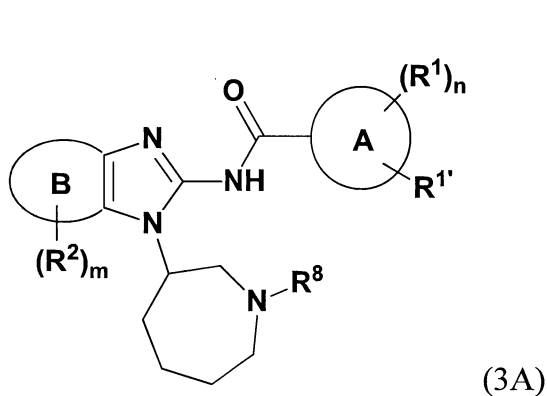
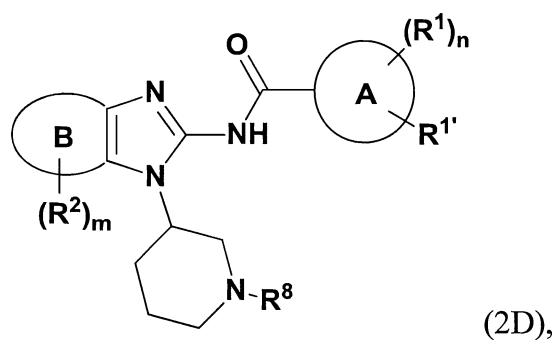
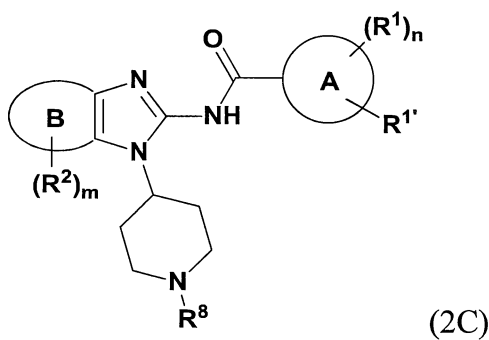
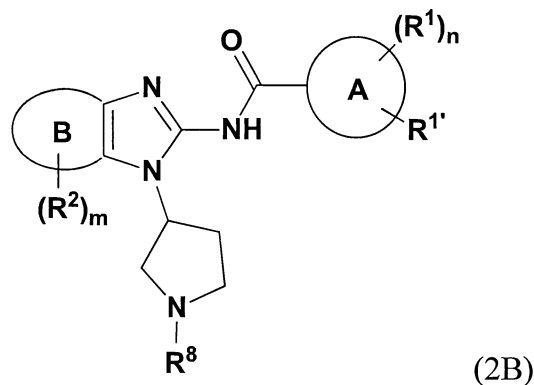
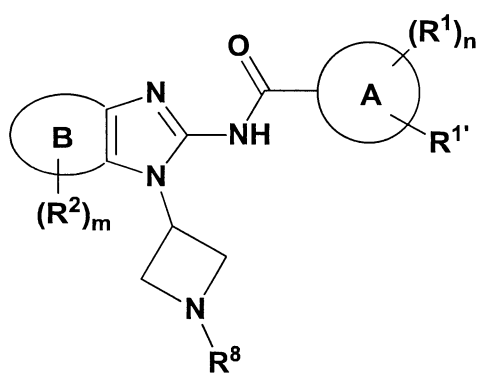
R^{20} là C_{1-6} alkyl;

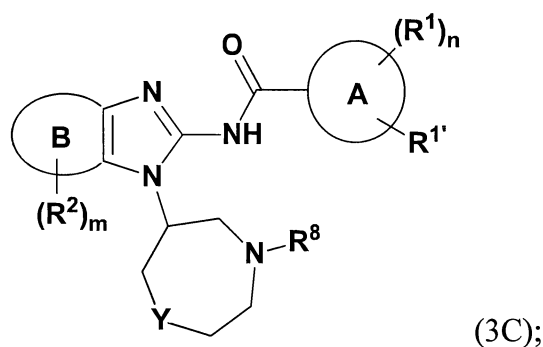
p là 1;

m và q độc lập là 1 đến 2; và

Vòng B, X^1 , X^2 , X^3 và X^4 và n là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B) hoặc (3C) hoặc muối được dụng của chúng:

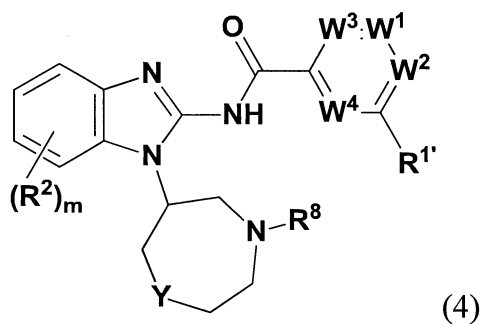




trong đó Y là O hoặc NR¹⁹; và

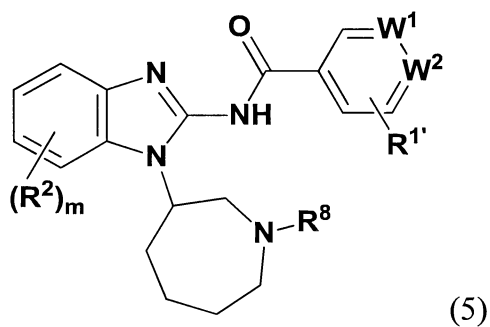
R¹, R^{1'}, R², R⁸, R¹⁹, A, B, Y, m và n là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây.

Thậm chí theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (4) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó W¹, W², W³ và W⁴ độc lập là CR¹ hoặc N; và R¹, R^{1'}, R², R⁸, Y và m là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây. Theo phương án cụ thể, ít nhất hai phần tử thế của W¹, W², W³ và W⁴ là CR¹, và còn lại là N.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (5) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó W^1 và W^2 độc lập là CR^1 hoặc N ; và R^1, R^1', R^2, R^8 và m là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trên đây.

Các hợp chất được mô tả trên đây chứa một hoặc nhiều tâm hoặc trục không đối xứng và vì thế, có thể tạo ra chất đồng phân đối quang, chất đồng phân bất đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể mà có thể được xác định, theo định nghĩa của hóa lập thể, như (R)- hoặc (S)-. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể, bao gồm hỗn hợp racemic, hỗn hợp tùy ý của dạng tinh khiết và trung gian. Các chất đồng phân hoạt động (R)- và (S)- tùy ý được điều chế dùng synthon không đối xứng hoặc thuốc thử không đối xứng, hoặc phân giải dùng các phương pháp thông thường. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể có cấu hình dạng E hoặc Z. Nếu hợp chất này được thế bằng hai xycloalkyl, phân tử thể xycloalkyl có thể có cấu hình dạng cis- hoặc trans-. Mọi dạng chất hỗn biến cũng được bao gồm trong dự định của sáng chế.

Công thức bất kỳ được đề cập ở đây cũng được dự định để tồn tại cả ở dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị được mô tả bằng công thức theo sáng chế ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tố mà được chọn khối lượng phân tử hoặc số khối. Ví dụ của đồng vị có thể được kết hợp vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, ví dụ tương ứng là 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl và ^{125}I . Sáng chế bao gồm hợp chất được đánh dấu các đồng vị khác nhau như được xác định trên đây, ví dụ về các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ hiện có như là 3H , ^{13}C , và ^{14}C . Hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ này là hữu dụng trong nghiên cứu về chuyển hóa (bằng ^{14}C), nghiên cứu động học của phản ứng (bằng, ví dụ, 2H hoặc 3H), phương pháp phát hiện hoặc hình ảnh, như là chụp ảnh cắt lớp nhờ phát xạ positron (Positron Emission Tomography - PET) hoặc chụp ảnh cắt lớp điện toán phát xạ đơn photon (Single-Photon Emission Computed Tomography - SPECT) bao gồm các thử nghiệm sự phân bố thuốc hoặc cơ chất trong mô, hoặc trong xạ trị cho bệnh nhân. Theo phương án cụ thể, hợp chất được đánh dấu ^{18}F có thể được dùng trong nghiên cứu PET hoặc SPECT cụ thể. Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị và tiền thuốc của nó nhìn chung có thể được sản xuất bằng việc thực hiện quy trình đã được bộc lộ trong sơ đồ điều chế hoặc trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế được mô tả sau đây bằng cách thế thuốc thử được đánh dấu đồng vị sẵn có bằng thuốc thử không được đánh

dấu đồng vị.

Hơn nữa, sự thể bằng các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (ví dụ, ^2H hoặc D) có thể tạo ra các lợi ích trong điều trị kết quả từ sự ổn định hơn trong quá trình chuyển hóa, ví dụ, tăng chu kỳ bán rã *in vivo* hoặc giảm liều được yêu cầu hoặc cải thiện chỉ số trong điều trị. Trong bản mô tả này, đơteri được coi như là phần tử thể của chất hợp theo sáng chế. Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, điển hình là đơteri, có thể được xác định bằng yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây là tỷ số giữa độ nhiều đồng vị và độ nhiều của yếu tố tự nhiên của một đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thể của hợp chất theo sáng chế được biểu thị bằng đơteri, sao cho hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị để mỗi hợp chất này được cấu tạo bởi lượng nguyên tử đơteri ít nhất là 3500 (52,5% lượng đơteri kết hợp trên mỗi nguyên tử đơteri được thiết kế), ít nhất là 4000 (60% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 4500 (67,5% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 5000 (75% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 5500 (82,5% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 6000 (90% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 6333,3 (95% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 6466,7 (97% lượng đơteri kết hợp), ít nhất là 6600 (99% lượng đơteri kết hợp), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% lượng đơteri kết hợp).

Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị nhìn chung có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong ví dụ và quy trình dùng kèm theo thuốc thử được đánh dấu đồng vị phóng xạ ở vị trí của thuốc thử không được đánh dấu đồng vị phóng xạ được sử dụng trước đó.

Solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung môi để kết tinh có thể được thể bằng chất được đánh dấu đồng vị, ví dụ, D_2O , d^6 -axeton, d^6 -DMSO.

Hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5), mà chứa nhóm có khả năng hoạt động như chất cho và/hoặc chất nhận các liên kết hydro có thể tạo ra đồng-tinh thể khi dùng chất tạo đồng-tinh thể thích hợp. Các chất đồng-tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất theo sáng chế bằng các quy trình tạo đồng-tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, đun nóng, đông-thăng hoa, đông-nóng chảy, hoặc tiếp xúc trong dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế với chất tạo đồng-tinh thể dưới điều kiện kết tinh và phân tách các đồng-tinh thể được tạo ra từ quy trình này. Chất tạo đồng-tinh thể thích hợp bao

gồm các chất được mô tả trong sáng chế số WO 2004/078163. Vì vậy sáng chế còn cung cấp các đồng-tinh thể chứa hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B), (3C), (4) hoặc (5).

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có trong raxemic hoặc chất làm giàu đồng phân đối quang, ví dụ, cấu hình dạng (R)-, (S)- hoặc (R,S)-. Theo các phương án, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất hơn 50% chất đồng phân đối quang, ít nhất hơn 60% chất đồng phân đối quang, ít nhất hơn 70% chất đồng phân đối quang, ít nhất hơn 80 % chất đồng phân đối quang, ít nhất hơn 90 % chất đồng phân đối quang, ít nhất hơn 95 % chất đồng phân đối quang, hoặc ít nhất hơn 99 % chất đồng phân đối quang có cấu hình dạng (R)- hoặc (S)-. Phân tử thể có thể ở vị trí nguyên tố có liên kết không no, nếu có thể sẽ có ở dạng cis- (Z)- hoặc trans- (E)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể có ở dạng có thể của chất đồng phân, đồng phân quay, atropisom, chất hỗ biến hoặc hỗn hợp của nó, ví dụ, như chất đồng phân hình học (cis hoặc trans) về cơ bản là tinh khiết, chất đồng phân bất đối quang, các chất đồng phân tùy ý (thể đối quang), raxemat hoặc hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chất đồng phân bất kỳ có thể được phân tách dựa trên sự khác nhau cơ bản về tính chất lý hóa của các chất đồng phân thành phần thành các chất đồng phân hình học hoặc đồng phân quang học tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết, chất đồng phân bất đối quang, raxemat, ví dụ, bằng sắc ký và/hoặc sự kết tinh phân đoạn. Raxemat bất kỳ của các sản phẩm cuối hoặc trung gian có thể được phân tách thành các thể đối quang bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, sự phân tách muối của chất đồng phân bất đối quang, thu được bằng phản ứng với axit hoặc bazơ hoạt động tùy ý, và tách hợp chất tùy ý có tính axit hoặc tính bazơ. Theo phương án cụ thể, gốc bazơ có thể được dùng để hòa tan hợp chất theo sáng chế thành các chất đồng phân thể đối quang của nó, ví dụ, kết tinh phân đoạn muối được tạo ra bằng axit quay quang, ví dụ, axit tartric, axit dibenzoyl tartric, axit diaxetyl tartric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Sản phẩm Raxemic cũng có thể được hòa tan bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (High Pressure Liquid Chromatography - HPLC) sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế hoạt động của EGFR kinaza trong tế bào

bao gồm sự tiếp xúc tế bào với lượng có hiệu quả của chất đối kháng với EGFR. Theo một phương án, dùng lượng có hiệu quả điều trị và ức chế hoạt động của EGFR kinase còn dẫn đến sự ức chế sự tăng trưởng của tế bào. Theo phương án khác, tế bào này là tế bào ung thư.

Sự ức chế độ tăng sinh của tế bào được đo bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, một phép thử tùy ý để đo sự tăng sinh của tế bào là Phép thử CellTiter-Glo™ Tế bào tồn tại phát quang (CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay), có sẵn trên thị trường của hãng Promega (Madison, Wis.). Phép thử này xác định số tế bào sống sót trong môi trường tế bào dựa trên sự định lượng ATP tạo ra, là chỉ thị cho các tế bào có hoạt động chuyển hóa. Tham khảo của See Crouch và đồng tác giả (1993) trong *J. Immunol. Meth.* 160:81-88, bằng sáng chế số U.S. Pat. No. 6,602,677. Phép thử có thể được thực hiện dạng 96 hoặc 384 giếng, khiến phép thử này dễ dàng tự động hóa thành hệ thống sàng lọc với số lượng mẫu lớn (HTS). Tham khảo của See Cree và đồng tác giả (1995) trong *AntiCancer Drugs* 6:398-404. Quy trình của phép thử bao gồm việc thêm thuốc thử đơn (Thuốc thử CellTiter-Glo®) trực tiếp vào môi trường tế bào. Kết quả thu được từ sự ly giải tế bào và sự tạo ra tín hiệu phát quang từ phản ứng luxiferaza. Tín hiệu phát quang này tỷ lệ với lượng ATP tạo ra, cũng trực tiếp tỷ lệ với số tế bào sống tồn tại trong môi trường tế bào. Số liệu có thể được ghi lại bằng máy đo quang hoặc thiết bị hình ảnh camera CCD. Sự phát quang này được biểu hiện bằng đơn vị ánh sáng tương đối (Relative Light Units - RLU). Sự ức chế tăng sinh tế bào có thể được đo sử dụng các phép thử đếm sự hình thành khuẩn lạc đã được biết trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng trung gian bởi EGFR cho đối tượng mắc các tình trạng nêu trên, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả điều trị chất đối kháng với EGFR. Trong một phương án, tình trạng này là bệnh tăng sinh tế bào.

Điều trị rối loạn tăng sinh tế bào bằng việc dùng chất đối kháng với EGFR, kết quả là sự giảm có thể quan sát được và/hoặc có thể đo được hoặc sự vắng mặt của một hoặc nhiều triệu chứng như: giảm về số lượng tế bào ung thư hoặc vắng mặt tế bào ung thư; giảm kích thước khối u; ngăn cản việc tế bào ung thư đi vào các cơ quan ngoại biên cách không chọn lọc bao gồm sự lan rộng của ung thư tới mô mềm và xương; ức chế sự di căn khối u; ức chế, ở mức độ nào đó sự tăng trưởng của khối u; và/hoặc làm giảm ở mức

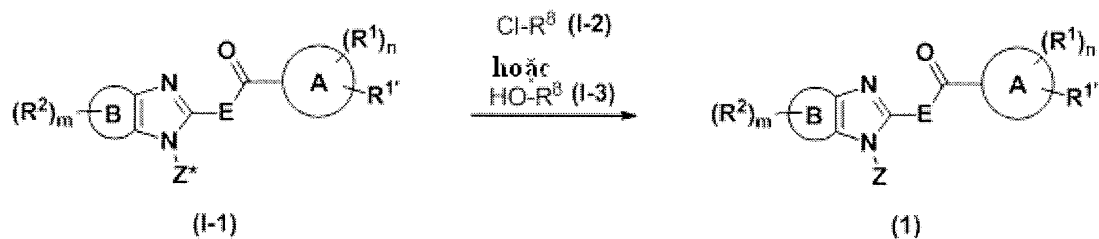
độ nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư cụ thể nêu trên; giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong; và cải thiện chất lượng cuộc sống. Ở một mức độ nào đó, chất đối kháng với EGFR có thể ngăn ngừa tự tăng trưởng và/hoặc giết các tế bào ung thư hiện có trong cơ thể, có thể là sự kìm hãm và/hoặc gây độc tế bào. Sự giảm những dấu hiệu hoặc triệu chứng này bệnh nhân có thể cũng nhận thấy được.

Các tham số để đánh giá sự thành công trong việc điều trị này và cải thiện bệnh có thể được đo bằng các phương pháp thông thường đã được các chuyên gia vật lý trong lĩnh vực này biết đến. Hiệu quả điều trị trong điều trị ung thư có thể được đo, ví dụ, đánh giá thời gian tiến triển của bệnh (Time to Disease Progression - TDP) và/hoặc xác định tốc độ đáp ứng (Response Rate - RR). Sự di căn có thể được xác định bằng cách kiểm tra giai đoạn và xạ hình xương và kiểm tra nồng độ canxi và các enzym khác để xác định sự lây lan ung thư vào xương. Chụp xạ hình CT cũng có thể được thực hiện để quan sát sự lây lan ung thư vào xương chậu và hạch bạch huyết đã biết trong lĩnh vực này. Chụp X-quang và đo nồng độ enzym bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này dùng để quan sát sự di căn tương ứng vào phổi và gan. Các phương pháp thường được sử dụng khác để xác định bệnh bao gồm siêu âm đại trực tràng (Transrectal Ultrasonography-TRUS) và sinh thiết dùng kim qua đại trực tràng (Transrectal Needle Biopsy-TRNB). Theo phương án cụ thể, việc dùng chất đối kháng với EGFR làm giảm tỷ trọng khối u (ví dụ, giảm kích thước hoặc sự ác tính của ung thư). Theo phương án cụ thể khác nữa, việc dùng chất đối kháng với EGFR để tiêu diệt ung thư.

Quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế

Thông thường, hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế theo sơ đồ bất kỳ trong số các sơ đồ được minh họa dưới đây, trong đó A, B, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^8 , E, n và m là như được xác định theo phần tóm tắt sáng chế, và Z^* là giống với Z, ngoại trừ mỗi gốc N- R^8 được thế bằng N-H. Theo phương án cụ thể, E là NH. Trong sơ đồ bất kỳ trong số các sơ đồ dưới đây, gốc được hiểu là như được xác định bao gồm nhóm bảo vệ bất kỳ của nó. Một phương pháp đại diện đã được biết trong lĩnh vực này, tương ứng với các phương pháp theo sáng chế, và không giới hạn bởi các phương pháp khác để điều chế hợp chất theo sáng chế.

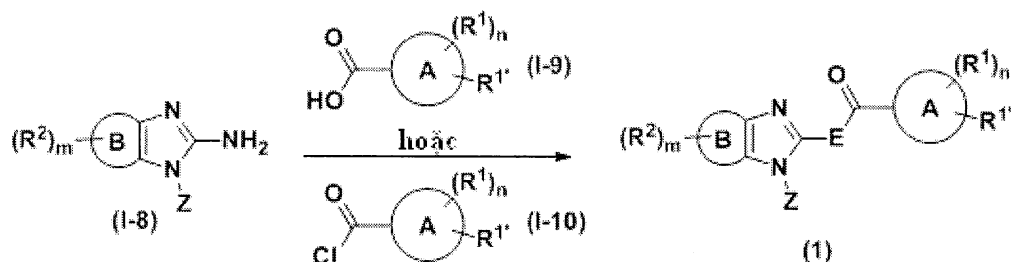
Theo một phương án, hợp chất có công thức (1) có được điều chế theo sơ đồ 1:



Sơ đồ 1

Trong sơ đồ 1, chất trung gian có công thức (I-1) phản ứng với công thức trung gian (I-2), với sự có mặt của bazơ trong dung môi thích hợp. Mặt khác, hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế từ phản ứng của chất trung gian có công thức (I-1) với chất trung gian có công thức (I-3), với sự có mặt của thuốc thử liên hợp và bazơ trong dung môi thích hợp. Phản ứng này xảy ra trong dải nhiệt độ khoảng từ -30°C đến khoảng 50°C . Các bazơ thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, DIEA, K_2CO_3 , NaHCO_3 , và tương tự.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế theo sơ đồ 2, trong đó A, R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , E, n và m là như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế, và B là aryl hoặc heteroaryl :



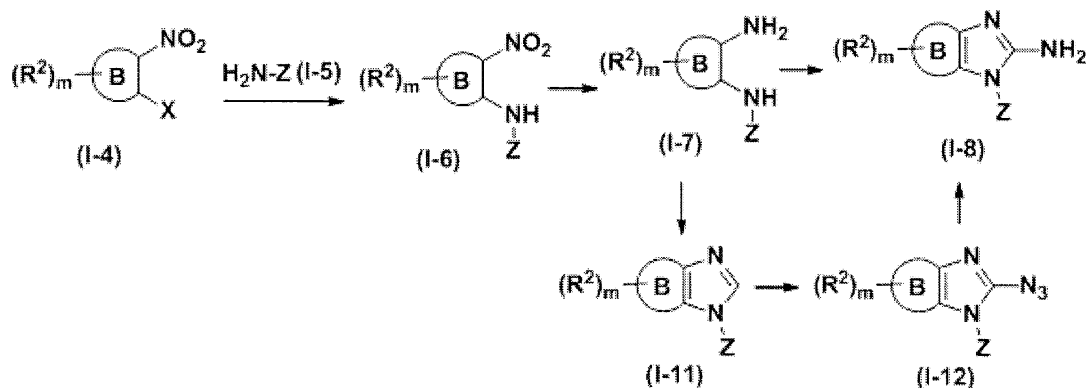
Sơ đồ 2

Trong sơ đồ 2, hợp chất có công thức (1) được điều chế từ phản ứng của chất trung gian có công thức (I-8) với chất trung gian có công thức (I-9) với sự có mặt của thuốc thử liên hợp và bazơ (ví dụ, DIEA, triethylamin, K_2CO_3 , NaHCO_3 , và tương tự) trong dung môi thích hợp. Mặt khác, hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế từ phản ứng của chất trung gian có công thức (I-8) với chất trung gian có công thức (I-10) với sự có mặt của bazơ (ví dụ, DIEA, K_2CO_3 , NaHCO_3 , và tương tự) trong dung môi thích hợp. Phản ứng này xảy ra trong dải nhiệt độ khoảng từ -30°C đến khoảng 50°C .

Thuốc thử liên hợp thích hợp để dùng trong các sơ đồ nêu trên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-(7-aza-1H- benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylluronium

hexaflophosphat (HATU), O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uronium-hexaflophosphat (HBTU), 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl)cacodiimit clohydric/hydroxybenzyltriazol (EDCI/HOBt), và tương tự. Dung môi thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, CH₂Cl₂, DMF, THF và tương tự.

Chất trung gian có công thức (I-8) có thể được điều chế theo sơ đồ (3):



Sơ đồ 3

Trong sơ đồ 3, chất trung gian có công thức (I-4) (trong đó X là nhóm rời chuyển như là flo, clo, bromo, metoxy, etoxy và tương tự) phản ứng với chất trung gian có công thức (I-5) với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ (ví dụ, DIEA, trietylamin, K₂CO₃, NaHCO₃, và tương tự), có thể là không pha tạp hoặc trong dung môi thích hợp như là DMF, DMA, N-metylpyrrolidin và tương tự, tạo ra chất trung gian có công thức (I-6). Phản ứng này xảy ra trong dải nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến khoảng 150°C. Hơn nữa, chất trung gian có công thức (I-6) có thể được chuyển hóa thành chất trung gian có công thức (I-7) bằng phương pháp hydrat hóa đã được biết rõ trong lĩnh vực này (ví dụ, H₂, Pd/C, MeOH hoặc H₂, Raney-Ni, MeOH và tương tự) hoặc với sự có mặt của chất khử như là sắt, kẽm và tương tự trong dung môi thích hợp như là axit axetic hoặc tương tự. Chất trung gian có công thức (I-7) có thể được chuyển hóa thành chất trung gian có công thức (I-8) với sự có mặt của xyanogen bromua trong dung môi thích hợp như là hỗn hợp của nước, MeCN và MeOH ở dải nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến khoảng 60°C.

Theo cách khác, chất trung gian có công thức (I-11) có thể được điều chế từ phản ứng của chất trung gian có công thức (I-7) với chất đối tác ngưng tụ theo cặp như là trimetyl orthoformat, trietyl orthoformat, 1,3,5-triazin, formamit, N,N-dimetylformamit

dimethyl axetal, axit formic và tương tự với sự có mặt hoặc vắng mặt của axit (ví dụ, AcOH, p-TSA, H₂SO₄, HCO₂H và tương tự) có thể là không pha tạp hoặc trong dung môi thích hợp như là DMF, DMA, MeOH, THF, toluen và tương tự. Phản ứng này xảy ra trong dải nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ trong phòng đến khoảng 150°C. Hơn nữa, chất trung gian có công thức (I-11) có thể được loại proton bằng bazơ như là BuLi, LDA, LHMDs và tương tự, và phản ứng với chất có nguồn gốc azit như là p-toluensulfonyl azit, dodecylbenzensulfonyl azit, methylsulfonylazit và tương tự trong dung môi thích hợp như là toluen, THF và tương tự để tạo ra chất trung gian có công thức (I-12). Phản ứng này xảy ra trong dải nhiệt độ từ khoảng -80°C đến khoảng -20°C. Hơn nữa, chất trung gian có công thức (I-12) có thể bị khử thành chất trung gian có công thức (I-8) bằng các phản ứng đã được biết trong lĩnh vực này (ví dụ, H₂, Pd/C, MeOH hoặc PPh₃, THF/H₂O hoặc Na₂S₂O₄/THF/H₂O và tương tự). Phản ứng này xảy ra trong dải nhiệt độ từ khoảng -30°C đến khoảng 60°C.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng quy trình mà thu được hợp chất như chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ của quy trình này được dùng như vật liệu ban đầu và thực hiện các bước tiếp theo của quy trình, hoặc trong đó vật liệu ban đầu được tạo thành trong điều kiện phản ứng hoặc được sử dụng dưới dạng dẫn xuất, ví dụ, dạng được bảo vệ hoặc dạng muối, hoặc hợp chất thu được bằng quy trình theo sáng chế tạo ra trong các điều kiện của quy trình và hơn nữa quy trình tại chỗ. Hợp chất theo sáng chế và chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo theo các phương pháp đã được biết trong lĩnh vực này. Các sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối có thể được điều chế và/hoặc tinh sạch theo các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký, phương pháp phân bố, (tái) kết tinh, và tương tự.

Trong các phản ứng nêu trên, nhóm chức hoạt động, ví dụ, nhóm hydroxy, amino, imino, thio hoặc cacboxy, chỗ mà những nhóm này được mong muốn có mặt trong sản phẩm cuối, có thể được bảo vệ để tránh sự tham gia không mong muốn trong phản ứng. Đặc điểm của nhóm bảo vệ là nhóm này có thể được loại bỏ dễ dàng (ví dụ, không xảy ra các phản ứng thứ cấp không mong muốn), ví dụ, bằng sự ly giải dùng dung môi, sự khử, ly giải dùng ánh sáng hoặc mặt khác, trong các điều kiện sinh lý (ví dụ, bằng sự phân cắt dùng enzym). Các nhóm bảo vệ phổ biến có thể được dùng kèm theo các thí nghiệm tiêu chuẩn (tham khảo ví dụ của T.W. Greene và P. G. M. Wuts trong cuốn

“Protective Groups in Organic Chemistry,” 4th Ed., Wiley-Interscience, 2006, và các phiên bản sau này của nó).

Tất cả các bước của quy trình nêu trên được đề cập trên đây và dưới đây có thể được thực hiện trong các điều kiện đã được biết trong lĩnh vực này, bao gồm các điều kiện được đề cập cụ thể, với sự có mặt hoặc, phổ biến là, với sự có mặt của dung môi hoặc chất hòa tan, bao gồm, ví dụ, chất trao đổi ion, như là chất trao đổi cation, ví dụ, dạng H^+ , phụ thuộc vào điều kiện môi trường phản ứng và/hoặc các chất phản ứng ở nhiệt độ giảm, bình thường, hoặc tăng, ví dụ, trong dải nhiệt độ từ khoảng $-100^{\circ}C$ đến khoảng $190^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ nhiệt độ xấp xỉ $-80^{\circ}C$ đến xấp xỉ $150^{\circ}C$, ví dụ, từ nhiệt độ -80 đến $60^{\circ}C$, ở nhiệt độ trong phòng, từ -20 đến $40^{\circ}C$ hoặc ở nhiệt độ hồi lưu, dưới áp suất không khí hoặc trong mạch đóng kín, và/hoặc trong môi trường khí trơ, ví dụ, trong môi trường khí argon hoặc nitơ.

Ở mọi giai đoạn của phản ứng, hỗn hợp các chất đồng phân được tạo thành có thể được phân tách thành các chất đồng phân riêng lẻ, ví dụ, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối quang, hoặc thành hỗn hợp bất kỳ chứa các chất đồng phân mong muốn, ví dụ, raxemat hoặc hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp chứa các chất đồng phân có thể thu được theo sáng chế có thể được phân tách bằng các phương thức đã biết trong lĩnh vực này thành các chất đồng phân riêng lẻ; chất đồng phân không đối quang có thể được phân tách, ví dụ, bằng việc phân bố hỗn hợp dung môi đa giai đoạn, tái kết tinh và/hoặc phân tách bằng sắc ký, ví dụ, trên silicagel hoặc bằng, ví dụ, áp suất môi trường của dung dịch sắc ký qua cột pha đảo, và raxemat có thể được phân tách, ví dụ, bằng sự tạo muối với chất tạo muối quang học tinh khiết và có thể phân tách hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn, hoặc bằng sắc ký qua cột có vật liệu quang hoạt.

Các dung môi mà thích hợp với phản ứng cụ thể bất kỳ có thể được chọn bao gồm các dung môi được đề cập cụ thể trên đây hoặc, ví dụ, nước, este, như là alkanoat mạch ngắn của alkyl mạch ngắn, ví dụ, etyl axetat; ete, như là ete mạch cacbon không chứa vòng thơm, ví dụ, dietyl ete, hoặc ete dạng vòng, ví dụ, tetrahydrofuran hoặc dioxan; dung dịch hydrocacbon thơm, như là benzen hoặc toluen; rượu, như là metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol; nitril, như là axetonitril; hydrocacbon được halogen hóa, như là metylen clorua hoặc clofom; amit của axit, như là dimetylformamit hoặc dimetyl

axetamit; bazơ, như là bazơ dị vòng hoặc bazơ nitơ dị vòng thơm, ví dụ, pyridin hoặc N-methylpyrrolidin-2-on; anhydrit của axit cacboxylic, như là anhydrit của axit lkanic mạch ngắn, ví dụ, anhydrit của axit axetic; hydrocacbon mạch vòng, thẳng hoặc nhánh, như là xyclohexan, hexan hoặc isopentan, metylxyclohexan; hoặc hỗn hợp của các dung môi này, ví dụ, dung dịch nước, trừ khi có quy định khác được đề cập trong bản mô tả này. Hỗn hợp dung môi này có thể được dùng trong điều chế, ví dụ, bằng sắc ký hoặc phân đoạn.

Hợp chất theo sáng chế có thể thu được ở dạng tự do, dưới dạng muối của nó, hoặc ở dạng dẫn xuất tiền thuốc của nó. Khi cả hai nhóm axit và bazơ cùng có mặt trong cùng một phân tử, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng muối nội, ví dụ, phân tử lưỡng tính.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” đề cập đến muối cộng axit hoặc bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Các muối” cụ thể bao gồm “muối được dụng”. Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến muối mà vẫn giữ được tính chất và hiệu quả sinh học của hợp chất theo sáng chế và, đặc biệt là không có tác động không mong muốn về sinh học hoặc tính chất nào khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo muối axit và/hoặc muối bazơ do tác dụng của sự có mặt của nhóm amino và/hoặc nhóm cacboxyl hoặc các nhóm bổ sung tương tự.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra bằng axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự. Các axit hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandeli, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ. Các bazơ vô cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại thuộc cột I đến XII của bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học. Theo một số phương án, các muối này được dẫn xuất từ natri, kali, nhôm, canxi, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối nhôm, kali, natri, canxi và magie. Các bazơ hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, amin được thể bao gồm amin tự nhiên được thể, amin dạng vòng, nhựa trao đổi

ion bazơ, và tương tự. Một số amin hữu cơ bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin and tromethamin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1), (2), (2A), (2B), (2C), (3A), (3B), (3C), (3D), (4) hoặc (5) ở dạng muối của axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, suxinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat, trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat.

Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc, gốc axit hoặc bazơ, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của hợp chất này phản ứng với một lượng bazơ tương ứng tỷ lệ (như là Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicarbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cho các dạng bazơ tự do của hợp chất này phản ứng với một lượng axit tương ứng tỷ lệ. Các phản ứng này thông thường được thực hiện trong nước hoặc dung môi hữu cơ. Thông thường, thường được yêu cầu môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, trong trường hợp thích hợp. Danh sách các muối cộng thích hợp có thể được tìm thấy, ví dụ, tham khảo trong “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” 21st Ed., Pharmaceutical Press 2011; và tham khảo trong “Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use,” của Stahl và Wermuth, 2nd Rev. Ed., Wiley-VCH 2011, và các phiên bản sau này của chúng).

Sáng chế cũng đề xuất các tiền thuốc của hợp chất theo sáng chế chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất theo sáng chế. Tiền thuốc là hợp chất hoạt động hoặc không hoạt động được biến đổi hóa học thông qua các hoạt động sinh lý *in vivo*, như là sự thủy phân, sự chuyển hóa và tương tự, thành hợp chất theo sáng chế sau khi dùng tiền thuốc cho đối tượng. Sự thích hợp và các kỹ thuật liên quan đến việc điều chế và dùng tiền thuốc này được biết rõ bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này. Tiền thuốc dựa vào khái

niệm có thể được phân chia thành hai loại không riêng biệt, tiền thuốc dạng tiền chất sinh học và tiền thuốc dạng chất mang. (Tham khảo trong “The Practice of Medicinal Chemistry,” Ch. 31-32 Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001, và các phiên bản sau này của nó). Nhìn chung, tiền thuốc dạng tiền chất sinh học là hợp chất ở dạng không hoạt động hoặc độ hoạt động ít hơn so với hợp chất thuốc dạng hoạt động mà chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ và được chuyển hóa thành dạng hoạt động bằng sự chuyển hóa hoặc sự dung môi phân. Cả dạng thuốc hoạt động và sản phẩm chuyển hóa bất kỳ được giải phóng có thể có độ gây độc tế bào thấp trong mức cho phép.

Tiền thuốc dạng chất mang là hợp chất thuốc chứa gốc vận chuyển, ví dụ, tăng cường khả năng hấp thu và/hoặc khu trú vận chuyển thuốc đến vị trí cần tác động. Tiền thuốc dạng chất mang được mong muốn là có liên kết giữa gốc là thuốc và gốc vận chuyển là liên kết cộng hóa trị, tiền thuốc này ở dạng không hoạt động hoặc có độ hoạt động ít hơn hợp chất thuốc, và gốc vận chuyển bất kỳ được giải phóng được coi là không gây độc. Với tiền thuốc mà gốc vận chuyển được yêu cầu để tăng cường khả năng hấp thu, đặc biệt, sự giải phóng gốc vận chuyển này là nhanh chóng. Theo phương án khác, tiền thuốc theo yêu cầu dùng gốc giải phóng chậm, ví dụ, các chất trùng hợp hoặc các bán phần khác, như là xyclodextrin. Tiền thuốc dạng chất mang có thể, ví dụ, dùng để cải thiện một hoặc nhiều đặc tính sau: tăng tính ưa mỡ, tăng thời gian tác dụng của dược phẩm, tăng độ nhận biết vị trí đặc hiệu, giảm độ độc với tế bào và các phản ứng có hại, và/hoặc cải thiện chế phẩm thuốc (ví dụ, độ ổn định, độ tan trong nước, ức chế tính chất cảm quan hoặc hóa sinh lý không mong muốn). Ví dụ, tính ưa mỡ có thể tăng lên bằng sự định vị este của một hoặc nhiều nhóm hydroxy với axit cacboxylic ưa mỡ (ví dụ, axit cacboxylic có ít nhất một phần là ưa mỡ), hoặc (b) nhóm axit cacboxylic với rượu ưa mỡ (ví dụ, rượu có ít nhất một phần là ưa mỡ, ví dụ, các rượu mạch cacbon không chứa vòng thơm).

Các tiền thuốc mẫu là, ví dụ, este của axit cacboxylic tự do và dẫn xuất *S*-axyl của thiol và dẫn xuất *O*-axyl của rượu hoặc phenol, trong đó axyl là như được xác định trong bản mô tả này. Tiền thuốc thích hợp thường là các dẫn xuất dược dụng của este chuyển hóa được bằng sự dung môi phân axit cacboxylic gốc trong điều kiện sinh lý, ví dụ, alkyl este, xycloalkyl este, alkenyl este, benzyl este, alkyl este được thế một lần hoặc hai lần, như là ω -(amino, mono- hoặc di- alkylamino, cacboxy, alkoxyacbonyl)- alkyl este,

α -(alkanoyloxy, alkoxycarbonyl hoặc di-alkylaminocarbonyl)-alkyl este, như là pivaloyloxymetyl este và tương tự được dùng rộng rãi trong lĩnh vực này. Ngoài ra, amin được bao bọc bởi arylcarbonyloxymetyl được thể mà được phân cắt bằng esterase *in vivo* giải phóng thuốc này ở dạng tự do và formalđehyt (thao khảo của Bundgaard trong *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Hơn nữa, thuốc chứa nhóm NH có tính axit, như là imidazol, imit, indol và tương tự, được bao bọc bởi nhóm N-axyloxymetyl (tham khảo của Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier (1985) và các phiên bản sau này của nó). Nhóm hydroxy được bao bọc bằng este và ete theo sáng chế số EP 039,051 (Sloan and Little) bộc lộ tiền thuốc của axit Mannich - hydroxamic, quy trình điều chế và sử dụng tiền thuốc này.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat, hoặc tinh thể của chúng, ví dụ, có thể chứa dung môi dùng cho sự kết tinh. Có thể thu được các dạng kết tinh khác nhau. Hợp chất theo sáng chế có thể là tự nhiên hoặc bằng thiết kế tạo ra solvat với dung môi được dùng (chứa nước); vì vậy, sáng chế được dự định bao gồm cả dạng solvat hóa và dạng không solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" đề cập đến phân tử dạng phức của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối được dùng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, được biết là không gây hại cho người dùng, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" đề cập đến phức với phân tử dung môi này là nước. Hợp chất theo sáng chế, bao gồm dạng muối, hydrat và solvat của nó, có thể ở dạng tự nhiên hoặc bằng thiết kế tạo ra chất đa hình.

Hợp chất theo sáng chế ở dạng không bị oxi hóa có thể được điều chế từ các N-oxit của hợp chất theo sáng chế khi cho phản ứng với chất khử (ví dụ, lưu huỳnh, lưu huỳnh đioxit, triphenyl phosphin, liti borohydrit, natri borohydrit, phospho triclơrua, tribromua, hoặc tương tự) trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp (ví dụ, axetonitril, etanol, dung dịch đioxan, hoặc tương tự) ở nhiệt độ 0 đến 80°C.

Quy trình chung để điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Tất cả vật liệu ban đầu, các đơn vị cấu trúc, thuốc thử, axit, bazơ, chất loại nước, dung môi và chất xúc tác dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có thể có sẵn trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Tham

khảo trong Houben-Weyl Science of Synthesis volumes 1-48, Georg Thieme Verlag, và các phiên bản sau này của nó). Các phương pháp được mô tả trên đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi có quy định khác được đề cập trong bản mô tả này hoặc gây mâu thuẫn về mặt nội dung. Các ví dụ đề xuất ở đây dùng để minh họa, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất theo sáng chế, và quy trình điều chế các hợp chất này.

Dược lý và việc dùng

Sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm mà có khả năng điều biến hoạt động của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR).

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) cho đối tượng, gồm việc dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, hoặc tiền thuốc của nó.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc dùng hợp chất theo sáng chế để điều trị tình trạng trung gian bởi EGFR. Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị bệnh ung thư, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh ung thư dưới đây: ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư đầu và cổ, ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, u thần kinh hệ đệm và ung thư tuyến tiền liệt.

Các bệnh ung thư khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở : biểu bì, miệng: khoang miệng, môi, lưỡi, môi, họng; tim: sacôm (sacôm mạch, sacôm xơ, sacôm cơ vân, sacôm mỡ), u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ và u quái teratoma; Phổi: ung thư biểu mô phế quản (tế bào vảy hoặc biểu bì, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến), ung thư biểu mô phế nang (dưới phế quản), u tuyến phế quản, sacôm, u lympho, u mô thừa thuộc sụn, u trung biểu mô; dạ dày-ruột: thực quản (ung thư biểu mô tế bào vảy, thanh quản, ung thư biểu mô tuyến, sacôm cơ trơn, u lym phô), dạ dày (ung thư biểu mô, u lym phô, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư biểu mô ống dẫn sữa, u tụy nội tiết insulin, u tụy nội tiết glucagon, u ruột non, ung thư dạng hạch, ung thư VIP), ruột nhỏ hắc ruột non (ung thư biểu mô tuyến, u lym phô, u dạng hạch, sacôm Karposi, u cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột lớn hoặc ruột già (ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến lông nhung, u mô thừa, u cơ trơn), kết tràng, kết tràng-trực tràng, đại trực tràng; trực tràng, hệ thống niệu sinh dục: thận (ung

thư biểu mô tuyến, u Wilm [ung thư nguyên bào thận], u lym phô, bệnh bạch cầu), bàng quang và niệu đạo (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư biểu mô tuyến, sacôm), tinh hoàn (ung thư tinh hoàn, u quái teratoma, ung thư biểu mô phôi, u quái biểu mô, ung thư biểu mô dạ con, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u sợi tuyến, u tuyến, u mỡ); gan: ung thư gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư biểu mô ống mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch, u tuyến của tế bào gan, u mạch, ung thư ống dẫn mật; xương: sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm xơ, u mô bào sợi ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u lym phô ác tính (sacôm tế bào lưới), đa u tủy, u nguyên sổng tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (hình thành xương sụn lõi), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm mô sụn, u xương dạng xương và ung thư tế bào khổng lồ; hệ thần kinh: sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, tăng sinh thần kinh hệ đệm), não (ung thư não tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh hệ đệm, u màng não thất, u tế bào mầm [u não tuyến tủy], u nguyên bào thần kinh hệ đệm đa hình, u thần kinh hệ đệm ít nhánh, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, các khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh dây tủy sống, u màng não, u thần kinh hệ đệm, sacôm); phụ khoa: tử cung (ung thư biểu mô niêm mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư cổ tử cung, chứng loạn sản tiền ung thư cổ tử cung), buồng trứng (ung thư buồng trứng [ung thư biểu mô tuyến dịch kẽ, ung thư biểu mô tuyến dịch nhầy kẽ, ung thư biểu mô không phân loại được], ung thư tế bào hạt-vỏ, ung thư tế bào Sertoli-Leydig, ung thư tế bào mầm chưa biệt hóa, u quái melanin), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô dưới biểu bì, ung thư biểu mô tuyến, sacôm xơ, u melanin), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm hình chùm (sacôm cơ vân dạng phôi), ống dẫn trứng (ung thư biểu mô), ung thư vú; Ung thư máu: Máu (bệnh bạch cầu dòng tủy [cấp tính và mãn tính], bệnh bạch cầu u nguyên bào lym phô cấp tính, chronic lymphocytic bệnh bạch cầu, các bệnh tăng sinh tế bào dòng tủy, đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy), bệnh Hodgkin, u lym phô không phải Hodgkin [u lym phô ác tính] bệnh bạch cầu tế bào tóc; rối loạn hệ bạch huyết; da: umelanin, ung thư biểu mô tế bào nền, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm Karposi, ung thư biểu mô tế bào gai, nốt ruồi loạn sản, u mỡ, u mạch, u xơ da, sẹo lồi, bệnh vảy nến, tuyến giáp: ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang; ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy, ung thư

tuyến giáp không biệt hóa, tân sinh đa nội tuyến tít 2A, tân sinh đa nội tuyến tít 2B, ung thư tủy tuyến giáp có tính di truyền, ung thư tuyến thượng thận, u thần kinh hệ đệm dạng hạch; và Tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh. Tế bào ung thư gồm các tế bào bị ảnh hưởng bởi tình trạng bất kỳ trong số những tình trạng được xác định trên đây.

Các bệnh ung thư khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư biểu mô môi, ung thư biểu mô thanh quản, ung thư biểu mô dưới hầu, ung thư biểu mô lưỡi, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư biểu mô tuyến, ung thư tuyến giáp (ung thư biểu mô dạng tủy và dạng nhú), ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô nhu mô thận, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô gốc tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô tinh hoàn, ung thư biểu mô hệ tiết niệu, u melanin, u não như là u nguyên bào hệ đệm, ung thư não tế bào hình sao, u màng não, u nguyên bào tủy và khối u ngoại vi thần kinh ngoại bì, ung thư biểu mô bàng quang túi mật, ung thư biểu mô phế quản, đa u tủy, ung thư tế bào đáy, u quái, u nguyên bào võng mạc, ung thư màng mạch ác tính, ung thư tinh hoàn, sacôm cơ vân, khối u phát triển ở dưới sọ gần hầu, sacôm xương, sacôm u sụn, sacôm cơ, sacôm mỡ, sacôm xơ, sacôm Ewing, và ung thư tế bào plasma.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm cho điều trị ung thư phổi, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư não, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư xương, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, u thần kinh hệ đệm, u nguyên bào hệ đệm, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô thận dạng nhú, ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ, bệnh bạch cầu, u lym pho, u tủy, khối u rắn, hoặc bệnh ung thư do EGFR hoạt hóa khối u. Sự hoạt hóa khối u do EGFR này có thể từ EGFR đột biến; ví dụ, từ đột biến của EGFR ở vị trí G719S, G719C, G719A, L858R, L861Q, đột biến xóa exon 19 hoặc đột biến chèn thêm exon 20. Sự hoạt hóa khối u do EGFR này có thể từ sự khuếch đại của EGFR, sự biểu hiện của EGFR, và/hoặc sự hoạt hóa phối tử trung gian của EGFR.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị tình trạng kháng lại liệu pháp đích là EGFR. Ví dụ, liệu pháp đích là EGFR này có thể bao gồm sự điều trị bằng gefitinib, erlotinib, lapatinib, XL-647, HKI-272 (Neratinib), BIBW2992 (Afatinib), EKB-569 (Pelitinib), AV-412, canertinib, PF00299804, BMS 690514, HM781-36b,

WZ4002, AP-26113, cetuximab, panitumumab, matuzumab, trastuzumab, hoặc pertuzumab.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị tình trạng kháng lại liệu pháp đích là ALK. Ví dụ, liệu pháp đích là ALK này có thể bao gồm sự điều trị bằng crizotinib, SP-3026, AF802, X-396, hoặc AP-26113.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị bệnh tăng sinh. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để ức chế bệnh tăng sinh của tế bào như là tăng sinh của gan, loạn sản tuyến và các tổn thương tiền ung thư. Ví dụ về các tổn thương tiền ung thư có thể xuất hiện trên da, mô, mô thực quản, mô nội biểu bì ở vú và cổ tử cung. Sự ức chế có thể đánh giá dựa vào việc trì hoãn sự xuất hiện của khối u sơ cấp hoặc thứ cấp, làm chậm sự phát triển của khối u sơ cấp hoặc thứ cấp, làm chậm hoặc làm giảm độ nghiêm trọng các ảnh hưởng thứ cấp của bệnh, ngăn chặn sự tăng trưởng của khối u và sự hồi quy khối u, và các loại khác. Trong trường hợp tốt nhất, quan sát thấy sự ức chế hoàn toàn, và có thể coi như là sự phòng ngừa hoặc sự phòng ngừa hóa học.

Thậm chí theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị bệnh tự miễn, bệnh gây viêm, bệnh trung gian bởi hệ miễn dịch, bệnh về xương, bệnh về chuyển hóa, bệnh về hệ thần kinh hoặc thoái hóa hệ thần kinh, bệnh tim mạch, bệnh liên quan đến hormon, dị ứng, hoặc hen suyễn.

Mặt khác, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị tình trạng được chọn từ viêm, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp liên quan đến cột sống, bệnh gút viêm khớp, viêm xương khớp, viêm khớp độ tuổi thiếu niên, và các tình trạng viêm khớp khác, luput ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erthematosus - SLE), tình trạng liên quan đến da, bệnh vẩy nến, eczêma, nám sạm da, chứng viêm da, viêm thần kinh, dị ứng, đau nhức, bệnh đau nhức thần kinh, sốt, bệnh phổi do rối loạn, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, sarcoit phổi, hen suyễn, bệnh bụi phổi silic, bệnh viêm phổi mạn tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Diseaza - COPD), bệnh tim mạch, chứng xơ cứng động mạch, nhồi máu cơ tim (bao gồm các chi thi sau nhồi máu cơ tim), chứng huyết khối, suy tim sung huyết, tổn thương tim do tái tưới máu, cũng như các biến chứng liên quan đến tăng huyết áp và/hoặc suy tim như là tổn thương cơ quan hệ mạch, tái thu hẹp động mạch, bệnh cơ tim, bệnh đột

quy bao gồm đột quy thiếu máu do tắc nghẽn và đột quy do xuất huyết, tổn thương do tái tưới máu, tổn thương thận tái tưới máu, thiếu máu bao gồm bệnh đột quy và thiếu máu não, và thiếu máu do bất cầu tim/mạch vành, các rối loạn do thoái hóa thần kinh, bệnh về gan và viêm thận, các tình trạng thuộc dạ dày và ruột, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm dạ dày, hội chứng ruột dễ bị kích ứng, viêm loét đại tràng, các bệnh viêm loét, loét dạ dày, bệnh do vi khuẩn và virus xâm nhiễm, bệnh nhiễm trùng, sốc do nhiễm trùng, nhiễm vi khuẩn gram âm, sán, viêm màng não, nhiễm HIV, bệnh nhiễm trùng cơ hội, hội chứng suy giảm thứ cấp dẫn đến bị xâm nhiễm hoặc bệnh ác tính, hội chứng suy giảm thứ cấp dẫn đến suy giảm miễn dịch mắc phải (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS), AIDS, ARC (bệnh phức hợp cận AIDS - AIDS related complex), viêm phổi, bệnh do virus herpes, đau cơ dẫn đến nhiễm trùng, bệnh cúm, bệnh tự miễn, bệnh vật chủ phản ứng với mảnh ghép và sự thải ghép mảnh dị ghép, điều trị các bệnh tái do hấp thụ xương, bệnh xốp xương, bệnh đa xơ cứng, bệnh tăng sinh mạch gồm bệnh hình thành tân mạch, sự di căn, rối loạn hệ thần kinh trung ương có thành phần gây viêm hoặc gây chết theo chương trình, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương dây sống, và bệnh thần kinh ngoại biên, hoặc u lympho tế bào B ở chó. Theo phương án khác, tình trạng này là các bệnh do viêm, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp liên quan đến cột sống, viêm khớp bệnh gút, viêm xương khớp, viêm khớp thiếu niên, và các tình trạng viêm khớp khác, lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus - SLE), các tình trạng liên quan đến da, bệnh vẩy nến, eczema, chứng viêm da, bệnh đau nhức, rối loạn về phổi, viêm phổi, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, bệnh sarcoid phổi, hen suyễn, bệnh viêm phổi mạn tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh tim mạch, chứng xơ cứng động mạch, nhồi máu cơ tim (bao gồm các chỉ thị sau nhồi máu cơ tim), suy tim sung huyết, tổn thương cơ tim do tái tưới máu, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm dạ dày, hội chứng dễ kích ứng ở ruột, bệnh bạch cầu, hoặc u lympho.

Mặt khác, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Các ví dụ của bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh loạn dưỡng não chất trắng thượng thận (Adrenoleukodystrophy- ALD), bệnh Alexander, bệnh Alper, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (còn gọi là bệnh Lou Gehrig), chứng mất điều hòa giãn mạch, bệnh Batten (còn gọi là bệnh Spielmeyer-

Vogt-Sjogren-Batten), bệnh não dạng bọt biển ở người do bò gây nên (Bovine Spongiform Encephalopathy - BSE), bệnh Canavan, hội chứng Cockayne, bệnh thoái hóa vỏ não và hạch nền, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh mất ngủ gây chết người do di truyền, bệnh thoái hóa thùy trán thái dương, bệnh Huntington, chứng HIV kèm theo sa sút trí tuệ, bệnh Kennedy, bệnh Krabbe, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh borrelia thần kinh, bệnh Machado-Joseph (còn gọi là Mất điều hòa dây sống tủy não typ 3), bệnh teo đa hệ thống, đa xơ cứng, hội chứng ngủ rũ, bệnh Niemann Pick, bệnh Parkinson, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh Pick, Xơ cứng teo một bên cơ sơ cấp, bệnh Prion, bệnh bại liệt trên nhân tiến triển, bệnh Refsum, bệnh Sandhoff, bệnh Schilder, bệnh bán cấp tính kết hợp với thoái hóa dây sống thứ cấp gây thiếu máu ác tính, bệnh Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten (còn gọi là bệnh Batten), chứng mất điều hòa dây sống tiểu não (nhiều loại bệnh với các đặc tính khác nhau), bệnh teo cơ tủy, bệnh Steele-Richardson-Olszewski, bệnh Tabes dorsalis, và bệnh não nhiễm độc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa bệnh kháng lại thuốc gefitinib hoặc erlotinib, bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả điều trị hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, este, hoặc tiền thuốc của nó.

Dược phẩm và sử dụng dược phẩm

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng, chất pha loãng hoặc tá dược. Dược phẩm này có thể được sản xuất dùng cho đường uống, tiêm tĩnh mạch, tiêm nội bì, tiêm bắp, tiêm màng bụng, tiêm dưới da, dùng trong mũi, tiêm ngoài màng cứng, dưới lưỡi, trong sọ, trong âm đạo, trong não thất, trong vỏ não, ngoài màng cứng, thẩm thấu qua da, trực tràng, bằng cách hít vào, hoặc dùng tại chỗ.

Theo một phương án, dược phẩm này được sản xuất dùng cho đường uống. Dược phẩm này có thể ở dạng dung dịch, huyền phù, giọt nhũ tương, dạng viên nén dài, viên nén tròn, dạng hạt pellet, viên con nhộng, viên nang chất lỏng, dạng bột, dạng thuốc đạn, nhũ tương, sol khí, xịt dạng hơi, huyền phù, hoặc dạng bất kỳ nào khác thích hợp cho sử dụng. Chế phẩm này có thể được điều chế để giải phóng lập tức, giải phóng chậm, hoặc giải phóng theo điều khiển hợp chất theo sáng chế.

Tá dược được dụng thích hợp bao gồm, ví dụ, a) chất pha loãng (ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin); b) các chất bôi trơn (ví

dụ, silic oxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi và/hoặc polyetylenglycol của chúng); cho dạng viên nén dài c) chất liên kết (ví dụ, magie nhôm silic oxit, hồ tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, metylxenluloza, natri cacboxymetylxenluloza và hoặc polyvinylpyrrolidon); nếu được yêu cầu d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi bọt; và/hoặc e) chất hấp thụ, thuốc nhuộm màu, chất tạo mùi hương và chất tạo ngọt.

Các tá dược được dụng bổ sung thích hợp có thể là chất lỏng, như là nước và dầu, bao gồm các loại dầu mỏ, mỡ động vật, dầu thực vật, hoặc có nguồn gốc tổng hợp, như là dầu lạc, dầu đậu tương, dầu khoáng, dầu vừng và tương tự. Các tá dược được dụng này có thể là dung dịch muối, gồm acaxia, gelatin, hồ tinh bột, bột talc, keratin, keo silic oxit, urê và tương tự. Ngoài ra, chất hỗ trợ, chất làm ổn định, chất làm đặc, chất bôi trơn, và chất tạo màu có thể được dùng. Theo một phương án, các tá dược được dụng bổ sung thích hợp này là vô trùng khi dùng cho đối tượng. Nước là tá dược thích hợp khi dùng hợp chất theo sáng chế để tiêm ven. Dung dịch muối và dung dịch dextroza và dung dịch glyxerol cũng có thể được dùng như là các tá dược dạng lỏng, đặc biệt trong trường hợp này là với dung dịch tiêm. Các tá dược được dụng cũng bao gồm tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, mạch nha, gạo, bột mỳ, đá phấn, silicagel, natri stearat, glyxerol monostearat, bột talc, natri clorua, bột sữa gầy, glyxerol, propylen, glycol, nước, etanol và tương tự. Chế phẩm theo sáng chế, nếu được yêu cầu, cũng có thể chứa vi lượng chất gây thối hoặc tác nhân nhũ hóa, hoặc chất đệm pH.

Các tá dược được dụng bổ sung thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các protein huyết thanh, như là albumin huyết thanh người, các chất đệm như là phosphat, glyxin, axit sorbic, hoặc kali sorbat, hỗn hợp glyxerit không hoàn toàn của các axit béo thực vật no, nước, muối hoặc chất điện phân, như là protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, keo silic oxit, magie trisilic oxit, polyvinyl pyrrolidon, polyacrylat, sáp, chất trùng hợp có polymer khối là polyetylen-polyoxypropylen, mỡ long cừu, các loại đường như là lactoza, glucoza and sucroza; tinh bột như là tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza các dẫn xuất của nó như là natri cacboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; nhựa tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; bột talc; các tá dược như là bơ cacao và sáp dạng thuốc đạn, dầu như là dầu lạc, dầu hạt bông; dầu

hoa rum; dầu vừng; dầu oliu; dầu ngô và dầu đậu nành; glycol; như là propylen glycol hoặc polyetylen glycol; các este như là etyl oleat và etyl laurat, aga; chất đệm như là magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất sinh nhiệt, dung dịch muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic, và đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn thích hợp không gây độc như là natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như chất tạo màu, chất giải phóng, chất bao ngoài, chất tạo ngọt, chất tạo mùi và chất tạo hương, chất bảo quản và chất oxi hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm này, theo đánh giá của tác giả.

Chế phẩm để dùng theo đường uống có thể ở dạng viên nén dài, viên ngậm, dạng nước hoặc dạng dầu huyền phù, dạng hạt, dạng bột, dạng nhũ tương, viên con nhộng, sirô, hoặc các ví dụ dạng cồn ngọt. Chế phẩm dạng uống có thể chứa một hoặc nhiều chất, ví dụ, chất tạo ngọt như là fructoza, aspartam hoặc sacarin; chất tạo hương vị như là cây bạc hà cay, dầu của cây lộc đề, hoặc quả anh đào; chất tạo màu; và chất bảo quản, để cung cấp được phẩm hấp dẫn vị giác. Mặt khác, chế phẩm dạng viên nén dài hoặc viên nén tròn có thể được bao bọc để làm chậm sự phân rã và sự hấp thụ trong ống tiêu hóa, do vậy chế phẩm cung cấp sự hoạt động duy trì trong khoảng thời gian dài. Màng thấm chọn lọc bao quanh hoạt chất thẩm thấu làm cho hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để làm chế phẩm để uống. Đối với dạng giá thể này, dịch thể từ môi trường xung quanh viên nang này thẩm vào được bằng sự dẫn động của hợp chất này và trương lên và dịch chuyển chất này hoặc chế phẩm qua lỗ hở trên màng. Các dạng giá thể vận chuyển này có thể cung cấp sự giải phóng chủ yếu theo sơ đồ dạng vận chuyển thứ tự không trái với sơ đồ vận chuyển dạng nhọn của chế phẩm giải phóng lập tức. Chất như là glyxerol monostearat hoặc glyxerol stearat cũng có thể hữu ích để dùng làm vật liệu trì hoãn thời gian. Chế phẩm dạng uống cũng bao gồm các tá dược tiêu chuẩn như là mannitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, xenluloza, và magie cacbonat. Theo một phương án, các tá dược này đều theo tiêu chuẩn dược.

Các dạng bào chế dạng lỏng cho đường uống bao gồm dạng nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và dạng cồn ngọt được dụng. Ngoài ra với hoạt chất theo sáng chế, dạng chất lỏng bào chế có thể chứa chất pha loãng trợ thường được dùng trong lĩnh vực này như là, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất làm tan và chất nhũ tương như là rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic,

benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, dầu (đặc biệt, dầu hạt bông, dầu từ cây thân củ, dầu ngô, dầu mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu, và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và sorbitan chứa các este của axit béo, và hỗn hợp của chúng. Ngoài các chất pha loãng trơ, chế phẩm dạng uống cũng có thể chứa các tá dược như là chất gây thẩm, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, và chất tạo mùi.

Bào chế dạng rắn gồm viên nén dạng dài, viên bọc đường, viên con nhộng, viên nén dạng tròn, và dạng hạt có thể được sản xuất với lớp bọc hoặc lớp vỏ bên ngoài như là phủ bảo vệ khỏi đường tiêu hóa, phủ điều khiển sự giải phóng và các loại phủ khác đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Với bào chế dạng rắn, hoạt chất này có thể được trộn lẫn với ít nhất một chất pha loãng trơ như là sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng bào chế cũng có thể chứa, theo thông lệ, các chất bổ sung khác ngoài chất pha loãng trơ, ví dụ, chất bôi trơn cho ép viên và các chất hỗ trợ sự ép viên khác như magie stearat và vi tinh thể xenluloza. Trong trường hợp viên nhộng, viên nén dạng tròn và viên nén dạng dài, dạng bào chế cũng có thể chứa chất đệm.

Theo phương án khác, chế phẩm này có thể được điều chế để dùng theo đường tiêm bằng các cách tiêm khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tiêm tĩnh mạch (bao gồm cả tiêm tĩnh mạch nhanh), tiêm dưới da, tiêm bắp, và dùng trong động mạch. Các dạng để dùng theo đường tiêm này được dùng ở dạng vô trùng hoặc dung dịch cho tiêm khử trùng được, huyền phù, các sản phẩm khô và/hoặc đông khô sẵn sàng cho tái hòa tan hoặc dạng huyền phù trong các phương tiện được dùng cho tiêm (dạng bột hoàn nguyên được) và dạng nhũ tương. Các phương tiện được dùng trong dạng phân liều này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nước cho tiêm USP; phương tiện dạng nước như là nhưng không chỉ giới hạn ở, tiêm natri clorua, tiêm Ringer, tiêm Dextroza, tiêm dextroza và natri clorua, và tiêm Ringer lactat; các phương tiện trộn với nước như là nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu etylic, polyetylen glycol, và polypropylen glycol; và các phương tiện không chứa nước như là nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, etyl oleat, isopropyl myristat, và benzyl benzoat.

Theo phương án khác, chế phẩm này có thể được điều chế để dùng trong mũi qua các phương tiện thích hợp dùng trong mũi, hoặc qua con đường qua da, dùng các dạng cao dán trên da đã được biết rõ đối với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực

này. Khi dùng ở dạng hệ thống điều trị qua da, dạng phân liều này có thể được dùng liên tục hơn là gián đoạn với dạng phân liều dùng để uống. Các dạng phân liều để dùng tại chỗ hoặc qua da hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc mỡ, bột nhào, kem, thuốc bôi ngoài da, gel, dạng bột, dạng nước, dạng xịt, dạng xông hoặc cao dán. Các thành phần hoạt chất này có thể được trộn thêm với chất mang được dụng và chất bảo quản hoặc chất đệm bất kỳ trong điều kiện vô trùng khi được yêu cầu. Chế phẩm dùng cho mắt, thuốc nhỏ tai, thuốc mỡ mắt, dạng bột và dung dịch cũng được dự tính là thuộc phạm vi của sáng chế. Dạng thuốc mỡ, bột nhào, kem và gel ngoài hoạt chất theo sáng chế có thể chứa, tá dược như là mỡ động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, nhựa tragacan, các dẫn xuất của xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng. Dạng bột và dạng xịt, ngoài hợp chất theo sáng chế có thể chứa, tá dược như là lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silic oxit và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các chất này. Dạng xịt có thể chứa bổ sung các chất đẩy thông thường như là cloflohydrocacbon.

Theo phương án khác, các chế phẩm này có thể được điều chế để dùng qua đường trực tràng hoặc âm đạo. Chế phẩm để dùng qua đường trực tràng hoặc âm đạo tốt hơn nếu ở dạng thuốc đạn có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với tá dược hoặc chất mang không gây kích ứng như là bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp của thuốc đạn là dạng chất rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể và vì thế sẽ tan chảy ở xoang trực tràng hoặc âm đạo và giải phóng hoạt chất theo sáng chế. Các chế phẩm rắn của cùng một loại có thể được tạo ra dạng chất độn mềm viên con nhộng gelatin có chất độn cứng dùng các tá dược như là lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol có khối lượng phân tử lớn và tương tự.

Chế phẩm có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường tương ứng là trộn, tạo hạt hoặc bao bọc và các chế phẩm này có thể chứa, theo một phương án, từ khoảng 0,1% đến khoảng 99%; và theo phương án khác từ khoảng 1% đến khoảng 70% hợp chất theo sáng chế theo khối lượng hoặc thể tích.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm và phân liều dạng khan chứa hợp chất theo sáng chế là các hoạt chất, do nước có thể gây ra sự phân hủy của một số hợp chất. Dược phẩm và phân liều dạng khan theo sáng chế có thể được điều chế dùng các thành phần khan hoặc có độ hút ẩm là thấp và trong điều kiện hơi ẩm hoặc độ ẩm là thấp. Dược

phẩm dạng khan có thể được điều chế và bảo quản sao cho vẫn giữ được trạng thái khan ban đầu của nó. Do vậy, các chế phẩm dạng khan được đóng gói bằng các vật liệu đã biết có thể ngăn ngừa sự phơi nhiễm với nước sao cho các chế phẩm này có thể được bao gồm trong các chế phẩm kit. Các ví dụ về đóng gói thích hợp gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, lá kim loại, nhựa, vật chứa đơn vị liều được hàn kín (ví dụ, lọ), dạng vỉ rỗng, và dạng dải.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm và dạng phân liều mà chứa một hoặc nhiều chất giảm tốc độ để hợp chất theo sáng chế bị phân hủy như hoạt chất. Các chất này, được đề cập trong bản mô tả này là “chất làm ổn định”, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxi hóa như là axit ascorbic, đệm duy trì độ pH, hoặc đệm duy trì độ muối, v.v.

Theo khía cạnh khác, các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Hợp chất theo sáng chế và các chất điều trị bổ sung có thể hoạt động như chất phụ gia hoặc chất hiệp đồng.

Theo một phương án, hợp chất này có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị (ví dụ, các phân tử nhỏ, kháng thể đơn dòng, ARN đối mã, và các protein dung hợp) để điều biến tính hiệu của protein kinaza liên quan đến các trạng thái khác nhau của bệnh. Các ví dụ về các kinaza này có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: các kinaza đặc hiệu serin/threonin, các phosphatidylinositol-3-kinaza (kinaza PI3), các kinaza liên quan đến phosphatidylinositol-3 kinaza, mTOR, kinaza đặc hiệu thụ thể tyrosin và kinaza đặc hiệu với thụ thể không có tyrosin. Kinaza serin/threonin bao gồm các kinaza protein hoạt hóa mitogen (Mitogen-Activated Protein Kinaza - MAPK), kinaza đặc hiệu cho giảm phân (Meiosis Specific Kinaza - MEK), kinaza AKT, RAF, PLK1, và aurora. Các ví dụ về họ thụ thể của kinaza bao gồm thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR) (ví dụ, HER2/neu, HER3, HER4, ErbB, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Xmrk, DER, Let23); thụ thể yếu tố tăng trưởng sợi nguyên bào (Fibroblast Growth Factor -FGF) (ví dụ, FGF-R1, GFF-R2/BEK/CEK3, FGF-R3/CEK2, FGF-R4/TKF, KGF-R); thụ thể yếu tố tăng trưởng/phân tán tế bào gan (Hepatocyte Growth/Scatter Factor Receptor - HGFR/SF) (ví dụ, MET, RON, SEA, SEX); thụ thể insulin (ví dụ, Ins-R, IGFI-R, ALK, ROS); Eph (ví dụ, CEK5, CEK8, EBK, ECK, EEK, EHK-1, EHK-2, ELK, EPH, ERK, HEK, MDK2, MDK5, SEK); Axl

(ví dụ, Mer/Nyk, Rse); RET; và thụ thể yếu tố tăng trưởng tiểu cầu bị biến đổi (Platelet-Derived Growth Factor Receptor - PDGFR) (ví dụ, PDGF alpha - R, PDG beta - R, CSF1-R/FMS, SCF-R/C-KIT, VEGF-R/FLT, NEK/FLK1, FLT3/FLK2/STK-1). Các họ kinaza thụ thể không có tyrosin bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, BCR-ABL (ví dụ, p43, ARG); BTK (ví dụ, ITK/EMT, TEC); CSK, FAK, FPS, JAK, SRC, BMX, FER, CDK và SYK.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất mà điều biến các quá trình hoặc các định hướng sinh học không phải kinaza. Các định hướng này bao gồm các enzym loại nhóm axetyl của histon (Histon Deacetylaza - HDAC), enzym metyl hóa ADN (DNA Metyltransferaza - DNMT), quá trình đông máu, TLR9, quá trình hedgehog, COX-2, aromataza, protein sốc nhiệt (ví dụ, HSP90), và proteosom.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất chống ung thư (ví dụ, các phân tử nhỏ, kháng thể đơn dòng, ARN đối nghĩa, và protein dung hợp) để ức chế một hoặc nhiều định hướng sinh học như là vorinostat, erlotinib, gefitinib, lapatinib, sunitinib, dasatinib, sorafenib, MGCD265, Pazopanib, Regorafenib, Rapamycin, Temsirolimus (CCI-779), Ridaforolimus (MK8669), PF-04691502, DS-7423, Tanespimycin, GDC-0449, PF-04449913, IPI-926, XL139, TAK-441, MK-2206, GSK2110183, AZD6244, GDC-0941, XL765, CAL-101, BAY80-6946, XL147, PX-866, AMG 319, Volazartib, BMS-582664, motesanib, pasireotit, Romidepsin, Exemestane, letrozol, anastrozol, TemIntedanib, bortezomib, XL-518, GSK1120212, MSC1936369B, Selumetinib (AZD6244), PD-325901, BAY86-9766, RDEA119, TAK-733, RO4987655, , EMD 1214063, AMG 208, XL880, AMG 337, tivantinib (ARQ 197), , AZD6244, BMS-908662, BAY 43-9006, XL281, RO5126766, GSK2118436, Vemurafenib (RO5185426, PLX4032), MetMAB, Crizotinib, ASP-3026, AF802, X-396, AP-26113, CNF2024, RG108, BMS387032, Isis-3521, bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, MM-121, U3-1287 (AMG 888), cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab, matuzumab, AV-299, PRO143966, IMC-A12, R1507, AVE-1642, Figitumumab, OSI-906, Intedanib, AMG 102, AMG 900, MLN8237, AG24322, PD325901, ZD6474 (vandetanib), PD184322, Obatodax, ABT737, XL-647, neratinib, afatinib, HM781-36B, AV-412, canertinib (CI-1033), Dacomitinib (PF00299804), hoặc

BMS 690514. Những sự kết hợp này có thể tăng cường hiệu quả điều trị hơn mọi chất điều trị riêng lẻ bất kỳ và có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện của các đột biến kháng thuốc.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng kết hợp chất hóa điều trị ở các giai đoạn khác nhau của bệnh với mục đích thu hẹp kích thước khối u, phá hủy các tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật, tạo ra sự thuyên giảm, duy trì sự thuyên giảm và/hoặc làm dịu các triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư này hoặc sự điều trị nó. Các ví dụ về các chất hóa điều trị bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, chất alkyl hóa như là các dẫn xuất của khí hạt cải (Mecloretamin, xylophosphamit, clorambuxil, melphalan, ifosfamid), etylenimin (thiotepa, hexametylmelanin), alkylsulfonat (busulfan), hydrazin và triazin (altretamin, procarbazine, dacarbazine và temozolomit), nitrosourea (Carmustine, Lomustine và Streptozocin), Ifosfamid và các muối kim loại (Cacboplatin, Cisplatin, và Oxaliplatin); các alkaloid thực vật như là Podophyllotoxin (Etoposide và Teniposide), Taxan (Paclitaxel và Docetaxel), Vinca alkaloid (Vincristine, Vinblastine, Vindesine và Vinorelbine), and Camptothecin analogs (Irinotecan, SN38, and Topotecan); các chất kháng sinh chống ung thư như là Cromomyxin (Dactinomycin và Plicamycin), Anthracycline (Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Valrubicin và Idarubicin), và hỗn hợp kháng sinh như là Mitomycin, Actinomycin và Bleomycin; chất kháng sự chuyển hóa như là chất đối kháng của axit folic (Methotrexate, Pemetrexed, Raltitrexed, Aminopterin), chất đối kháng của pyrimidin (5-Fluoracil, Floxuridine, Cytarabine, Capecitabine, and Gemcitabine), chất đối kháng purin (6-Mercaptopurine và 6-Thioguanine) và chất ức chế adenosin deaminaza (Cladribine, Fludarabine, Mercaptopurine, Clofarabine, Thioguanine, Nelarabine và Pentostatin); chất ức chế topoisomerase như là chất ức chế topoisomerase I (Irinotecan, topotecan) và chất ức chế topoisomerase II (Amsacrine, etoposide, etoposide phosphate, teniposide); các interferon (interferon- α , interferon- β , interferon- γ); kháng thể đơn dòng (ví dụ, Alemtuzumab, Gemtuzumab ozogamicin, Rituximab, Trastuzumab, Ibritumomab Tioxetan, Cetuximab, Panitumumab, Tositumomab, Bevacizumab, zalutumumab, nimotuzumab, matuzumab, pertuzumab, MM-121, U3-1287 (AMG 888), Figitumumab, AMG 102, IMC-A12, R1507, AVE-1642, MetMAb); và các hỗn hợp chống khối u như là chất ức chế reductaza ribonucleotide (Hydroxyurea); chất ức chế steroid vô thận-thượng thận

(Mitotan); các enzym (Asparaginaza và Pegaspargaza); chất kháng vi ống (Estramustin); các steroid glucocorticoid (dexamethason); và retinoid (Bexaroten, Isotretinoin, Tretinoin (ATRA)).

Theo các phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với chất bảo vệ hóa học. Chất bảo vệ hóa học để bảo vệ cơ thể hoặc giảm xuống thấp nhất các tác dụng phụ của hóa liệu pháp. Các ví dụ về các chất này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, amfostin, mesna, và dexrazoxan.

Theo khía cạnh khác theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với liệu pháp phóng xạ. Phóng xạ thường được vận chuyển bên trong (chuyển các chất phóng xạ đến gần vị trí ung thư) hoặc vận chuyển bên ngoài dùng máy sử dụng photon (tia-x hoặc tia-gamma) hoặc hạt phóng xạ. Khi liệu pháp kết hợp bao gồm liệu pháp phóng xạ, liệu pháp phóng xạ này có thể được thực hiện ở thời điểm thích hợp bất kỳ sao cho đạt được các tác dụng có lợi từ sự đồng tác động từ sự kết hợp của các chất điều trị và liệu pháp phóng xạ. Ví dụ, trong các trường hợp thích hợp, tác dụng có lợi này vẫn đạt được khi loại bỏ liệu pháp phóng xạ theo thời gian khỏi việc dùng các chất điều trị này, có thể tính theo ngày hoặc theo tuần.

Cần hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các chất điều trị miễn dịch, như là chất dùng để chuyển sự miễn dịch của đối tượng cho miễn dịch, ví dụ, người hoặc động vật khác, đến vật chủ qua đường tiêm. Thuật ngữ gồm việc dùng của huyết thanh hoặc gamma globulin chứa các kháng thể trình diện được tạo ra bởi cá thể hoặc động vật khác; sự kích thích hệ thống không đặc hiệu; các tá dược; liệu pháp miễn dịch hoạt động cụ thể; và liệu pháp nuôi miễn dịch. Liệu pháp nuôi miễn dịch đề cập đến việc điều trị bệnh bằng liệu pháp hoặc chất mà bao gồm sự tiêm cho vật chủ các tế bào lymphô nhạy sáng, yếu tố vận chuyển, ARN miễn dịch, hoặc kháng thể trong huyết thanh hoặc gamma globulin.

Một dạng của liệu pháp miễn dịch là sự tạo thành hệ thống đáp ứng miễn dịch hoạt động với khối u cụ thể của vật chủ bằng việc dùng chế phẩm vaccin ở vị trí xa với khối u. Các loại vaccin khác nhau có trong dự kiến, bao gồm các vaccin được phân lập khối u-kháng nguyên và các vaccin kháng khối u di truyền. Theo quan điểm này là dùng các tế bào ung thư từ đối tượng được điều trị, hoặc biến thể của các tế bào này (tham khảo của Schirmacher et al. (1995) trong J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121:487). Tham khảo

trong sáng chế số U.S. Pat. No. 5,484,596, của Hanna Jr. et al. đề ra phương pháp để điều trị ung thư biểu mô có thể cắt bỏ được để ngăn ngừa sự tái xuất hiện và di căn, bao gồm phẫu thuật loại bỏ khối u, phân tán các tế bào này với collagenaza, chiếu xạ các tế bào này, và tiêm vaccin cho bệnh nhân này với ít nhất ba liều liên tiếp khoảng 10^7 tế bào. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng liên hợp với các kỹ thuật này.

Cần nhận thấy rằng hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích khi được dùng liên hợp với một hoặc nhiều chất điều trị liên hợp. Các ví dụ của chất thích hợp cho điều trị liên hợp bao gồm chất đối kháng $5HT_1$, như là triptan (ví dụ, sumatriptan hoặc naratriptan); chất đối kháng adenosin A_1 ; phối tử của EP; chất điều biến NMDA, như là chất đối kháng glyxin; chất khóa kênh natri (ví dụ, lamotrigin); chất đối kháng chất chứa P (ví dụ, chất đối kháng NK_1); cannabinoit; axetaminophen hoặc phenacetin; chất ức chế 5-lipoxygenaza; chất đối kháng thụ thể của leukotriene; DMARD (ví dụ, metotrexat); gabapentin và các hợp chất có liên quan; chất ức chế kháng tricyclic (ví dụ, amitryptillin); thuốc chống động kinh làm ổn định nơron thần kinh; chất ức chế hấp thụ mono-aminergic (ví dụ, venlafaxin); chất ức chế chất nền metalloproteinaza; chất ức chế nitơ oxit nitric synthaza (oxit synthaza -NOS), như là chất ức chế iNOS hoặc nNOS; chất ức chế sự giải phóng hoặc hoạt động của yếu tố hoại tử khối u; liệu pháp kháng sinh, như là liệu pháp kháng thể đơn dòng; chất kháng virus, như là chất ức chế nucleosit (ví dụ, lamivudin) hoặc chất hệ thống điều biến miễn dịch (ví dụ, interferon); thuốc giảm đau chứa thuốc phiện; chất gây tê cục bộ; chất kích thích, bao gồm caffeine; chất đối kháng H_2 (ví dụ, ranitidin); chất ức chế bơm proton (ví dụ, omeprazol); thuốc trung hòa axit trong dạ dày (ví dụ, nhôm hoặc magie hydroxit; thuốc chống đầy hơi (ví dụ, simethicon); thuốc thông mũi (ví dụ, phenylephrin, phenylpropanolamin, pseudoephedrin, oxymetazolin, epinephrine, naphazolin, xylometazolin, propylhexedrin, hoặc levo-desoxyephedrin); thuốc chữa ho (ví dụ, codein, hydrocodone, carmiphen, carbetapentane, hoặc dexamethorphan); thuốc lợi tiểu; hoặc chất kháng histamin giảm đau hoặc không có tác dụng giảm đau.

Các ví dụ khác của chất điều trị mà có thể kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: chất điều trị bệnh Alzheimer như là ARICEPT® và EXCELON®; chất điều trị bệnh Parkinson như là L-DOPA/carbidopa, entacapon, ropinrol, pramipexol, bromocriptin, pergolid, trihexephendyl, và amantadine; chất điều

trị bệnh đa xơ cứng (Multiple Sclerosis -MS) như là beta interferon (ví dụ, AVONEX® và REBIF®, COPAXONE®, và mitoxantron; chất điều trị bệnh hen suyễn như là albuterol và SINGULAIR®; chất điều trị bệnh tâm thần phân liệt như là ZYPREXA®, RISPERDAL®, SEROQUEL®, và haloperidol; chất kháng viêm như là corticosteroid, chất khóa TNF, chất đối kháng thụ thể của inteleukin 1 (Interleukin 1 Receptor Antagonist - IL-1RA), azathioprin, xyclophosphamit, và sulfasalazin; chất điều biến miễn dịch và ức chế miễn dịch như là xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, xyclophosphamit, azathioprin, và sulfasalazin; các yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh như là chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế MAO, các interferon, thuốc chống co giật, chất khóa kênh ion, riluzole, và chất chống antiparkinsonian; chất điều trị bệnh tim mạch như là chất khóa beta, chất ức chế ACE, diuretic, nitrat, chất khóa kênh ion canxi, và statin; chất điều trị bệnh gan như là corticosteroid, cholestyramin, interferon, và chất kháng virus; chất điều trị các rối loạn về máu như là corticosteroid, chất kháng leukemic, và các yếu tố tăng trưởng; và chất điều trị các rối loạn gây suy giảm miễn dịch như là gamma globulin.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung có thể được đề xuất như chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, tách riêng hoặc lần lượt, bằng con đường sử dụng giống hoặc khác nhau, trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng trung gian bởi hoạt động kinaza của EGFR. Các sản phẩm được đề xuất như là chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và các chất điều trị khác trong cùng một dược phẩm; hoặc hợp chất theo sáng chế và chất điều trị ở dạng tách riêng, ví dụ, ở dạng bộ kit.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit gồm hai hoặc nhiều dược phẩm tách riêng, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế. Trong một phương án, bộ kit có nghĩa là gồm các chế phẩm được giữ tách riêng dùng, như là hia vào các bình chứa, lọ chia, túi giấy kim loại. Ví dụ cho bộ kit này là đóng gói dạng vỉ rỗng, thường được dùng để đóng gói viên nén dạng dài, viên con nhộng và tương tự. Bộ kit theo sáng chế có thể được dùng cho các dạng phân liều sử dụng khác nhau, ví dụ, đường uống và đường tiêu hóa, để dùng tách riêng các chế phẩm ở các quãng phân liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ chế phẩm này tách riêng khỏi chế phẩm khác. Để nhất trí thuận tiện cho sử

dùng, bộ kit theo sáng chế thường gồm việc dùng trực tiếp.

Trong các liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác có thể được sản xuất và/hoặc điều chế bởi các hãng sản xuất giống nhau hoặc khác nhau. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế các chất điều trị khác có thể được kết hợp với nhau thành liệu pháp kết hợp: (i) trước khi đưa sản phẩm kết hợp tới bác sĩ (ví dụ, trong trường hợp bộ chứa hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác); (ii) do sự kết hợp của bác sĩ (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) do sự kết hợp của bệnh nhân, ví dụ, trong quá trình dùng tuần tự liên tiếp hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác.

Liều dùng có hiệu quả của hợp chất, dược phẩm, hoặc sự kết hợp của nó phụ thuộc vào đối tượng loài, trọng lượng cơ thể, tuổi và tình trạng của từng cá thể, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng được điều trị, và có thể được xác định bằng các phương pháp lâm sàng tiêu chuẩn. Ngoài ra, các thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* tùy ý được dùng để xác định các khoảng phân liều tối ưu. Phân liều được dùng cũng có thể phụ thuộc vào con đường sử dụng, và tính nghiêm trọng của tình trạng được điều trị và có thể được quyết định theo sự đánh giá của bác sĩ điều trị và dựa vào tình trạng của mỗi đối tượng, ví dụ, được công bố trong các nghiên cứu lâm sàng. Nói chung, kết quả được chứng tỏ là tốt khi thu được theo hệ thống liều dùng hàng ngày từ khoảng 0,03 đến 25mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều dùng hàng ngày chỉ định với động vật có vú lớn hơn, ví dụ, con người, thường dùng là trong dải từ khoảng 0,5mg đến khoảng 100mg, ví dụ, dạng phân liều chia thành bốn lần một ngày hoặc ở dạng chậm. Các dạng đơn vị liều thích hợp dùng cho đường uống chứa từ khoảng 1 đến 50mg hoạt chất.

Theo các phương án, lượng hoặc liều dùng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong dải từ khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 500mg/kg, theo phương án khác là từ khoảng 1 đến khoảng 50mg/kg. Nói chung, chế độ trị liệu điều trị theo sáng chế bao gồm việc dùng cho bệnh nhân cần các điều trị này từ khoảng 10mg đến khoảng 1000mg hợp chất theo sáng chế mỗi ngày ở dạng đơn hoặc đa liều (như là mỗi ngày hai, ba hoặc bốn lần). Lượng hoặc liều dùng điều trị cũng có thể khác nhau phụ thuộc vào cách thức sử dụng, cũng như khả năng đồng sử dụng với các chất khác.

Dựa trên sự cải thiện tình trạng của đối tượng, nếu cần thiết có thể duy trì liều dùng của hợp chất, chế phẩm hoặc dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được dùng.

Sau đó, liều dùng hoặc tần suất sử dụng, hoặc cả hai, có thể được giảm xuống, như chức năng của các tình trạng tới mức độ mà sự cải thiện tình trạng được giữ nguyên khi các tình trạng này được thuyên giảm tới mức độ mong muốn, có thể dùng việc điều trị. Đối tượng này có thể, tuy nhiên, yêu cầu sự điều trị gián đoạn trong khoảng thời gian dài dựa trên sự tái xuất hiện bất kỳ của tình trạng bệnh.

Cần nhận thấy rằng, tuy nhiên, liều dùng hàng ngày tổng số hợp chất và chế phẩm theo sáng chế sẽ được quyết định theo sự chỉ dẫn của bác sĩ trong phạm vi đánh giá được phẩm cho phép. Liều dùng ức chế cụ thể cho cá thể bệnh nhân bất kỳ sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm rối loạn được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn này; hoạt động của hợp chất đặc hiệu được sử dụng; chế phẩm đặc hiệu được sử dụng; độ tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn uống của bệnh nhân này; thời gian, cách thức sử dụng, và tốc độ bài tiết hợp chất đặc hiệu này; khoảng thời gian điều trị; các loại thuốc dùng kết hợp hoặc ngẫu nhiên với hợp chất đặc hiệu này; và các yếu tố tương tự đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm.

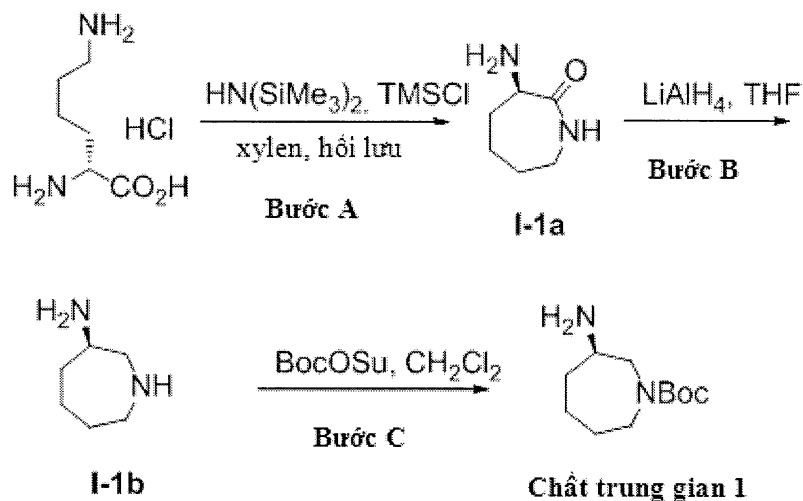
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau dùng để minh họa sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất theo sáng chế, và quy trình điều chế các hợp chất này.

Tổng hợp các chất trung gian

Chất trung gian 1

(R)-tert-butyl 3-aminoazepan-1-carboxylat



Bước A: Cho hexametyldisilazan (1000mL, 4,76mol) và clotrimetylsilan (10mL, 78,8mmol) vào dung dịch muối (R)-lysine HCl (100g, 0,68mol) trong xylen (1L). Làm nóng hỗn hợp đến 120°C trong 24 giờ, sau đó đến 180°C trong 48 giờ. Sau đó, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (20:1 đến 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) để tạo ra (R)-3-aminoazepan-2-on (I-1a). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6,55 (br s, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,81-1,43 (m, 6H), 1,38-1,29 (m, 1H); MS được tính toán cho C₆H₁₃N₂O (M+H⁺) là 129,09, được quan sát thấy là 129,1.

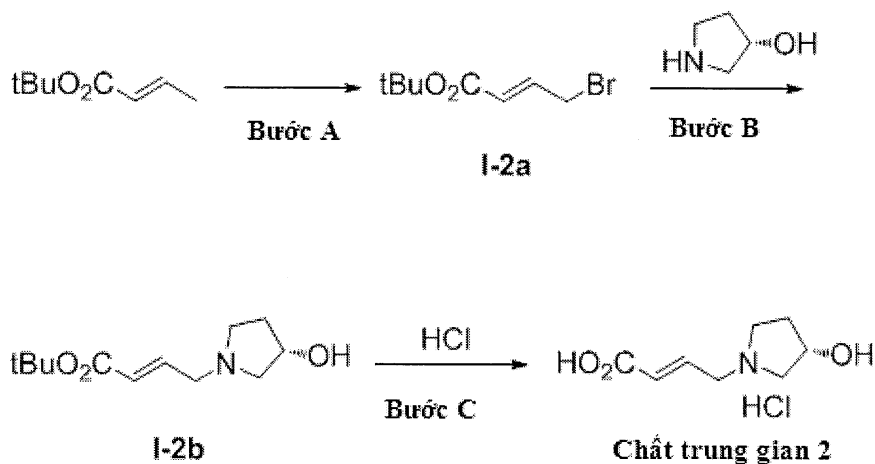
Bước B: Thêm nhỏ giọt dung dịch I-1a (34,44g, 0,269mol) trong THF (400mL) vào huyền phù của LiAlH₄ (51,13g, 1,345mol) trong THF (1L) ở 0°C trong hơn 30 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm, làm lạnh đến 0°C, xử lý bằng H₂O (52ml) và NaOH 2M (52mL) và khuấy trong 0,5 giờ. Lọc chất kết tủa màu trắng hình thành qua xelit và cho bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (R)-azepan-3-amin (I-1b). Sử dụng sản phẩm này trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,02-2,94 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 6H), 1,51-1,40 (m, 2H); MS được tính toán cho C₆H₁₃N₂ (M+H⁺) là 115,12, được quan sát thấy là 115,0.

Bước C: Thêm nhỏ giọt dung dịch BocOSu (51,13g, 1,345mol) trong CH₂Cl₂ (400mL) vào dung dịch I-1b (32,83g, 0,288mol) trong CH₂Cl₂ (1300mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm, xử lý bằng H₂O (400mL), sau đó tách và loại

bỏ pha hữu cơ. Kiểm hóa lớp nước đến độ pH~13 bằng NaOH rắn và chiết bằng CH₂Cl₂. Sấy khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất như nêu trong đề mục này (chất trung gian 1) có dạng dầu màu vàng. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,74-3,42 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 1,88-1,50 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,45-1,23 (m, 4H); MS được tính toán cho C₁₁H₂₃N₂O₂ (M+H⁺) là 215,17, được quan sát thấy là 215,1.

Chất trung gian 2

Hydroclorua của axit (S, E)-4-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)but-2-enoic



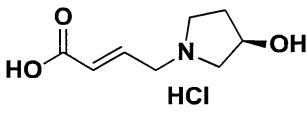
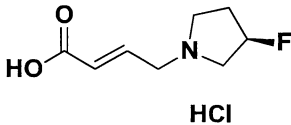
Bước A: Thêm benzoyl peroxit (510mg, 2,11mmol) vào hỗn hợp (E)-tert-butyl but-2-enoat (10,0g, 70,4mmol) và NBS (12,5g, 70,4mmol) trong CCl₄ (150mL), và hồi lưu phản ứng trong 12 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, và lọc chất rắn ra khỏi hỗn hợp. Cô đặc dịch lọc trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (E)-tert-butyl 4-bromobut-2-enoat (I-2a). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 – 6,76 (m, 1H), 6,05 – 5,89 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 1,56 – 1,40 (m, 9H). MS được tính toán cho C₈H₁₄BrO₂ (M+H⁺) là 221,01, được quan sát thấy là: 221,0.

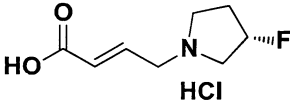
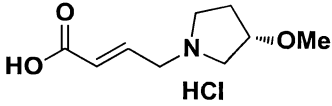
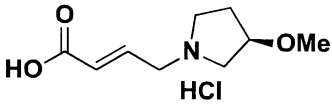
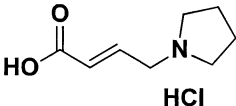
Bước B: Khuấy dung dịch gồm I-2a (1,0g, 4,55mmol), muối (S)-pyrrolidin-3-ol HCl (561,7mg, 4,55mmol) và NEt₃ (1,27mL, 9,1mmol) trong THF (35mL) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lọc chất rắn ra khỏi hỗn hợp, cô đặc dịch lọc trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (S,E)-tert-butyl 4-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)but-2-enoat (I-2b), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (dt, J = 6,1, 15,7 Hz, 1H),

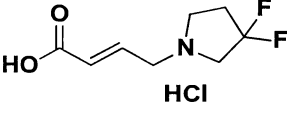
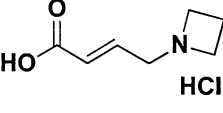
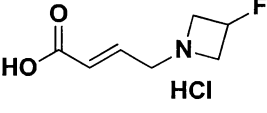
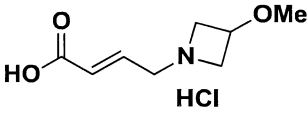
5,93 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 1,6, 6,1$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 5,1, 10,1$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,56 (s, 9H). MS được tính toán cho $C_{12}H_{22}NO_3$ ($M+H^+$) là 228,15, được quan sát thấy là: 228,1.

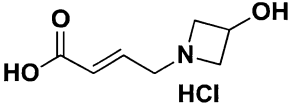
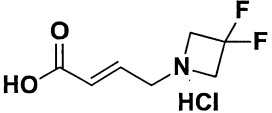
Bước C: Khuấy dung dịch I-2b (584mg, 2,57mmol) trong dung dịch HCl 4N ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó cô đặc và sấy khô hỗn hợp trong chân không để tạo ra axit (S,E)-4-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)but-2-enoic (I-2) ở dạng muối HCl. 1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,88 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,52 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 1H). MS được tính toán cho $C_8H_{14}NO_3$ ($M+H^+$) là 172,09, được quan sát thấy là: 172,1.

Các chất trung gian sau thu được theo quy trình tương tự như được mô tả đối với chất trung gian 2 ở trên, sử dụng các nguyên liệu đầu vào thích hợp,

	Cấu trúc chất trung gian	Dữ liệu vật lý (1H NMR và MS)
I-3		1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89 (dt, $J = 6,2, 15,6$ Hz, 1H), 5,92 (dt, $J = 1,6, 15,6$ Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,24 (dd, $J = 1,7, 6,2$ Hz, 2H), 2,93 (td, $J = 5,1, 8,6$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J = 5,1, 10,1$ Hz, 1H), 2,33 (td, $J = 6,3, 8,9$ Hz, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,85 – 1,65 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_8H_{14}NO_3$ ($M+H^+$) là 172,09, được quan sát thấy là: 172,1.
I-4		1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,01 – 6,82 (m, 1H), 6,29 (dt, $J = 1,3, 15,6$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 52,2$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,41 (m, 3H); MS được tính toán cho $C_8H_{13}FNO_2$ ($M+H^+$) là 174,09, được quan sát thấy là: 174,1.

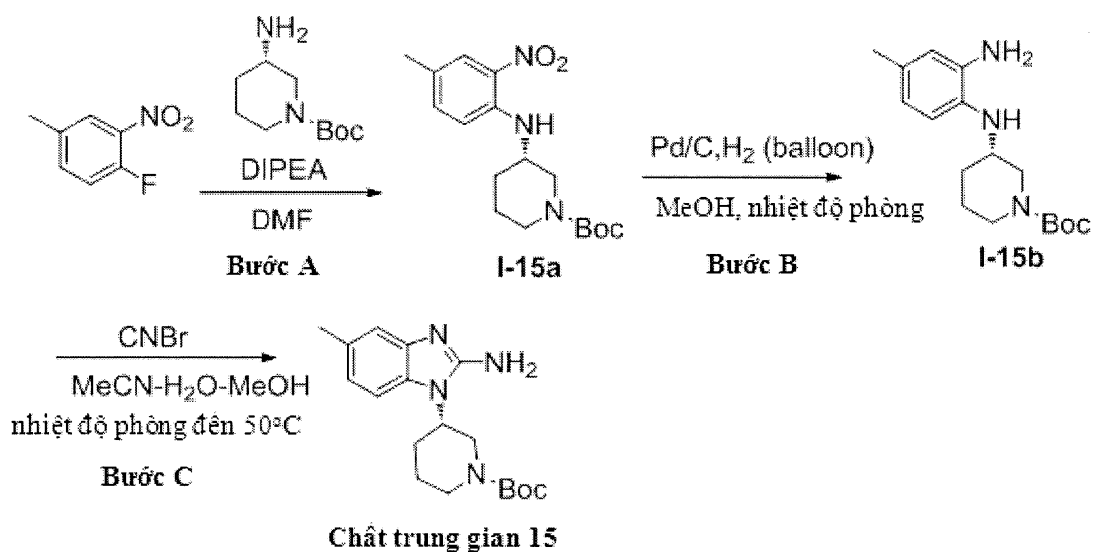
	Cấu trúc chất trung gian	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
I-5		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,99 – 6,83 (m, 1H), 6,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 51,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,03 – 3,87 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,35 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 2,35 (m, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 174,09, được quan sát thấy là: 174,1.
I-6		^1H -NMR (400MHz, MeOD): δ 6,95-6,86 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H) 2,43-2,30 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 186,12, được quan sát thấy là: 186,1.
I-7		^1H -NMR (400MHz, MeOD): δ 6,95-6,86 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H) 2,43-2,30 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 186,12, được quan sát thấy là: 186,1.
I-8		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,01 – 6,80 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,09 (m, 4H); MS được tính toán cho $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 156,09, được quan sát thấy là: 156,1.

	Cấu trúc chất trung gian	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
I-9		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,87 – 6,82 (m, 1H), 6,27-6,22 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 192,08, được quan sát thấy là: 192,1.
I-10		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,83 – 6,65 (m, 1H), 6,22 (dd, J = 15,8, 22,1 Hz, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 9,6, 19,6 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,66 – 2,41 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 142,08, được quan sát thấy là: 142,1.
I-11		^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 12,9-11,5 (br s, 2H), 6,69 (dt, J = 15,8, 6,4 Hz, 1H),), 6,16 (d, J = 15,8 Hz, 1H),), 5,39 (dm, J = 57,1 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 0,8, 6,3 Hz, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 160,08, được quan sát thấy là 160,1.
I-12		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,77 (ddd, J = 6,6, 12,7, 18,9 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 4,0, 15,7 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 6,5, 11,9 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 7,0, 10,3 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 5,4, 12,0 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 8,1 Hz, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 172,09, được quan sát thấy là: 172,1.

	Cấu trúc chất trung gian	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
I-13		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,85 – 6,69 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 5,9, 15,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,60 (m, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 6,5, 12,0 Hz, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 3H), 3,92 (dd, J = 4,5, 7,2 Hz, 1H), 3,22 (q, J = 7,3 Hz, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 158,08, được quan sát thấy là: 158,1.
I-14		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 6,82 – 6,75 (m, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,72 – 4,69 (m, 4H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_2\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 178,06, được quan sát thấy là: 178,1.

Chất trung gian 15

(*S*)-*tert*-butyl 3-(2-amino-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat



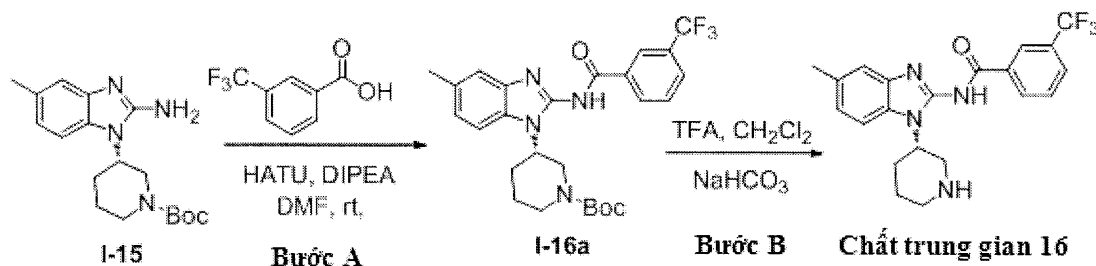
Bước A: Làm nóng dung dịch đã được khuấy gồm (S)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (0,500g, 2,49mmol), 1-flo-4-metyl-2-nitrobenzen (0,387g, 2,49mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,482g, 3,74mmol) trong DMF dưới tác động của argon đến 110°C trong 6 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp với nước và chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (S)-*tert*-butyl 3-((4-metyl-2-nitrophenyl)amino) piperidin-1-carboxylat (I-15a). MS được tính toán cho C₁₇H₂₄N₃O₄ (M-H⁻) là 334,18, được quan sát thấy là 334,0.

Bước B: Thêm Pd/C (0,090 g) vào dung dịch đã khuấy I-15a (0,550g, 1,64mmol) trong MeOH (35mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong điều kiện môi trường hydro (bình cầu) trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Lọc hỗn hợp qua *Xelit*, rửa bằng MeOH và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (S)-*tert*-butyl 3-((2-amino-4-metylphenyl)amino)piperidin-1-carboxylat (I-15b). MS được tính toán cho C₁₇H₂₈N₃O₂ (M+H⁺) là 306,22, được quan sát thấy là 306,2.

Bước C: Thêm dung dịch xyanogen bromua (0,208g, 1,96mmol) trong 1:2 MeCN:H₂O (20mL) vào dung dịch đã khuấy (S)-*tert*-butyl 3-((2-amino-4-metylphenyl)amino)piperidin-1-carboxylat (I-15b) (0,500g, 1,63mmol) trong MeOH (20mL) trong thời gian 5 phút. Làm nóng hỗn hợp đến 50°C trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC), làm lạnh đến 0°C và điều chỉnh pH đến 10 bằng cách bổ sung dung dịch Na₂CO₃. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, chất rắn hình thành được thu lại và sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất như nêu trong đề mục này (chất trung gian 15). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,17 (t, *J* = 14,8 Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); MS được tính toán cho C₁₈H₂₇N₄O₂ (M+H⁺) là 331,21, được quan sát thấy là 331,0.

Chất trung gian 16

(S)-N-(5-metyl-1-(piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid

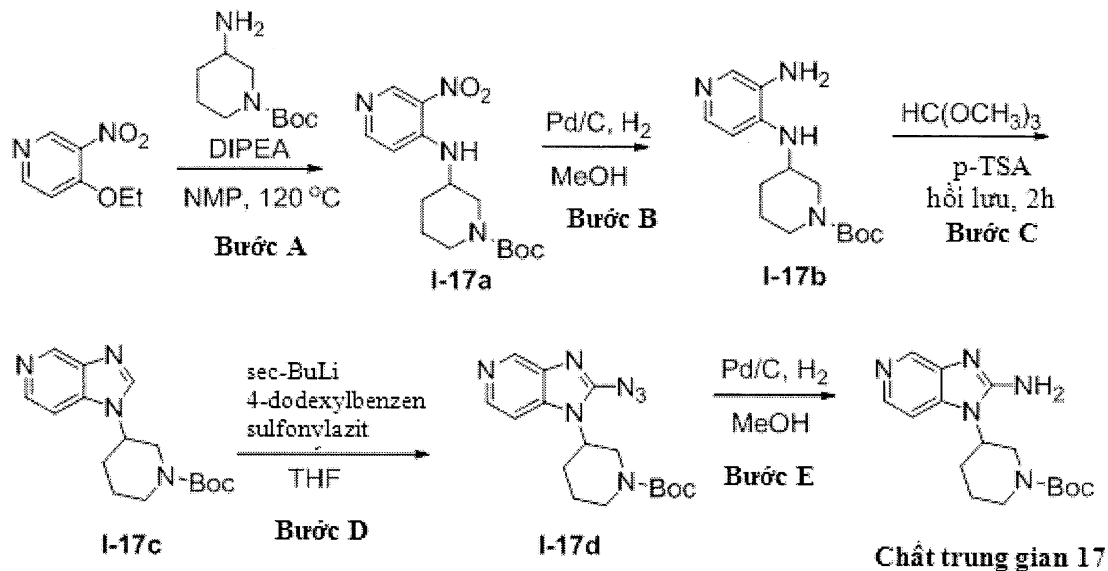


Bước A: Thêm liên tục axit 3-triflometylbenzoic (0,221g, 1,16mmol), 2-(7-aza-1H- benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (0,483g, 1,27mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,410g, 3,18mmol) vào dung dịch đã khuấy I-15 (0,350g, 1,06mmol) trong DMF (8mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC), pha loãng với H₂O (50mL) và EtOAc (50mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄ khan, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (S)-tert-butyl 3-(5-metyl-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (I-16a). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,47 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,27 (br s, 2H), 2,9-2,84 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,50 (s, 9H); MS được tính toán cho C₂₆H₃₀F₃N₄O₃ (M+H⁺) là 503,22, được quan sát thấy là 503,0.

Bước B: Thêm TFA (0,170g, 1,49mmol) vào dung dịch đã khuấy I-16a (0,300g, 0,59mmol) trong CH₂Cl₂ (25mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Sau đó cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm, nguyên liệu thô được kiểm hóa bằng dung dịch NaHCO₃ và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 20mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất như nêu trong đề mục này (chất trung gian 16) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59(s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,58 -7,54 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 3,67 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,80-2,61 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 1H); MS được tính toán cho C₂₁H₂₂F₃N₄O (M+H⁺) là 403,17, được quan sát thấy là 403,0.

Chất trung gian 17

tert-butyl 3-(2-amino-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Bước A và B: Điều chế *tert*-butyl 3-((3-aminopyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (I-17b) từ *tert*-butyl 3-((3-nitropyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (I-17a) theo quy trình tương tự với I-15 bước A và B. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,10-3,60 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 16H); MS được tính toán cho C₁₅H₂₅N₄O₂ (M+H⁺) là 293,20, được quan sát thấy là 293,3.

Bước C: Làm nóng hỗn hợp gồm I-17b (1,5g, 0,34mmol), trimethylorthoformat (15mL) và axit *p*-toluen sulfonic (0,025g) để hồi lưu trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại với EtOAc, rửa bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra *tert*-butyl 3-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (I-17c) dưới dạng chất rắn màu trắng.

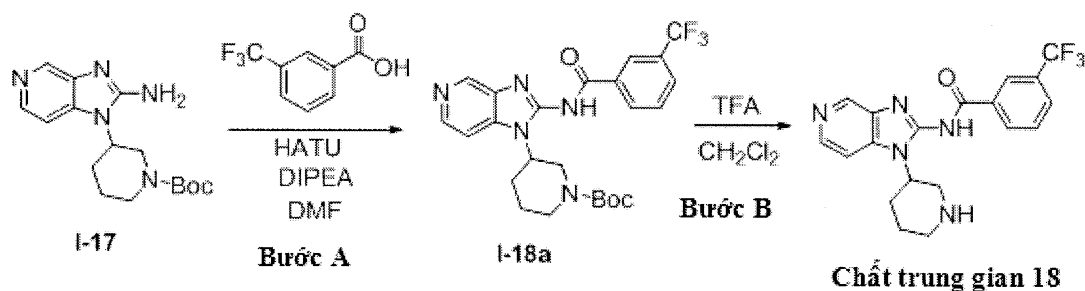
Bước D: Thêm *sec*-butyl liti (1,38mL, 1,4M trong cyclohexan) vào dung dịch đã khuấy I-17c (0,2g, 0,66mmol) trong THF khô (4mL) ở -78 °C và khuấy hỗn hợp ở -78 °C

trong 50 phút. Thêm từ từ dodexylbenzensulfonyl azit (0,28g, 0,79mmol) trong THF (2mL) trong hơn 10 phút và khuấy ở -78°C trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Hỗn hợp được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và pha loãng với EtOAc (20mL). Tách lớp chất hữu cơ, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra *tert*-butyl 3-(2-azido-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (I-17d) dưới dạng chất lỏng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 2,89-2,67 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 3H), 1,60-1,23 (m, 12H), 0,85-0,83 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 344,18, được quan sát thấy là 344,2.

Bước E: Thêm Pd/C (0,1g) vào dung dịch đã khuấy I-17d (0,4g) trong MeOH (10mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong điều kiện môi trường hydro (bình cầu) trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Lọc hỗn hợp qua *Xelit* và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất như nêu trong đề mục này (chất trung gian 17). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33-1,22 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 318,19, được quan sát thấy là 318,2.

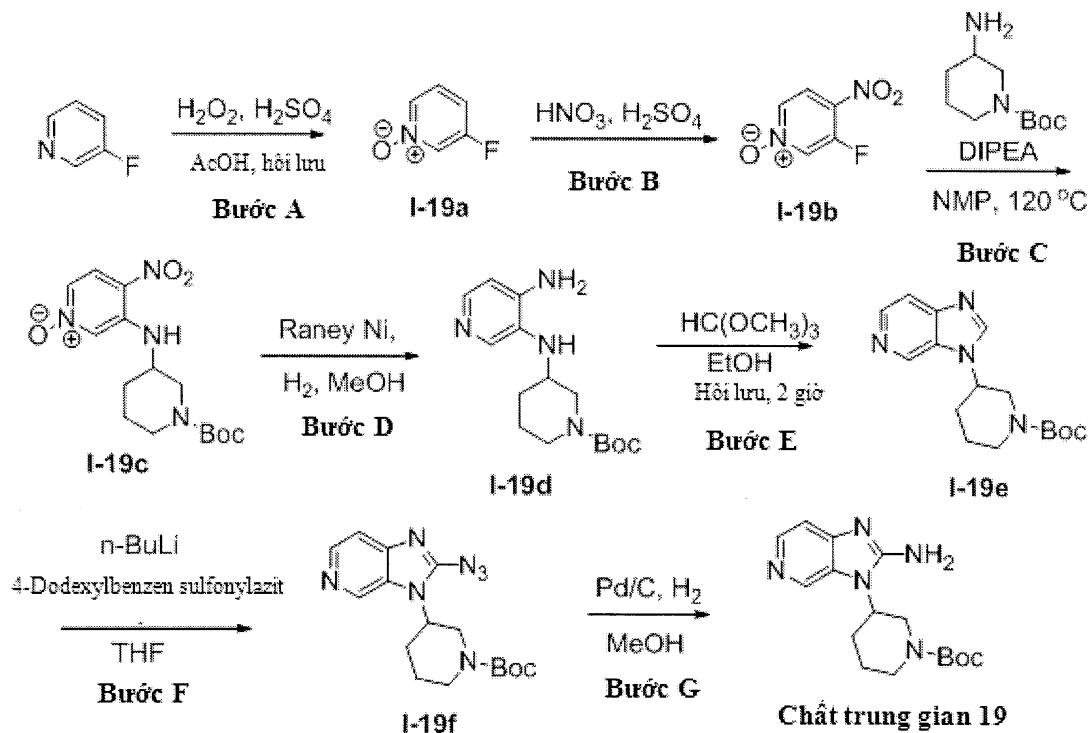
Chất trung gian 18

N-(1-(piperidin-3-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit



Bước A và B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 18) dưới dạng chất rắn màu trắng được điều chế từ I-17 qua một số bước theo quy trình tương tự với I-16. MS được tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 390,15, được quan sát thấy là 390,0.

Chất trung gian 19

tert-butyl 3-(2-amino-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat

Bước A: Thêm H_2SO_4 đậm đặc (1 mL) vào dung dịch đã khuấy 3-flopyridin (20g, 206mmol) trong AcOH (120mL) ở 85°C dưới tác động của nitơ. Sau đó xử lý hỗn hợp theo từng phần bằng H_2O_2 (30% trong nước, 48mL, 422mmol) và khuấy ở hồi lưu trong 24 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Làm nguội hỗn hợp bằng Na_2SO_3 rắn, loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 (500mL). Trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO_3 rắn và khuấy trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-flopyridin 1-oxit (I-19a). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 2$ và 26,8 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_5\text{H}_5\text{FNO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 114,04, được quan sát thấy là 114,2.

Bước B: Xử lý từ từ dung dịch I-19a trong H_2SO_4 đậm đặc (40mL) trong hơn 15 phút bằng hỗn hợp 2:3 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (73mL). Sau đó, làm nóng hỗn hợp đến 90°C và khuấy trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, đổ vào đá và chiết bằng

CH₂Cl₂ (3x 300mL). Sấy khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Rửa nguyên liệu thô bằng pentan và khuấy trong CH₂Cl₂ (30mL). Thu kết tủa màu vàng thu được để tạo ra 3-flo-4-nitropyridin 1-oxit (I-19b). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 (dd, *J* = 1,6, 6,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 1,2, 6,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H).

Bước C: 3-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)amino)-4-nitropyridin 1-oxit (I-19c) được điều chế theo quy trình tương tự với I-15 bước A. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2 and 4 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,51-3,43 (m, 5H), 2,17-1,97 (m, 1H), 1,80- 1,73 (m, 2H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 10H); MS được tính toán cho C₁₅H₂₁N₄O₅ (M-H⁻) là 337,15, được quan sát thấy là 337,4.

Bước D: Thêm Raney-Ni (xúc tác) và AcOH (7mL) vào dung dịch đã khuấy I-19c (7,5g, 22,1mmol) trong MeOH (450mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong điều kiện môi trường hydro (bình cầu) trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Lọc hỗn hợp qua *Xelit* và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong nước, kiềm hóa bằng NaOH 1M và chiết bằng Et₂O (2x 100mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄ khan, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl 3-((4-aminopyridin-3-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (I-19d). MS được tính toán cho C₁₅H₂₅N₄O₂ (M+H⁺) là 293,20, được quan sát thấy là 293,3.

Bước E: điều chế tert-butyl 3-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (I-19e) theo quy trình tương tự với I-17, bước C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,09 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 6Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,86 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,65-1,37 (m, 10H).

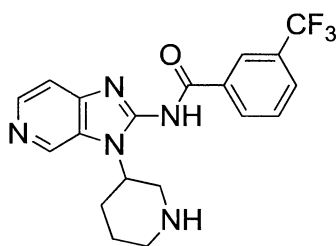
Bước F: điều chế tert-butyl 3-(2-azido-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (I-19f) theo quy trình tương tự với I-17, bước D. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,40 (br s, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,83-

1,80 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,41 (s, 10H); MS được tính toán cho $C_{16}H_{22}N_7O_2$ ($M+H^+$) là 344,18, được quan sát thấy là 343,9.

Bước G: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 19) được điều chế theo quy trình tương tự với I-17, bước E. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,67 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 11H); MS được tính toán cho $C_{16}H_{24}N_5O_2$ ($M+H^+$) là 318,19, được quan sát thấy là 318,3.

Chất trung gian 20

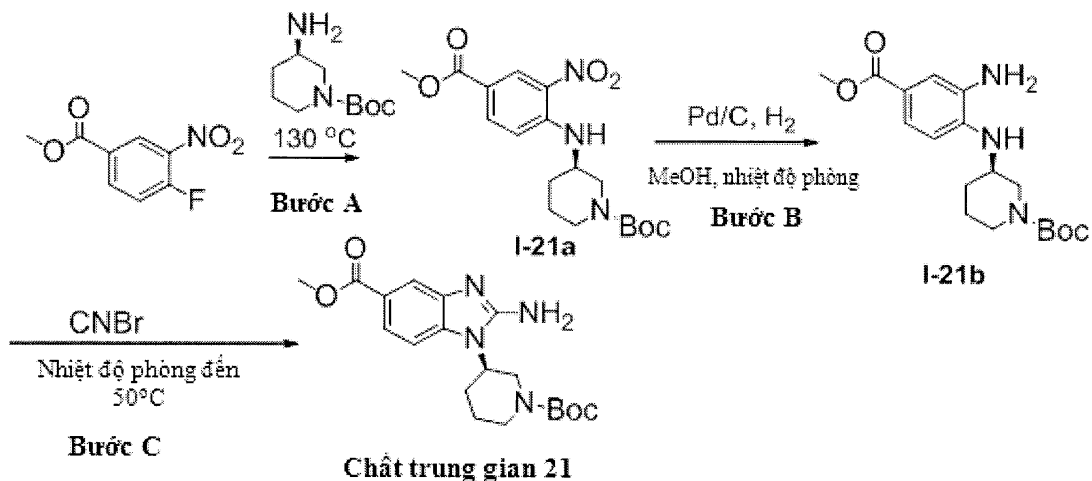
N-(3-(piperidin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-3-(triflormetyl)benzamid



Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 20) được điều chế từ *tert*-butyl 3-(2-azido-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat (I-19) qua một số bước theo quy trình tương tự với I-16. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,98 (s, 1H), 8,53-8,36 (m, 3H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{19}H_{19}F_3N_5O$ ($M+H^+$) là 390,15, được quan sát thấy là 390,0.

Chất trung gian 21

(*R*)-metyl 2-amino-1-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat

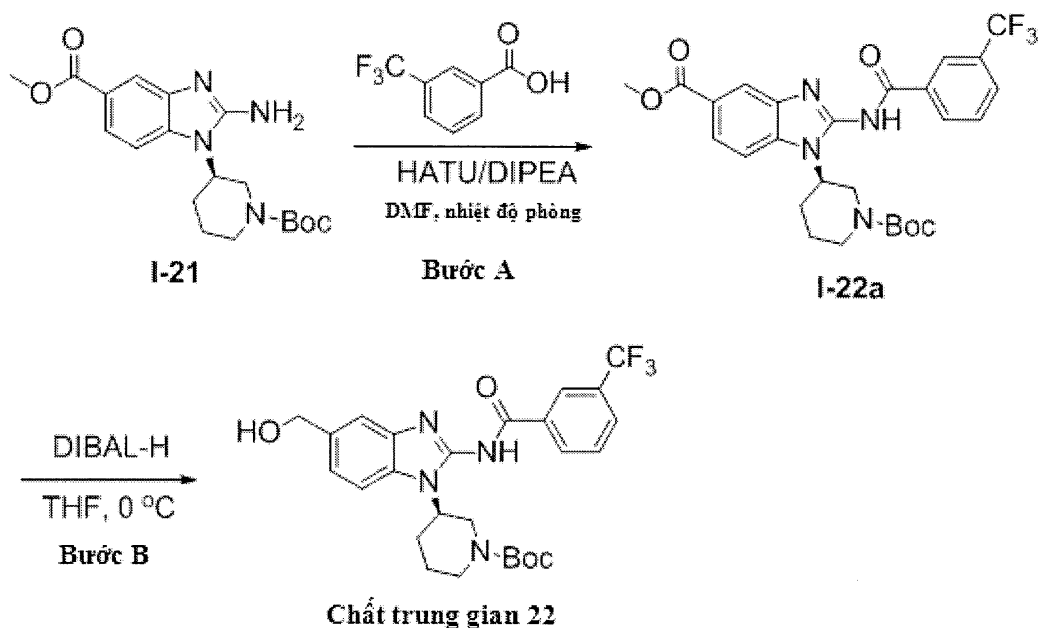


Bước A: Làm nóng hỗn hợp methyl 4-flu-3-nitrobenzoat (1,00g, 5,02mmol) và (R)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-cacboxylat (1,00 g, 5,02mmol) đến 130°C trong 3 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ phòng, thu lại chất rắn hình thành và rửa bằng n-hexan để tạo ra (R)-*tert*-butyl 3-((4-(metoxycacbonyl)-2-nitrophenyl)amino)piperidin-1-cacboxylat (I-21a) dưới dạng chất rắn màu đỏ. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 2$ và 6,8 Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,24-3,01 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); MS được tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$ (M-H^-) là 378,17, được quan sát thấy là 378,4.

Bước B và C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 21) được điều chế từ I-21a qua một số bước theo quy trình tương tự với I-15, bước B và C. MS được tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H^+) là 375,20, được quan sát thấy là 375,2.

Chất trung gian 22

(R)-*tert*-butyl 3-(5-(hydroxymetyl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat



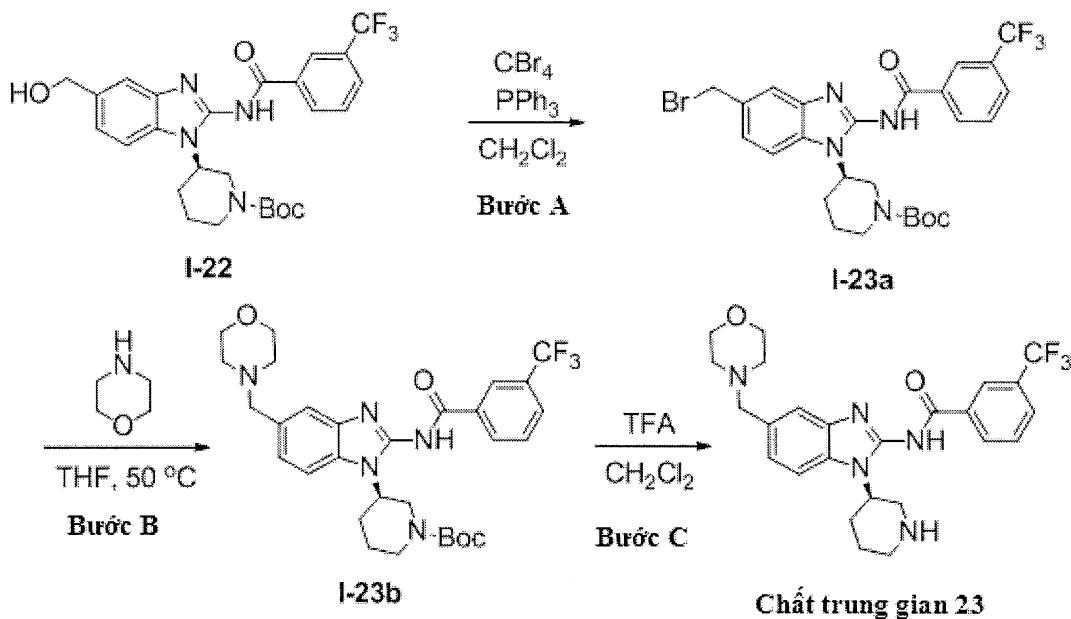
Bước A: (R)-metyl 1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-2-(3-(trifluoromethyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat (I-22a) được điều chế từ (R)-metyl 2-amino-1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat (I-21) theo quy trình tương tự với I-16, bước A. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 12,63 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,2$ and 4 Hz, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,29 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 9 H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 547,21, được quan sát thấy là 547,3.

Bước B: Thêm từ từ DIBAL-H (7,28mL, 12,82mmol) vào dung dịch đã khuấy I-22a (1,00g, 1,83mmol) trong THF (20mL) ở 0°C , và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 50mL), rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (20% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 22); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,90 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,9 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75-7,7 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,70 (br s, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m,

3H), 1,63 – 1,40 (m, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,19 (s, 1H); MS được tính toán cho $C_{26}H_{30}F_3N_4O_4$ ($M+H^+$) là 519,21, được quan sát thấy là 519,2.

Chất trung gian 23

(R)-N-(5-(morpholinometyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit



Bước A: Cho cacbon tetrabromua (1,90g, 5,79mmol) vào dung dịch đã khuấy I-22 (0,500g, 0,96mmol) trong CH_2Cl_2 (30mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp trong 15 phút, thêm PPh_3 (0,758g, 2,89mmol) vào và tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 45 phút ở 0°C (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp với nước, chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20mL), rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(5-(bromometyl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat (I-23a). MS được tính toán cho $C_{26}H_{27}BrF_3N_4O_3$ ($M-H^-$) là 579,13, được quan sát thấy là 579,3.

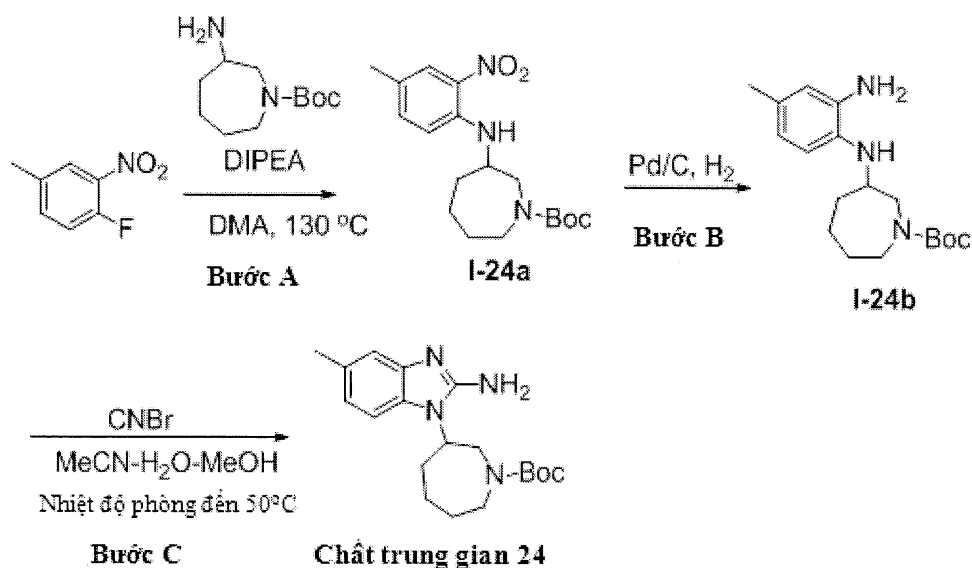
Bước B: Cho morpholin (0,120g, 1,29mmol) vào dung dịch đã khuấy I-23a (0,250g, 0,43mmol) trong THF (10mL) ở 0°C và làm nóng hỗn hợp đến 55°C trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (R)-tert-butyl 3-

(5-(morpholinometyl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (I-23b) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS được tính toán cho $C_{30}H_{37}F_3N_5O_4$ ($M+H^+$) là 588,27, được quan sát thấy là 588,4.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 23) được điều chế từ I-23b theo quy trình tương tự với I-16, bước B. MS được tính toán cho $C_{25}H_{29}F_3N_5O_2$ ($M+H^+$) là 488,22, được quan sát thấy là 488,2.

Chất trung gian 24

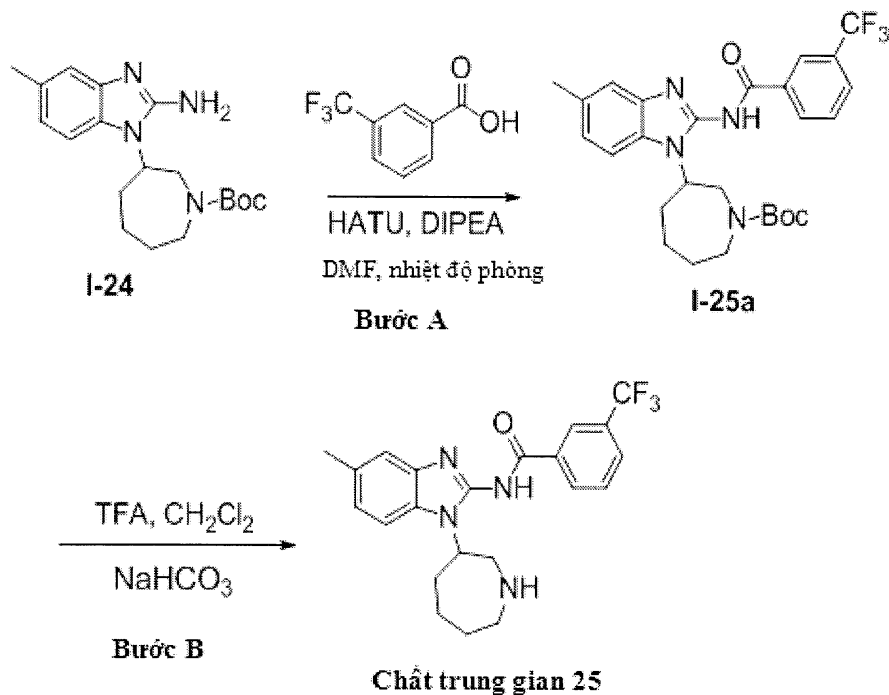
tert-butyl 3-(2-amino-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat



Bước A, B và C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 24) được điều chế theo quy trình tương tự với I-15, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,15-7,12 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,29 (br s, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,55-3,36 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,86-1,68 (m, 5H), 1,40 (s, 9H); MS được tính toán cho $C_{19}H_{29}N_4O_2$ ($M+H^+$) là 345,22, được quan sát thấy là 345,1.

Chất trung gian 25

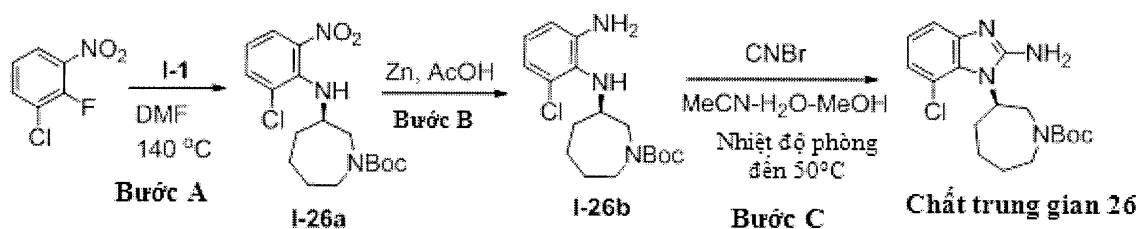
N-(1-(azepan-3-yl)-5-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit



Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 25) được điều chế từ I-24 qua một số bước theo quy trình tương tự với I-16, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,85 (s, 1H), 9,1 (br s, 2H), 8,53 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 5,21 (br s, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 11,6\text{ Hz}$, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 4H), 1,97-1,72 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 417,18, được quan sát thấy là 417,2.

Chất trung gian 26

(R)-tert-butyl 3-(2-amino-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat



Bước A: (R)-tert-butyl 3-((2-clo-6-nitrophenyl)amino)azepan-1-cacboxylat (I-26a) được điều chế theo quy trình tương tự với I-15, bước A, sử dụng nguyên liệu đầu vào

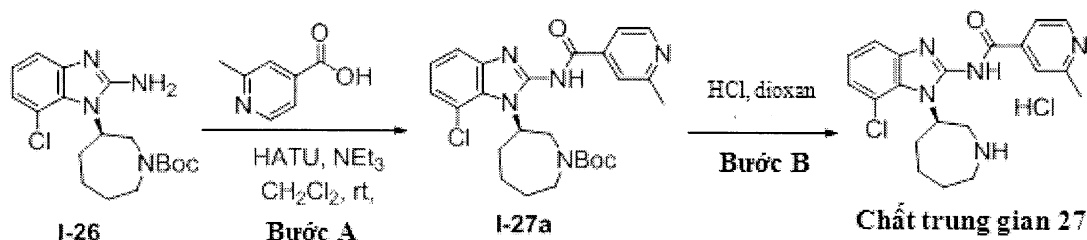
thích hợp. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,00-7,91 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,02-6,51 (m, 2H), 4,31-4,03 (m, 1H), 3,84-2,98 (m, 4H), 1,98-1,60 (m, 5H), 1,46-1,39 (m, 10H); MS được tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 370,15, được quan sát thấy là 370,10.

Bước B: Khuấy hỗn hợp gồm I-26a (7,5g, 19,5mmol) và Zn (12,8mg, 195mmol) trong AcOH (22mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Kiểm hóa phản ứng bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, lọc, và chiết bằng EtOAc (3 x 80mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((2-amino-6-clophenyl)amino)azepan-1-carboxylat (I-26b). MS được tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 340,17, được quan sát thấy là 340,10. Nguyên liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 26) được điều chế từ I-26b theo quy trình tương tự với I-15, bước C. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,34-7,26 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,05-5,85 (m, 1H), 5,84-5,72 (m, 1H), 5,50-5,37 (m, 0,5H), 5,10-4,80(m, 0,5H), 4,41-4,23(m, 1H), 4,09-3,96(m, 0,5H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,76-3,57 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 0,5H), 2,84-2,63 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 1H), 2,07-1,84 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,48-1,37 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 365,17, được quan sát thấy là 365,10.

Chất trung gian 27

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit hydroclorua



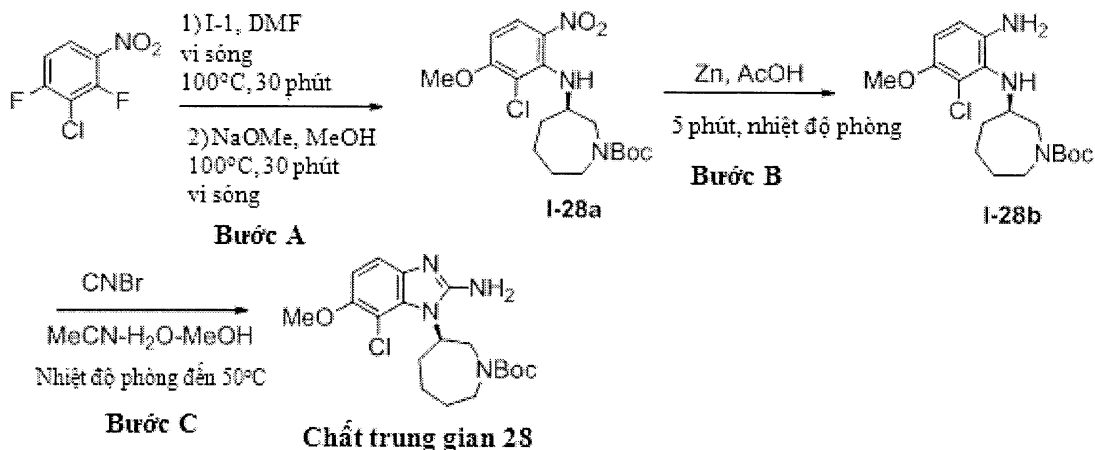
Bước A: Xử lý hỗn hợp gồm axit 2-metylisonicotinic (3,371g, 24,6mmol) và 2-(7-aza-1H- benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat (9,345g, 24,6

mmol) trong CH_2Cl_2 (120ml) ở nhiệt độ phòng bằng NEt_3 (4,1mL, 29,4mmol). Khuấy phản ứng trong vòng 1 giờ trước khi thêm từ từ nó vào dung dịch CH_2Cl_2 (45ml) của I-26 (5,98g, 16,4mmol). Sau 10 phút, thêm tiếp NEt_3 (4,1mL, 29,4mmol) và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với CH_2Cl_2 (240mL), rửa bằng H_2O (2 x 80mL), bão hòa bằng dung dịch NaHCO_3 (70mL), và nước muối (70mL). Sấy khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (55% EtOAc/hexan) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(7-clo-2-(2-methylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-27a) dưới dạng bột xốp màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 12,81 (br s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 3H), 5,64 – 5,51 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 0,5H), 3,41-3,35 (m, 0,5H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,22-2,00 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,50 (s, 3,5H), 1,41 (s, 5,5H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 484,20, được quan sát thấy là 484,20.

Bước B: Xử lý dung dịch I-27a (8,62g, 16,4mmol) trong MeOH (67mL) bằng HCl trong dioxan (4M, 67mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 27). Sử dụng sản phẩm này trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Xử lý mẫu bằng NaOH 1M, chiết bằng EtOAc, sấy khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra I-27 dưới dạng bazơ tự do. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3CN): δ 8,49 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,50 (br d, $J=7,52$ Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 6,54, 14,3$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 5,3, 14,3$ Hz, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,61 – 1,54 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 384,15, được quan sát thấy là 384,20.

Chất trung gian 28

(R)-tert-butyl 3-(2-amino-7-clo-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat



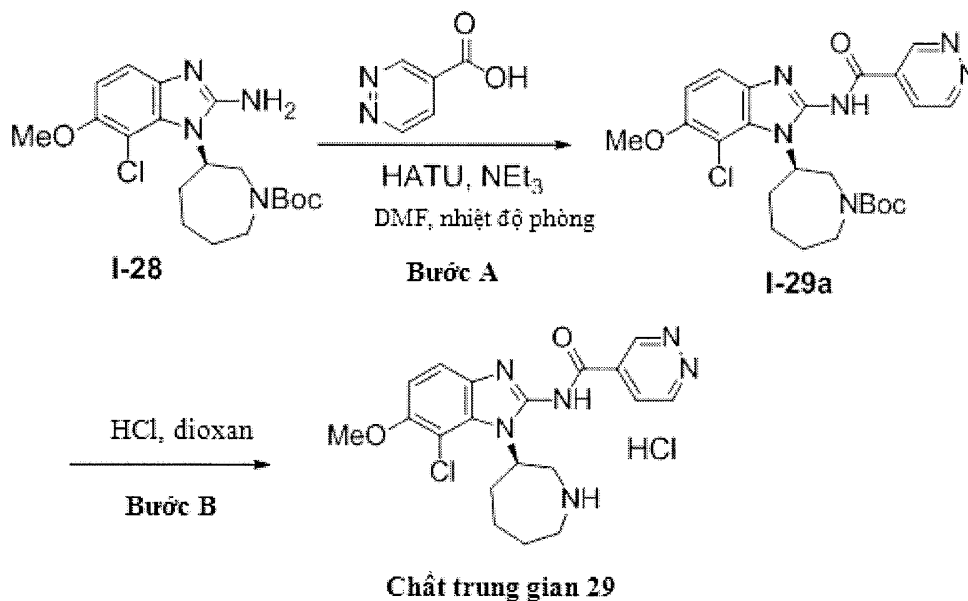
Bước A: Thêm N,N-diisopropyletylamin (0,9951g, 1,341mL) và I-1 (1,575g, 7,35 mmol) vào dung dịch 2-clo-1,3-diflo-4-nitrobenzen (1,3548g, 7mmol) trong DMF (10mL) vào. Chiếu xạ vi sóng hỗn hợp (100°C, 30 phút), làm bay hơi dung môi và tái hòa tan nguyên liệu thô trong dung dịch natri metoxit 0,5M trong MeOH (5ml, 2,5mmol). Tái chiếu xạ vi sóng hỗn hợp (100°C, 30 phút). Sau đó làm nguội hỗn hợp bằng nước và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (AcOEt trong hexan, 0% đến 25%) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((2-clo-3-metoxy-6-nitrophenyl)amino)azepan-1-cacboxylat (I-28a). MS được tính toán cho $C_{18}H_{27}ClN_3O_5$ ($M+H^+$) là 400,16, được quan sát thấy là 400,1.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-((6-amino-2-clo-3-metoxyphenyl)amino)azepan-1-cacboxylat (I-28b) được điều chế từ I-28a theo quy trình tương tự với I-26, bước B. MS được tính toán cho $C_{18}H_{29}ClN_3O_3$ ($M+H^+$) 370,18, được quan sát thấy là 370,2.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 28) được điều chế từ I-28b theo quy trình tương tự với I-15, bước C. MS được tính toán cho $C_{19}H_{28}ClN_4O_3$ ($M+H^+$) là 395,18, được quan sát thấy là 395,2.

Chất trung gian 29

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-6-metoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit hydroclorua

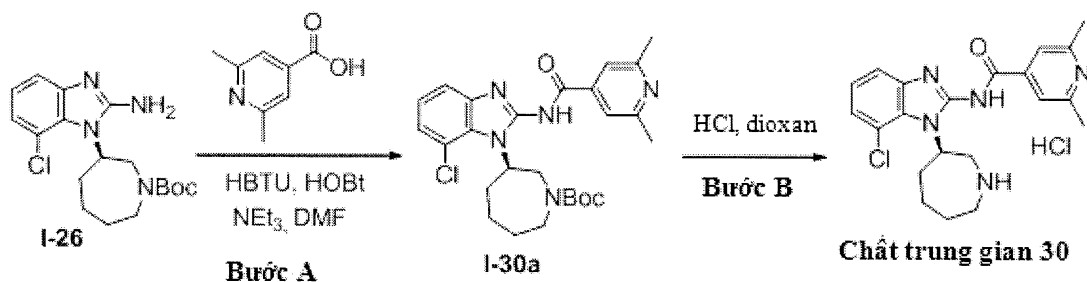


Bước A: Xử lý dung dịch gồm axit pyridazin-4-cacboxylic (92,5mg, 0,754) và 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (283mg, 0,745 mmol) trong 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (10mL) bằng NEt_3 (108 mg, 1,06 mmol) và khuấy trong 10 phút. Sau đó thêm dung dịch I-28 (224mg, 0,56mmol) trong 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (10 mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng LC/MS). Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan phần còn lại trong CH_2Cl_2 (4mL), xử lý bằng Na_2CO_3 (178mg, 1,68mmol) và khuấy trong 3 phút. Sau đó tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký cột (MeOH trong CH_2Cl_2 , 0% đến 10%) để tạo ra (*R*)-*tert*-butyl 3-(7-clo-6-metoxi-2-(pyridazin-4-cacboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-29a). MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 501,19, được quan sát thấy là 501,2.

Bước B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 29) được điều chế từ I-29a theo quy trình tương tự với I-27, bước B. MS được tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 401,14, được quan sát thấy là 401,1.

Chất trung gian 30

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamid hydroclorua

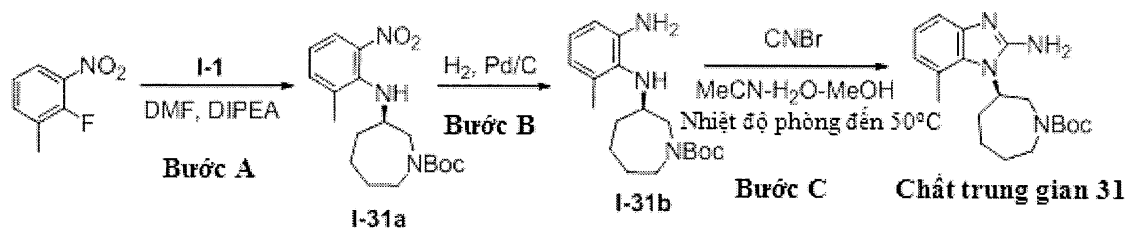


Bước A: Xử lý hỗn hợp gồm axit 2,6-dimetylisonicotinic (927mg, 6,1mmol) và O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat (HBTU) (4,65g, 12,3mmol) trong DMF (15ml) bằng hydroxybenzotriazol (HOBT) (1,82g, 13,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó thêm từ từ hỗn hợp thu được vào dung dịch I-26 (1,12g, 3,1mmol) trong DMF (4mL), sau đó bổ sung NEt₃ (1,7mL, 12,3mmol). Khuấy phản ứng qua đêm, làm nguội bằng H₂O (2mL) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phân bố sản phẩm thô giữa EtOAc và NaOH 1N, và chiết bằng EtOAc. Sấy khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-100% EtOAc/Hexan) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(7-clo-2-(2,6-dimetylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-30a). MS được tính toán cho C₂₆H₃₃ClN₅O₃ (M+H⁺) là 498,22, được quan sát thấy là: 498,2.

Bước B: Xử lý dung dịch I-30a (951mg, 1,9mmol) trong CH₂Cl₂ (20mL) bằng HCl trong dioxan (4M, 20mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm, Lọc chất rắn màu vàng, rửa bằng CH₂Cl₂ và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 30). MS được tính toán cho C₂₁H₂₅ClN₅O (M+H⁺) là 398,17, được quan sát thấy là: 398,2.

Chất trung gian 31

(R)-tert-butyl 3-(2-amino-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat



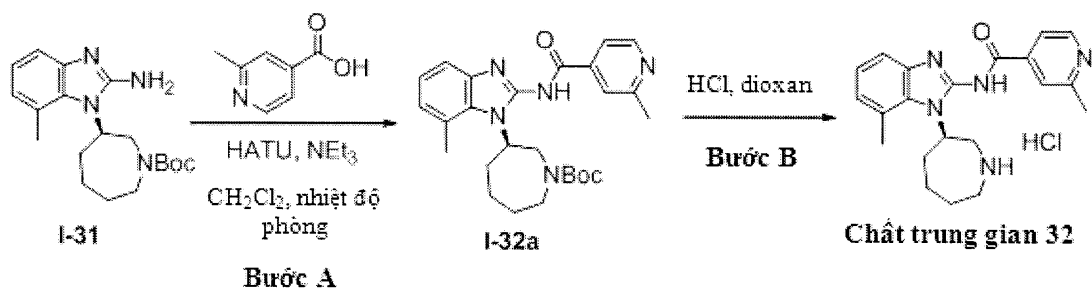
Bước A: (R)-tert-butyl 3-((2-methyl-6-nitrophenyl)amino)azepan-1-carboxylat (I-31a) được điều chế theo quy trình tương tự với I-15, bước A, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,93-7,87 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,91-6,79 (m, 1,5H), 6,50-6,47 (m, 0,5H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,22-2,78 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 3H), 1,92-1,60 (m, 5H), 1,47-1,38 (m, 10H); MS được tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 350,20, được quan sát thấy là 350,0.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-((2-amino-6-methylphenyl)amino)azepan-1-carboxylat (I-31b) được điều chế từ I-31a theo quy trình tương tự với I-15, bước B. MS được tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 320,23, được quan sát thấy là 320,2.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 31) được điều chế từ I-31b theo quy trình tương tự với I-15, bước C. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,50 (br s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,87 (br s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,39-1,38 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 345,22, được quan sát thấy là 345,2.

Chất trung gian 32

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamid hydroclorua

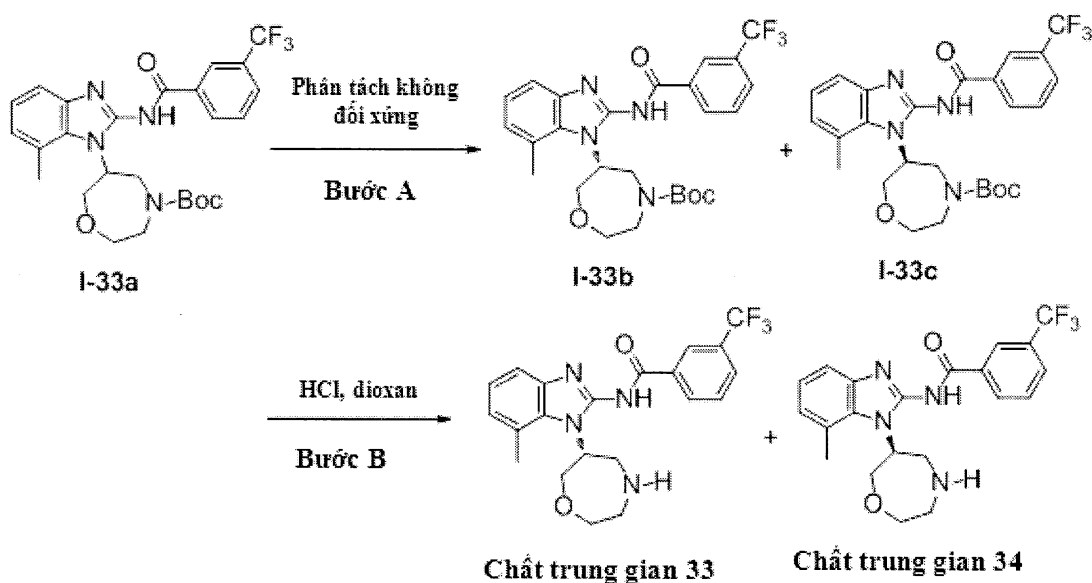


Bước A: (R)-tert-butyl 3-(7-metyl-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-32a) được điều chế từ I-31 theo quy trình tương tự với I-27, bước A. MS được tính toán cho $C_{26}H_{34}N_5O_3$ ($M+H^+$) là 464,26, được quan sát thấy là 464,2.

Bước B: Xử lý chất rắn I-32a (363mg, 0,78mmol) bằng HCl 4,0M trong dioxan (5mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng tới khi hoàn thành như được xác định theo phân tích LC/MS. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, tạo huyền phù phần còn lại trong CH_2Cl_2 (4mL), và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 32). MS được tính toán cho $C_{21}H_{26}N_5O$ ($M+H^+$) là 364,21, được quan sát thấy là 364,2.

Chất trung gian 33 và 34

(R)- và (S)-N-(7-metyl-1-(1,4-oxazepan-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit

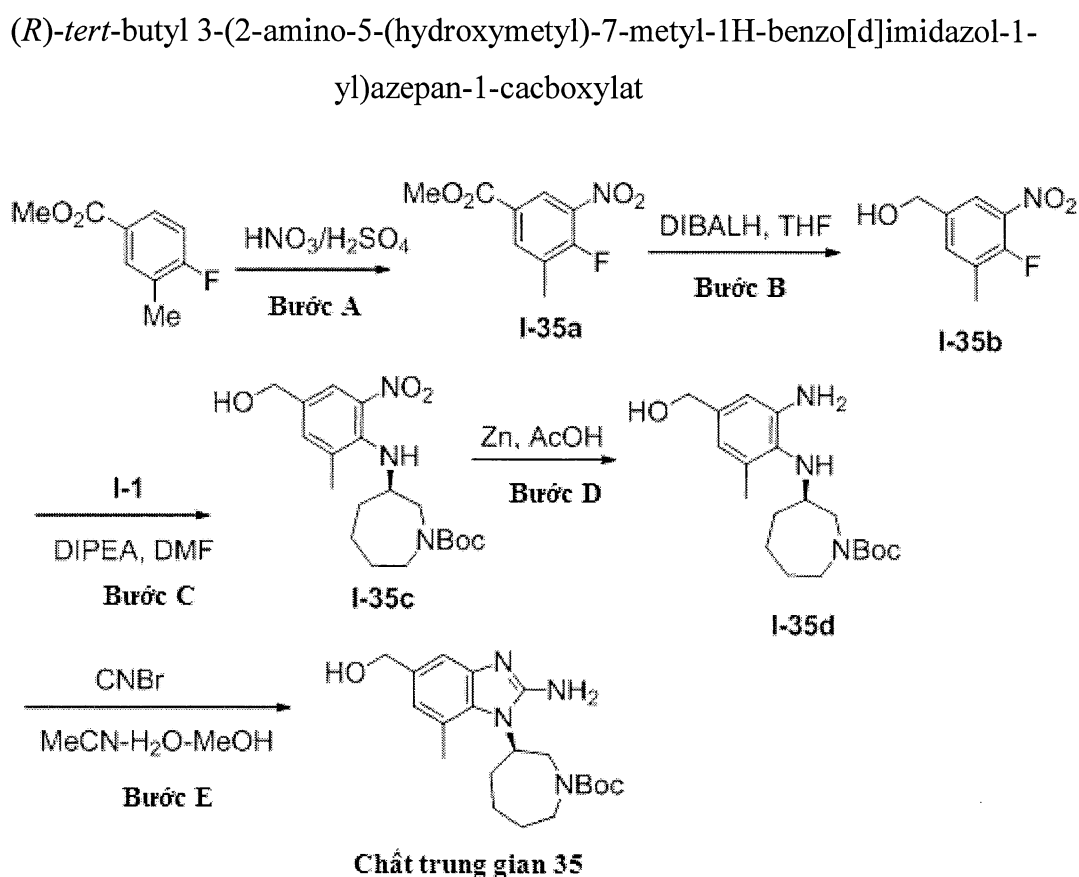


Bước A: Mẫu raxemat I-33a (được điều chế qua một số bước tương tự với I-16a, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp) được đưa tới sắc ký không đối xứng (ChiralPak AD-H) với hệ đẳng dòng (isocratic elution) (75/25 $CO_2/iPrOH$) sử dụng hệ thống Công nghệ Thar SFC Prep 80 với phần mềm SuperChrom v,5,3, đỉnh rửa giải đầu tiên là (R)-

tert-butyl 6-(7-metyl-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-oxazepan-4-cacboxylat (I-33b) và đỉnh rửa giải thứ hai là (S)-tert-butyl 6-(7-metyl-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-oxazepan-4-cacboxylat (I-33c). MS được tính toán cho $C_{26}H_{30}F_3N_4O_4$ ($M+H^+$) là 519,21, được quan sát thấy là 519,2.

Bước B: Các hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 33 và chất trung gian 34) lần lượt được điều chế từ I-33b và I-33c, theo quy trình tương tự với I-32, bước B. MS được tính toán cho $C_{21}H_{22}F_3N_4O_2$ ($M+H^+$) 419,16, được quan sát thấy là 419,2.

Chất trung gian 35



Bước A: Cho từ từ H_2SO_4 đậm đặc (17,5mL) vào metyl 4-flo-3-metylbenzoat (12,8g, 76mmol) và làm mát hỗn hợp đến 0°C . Sau đó thêm từng giọt dung dịch HNO_3 bốc khói (69,5%, 11,6mL) trong H_2SO_4 đậm đặc (17,5mL) vào trong hơn 10 phút. Khuấy hỗn hợp trong 80 phút đồng thời làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ phòng (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Từ từ đổ hỗn hợp vào nước đá, chiết lớp nước bằng

CH_2Cl_2 (3 x 200mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra metyl 4-flo-3-metyl-5-nitrobenzoat (I-35a) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS được tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_9\text{FNO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 214,04, được quan sát thấy là 214,0.

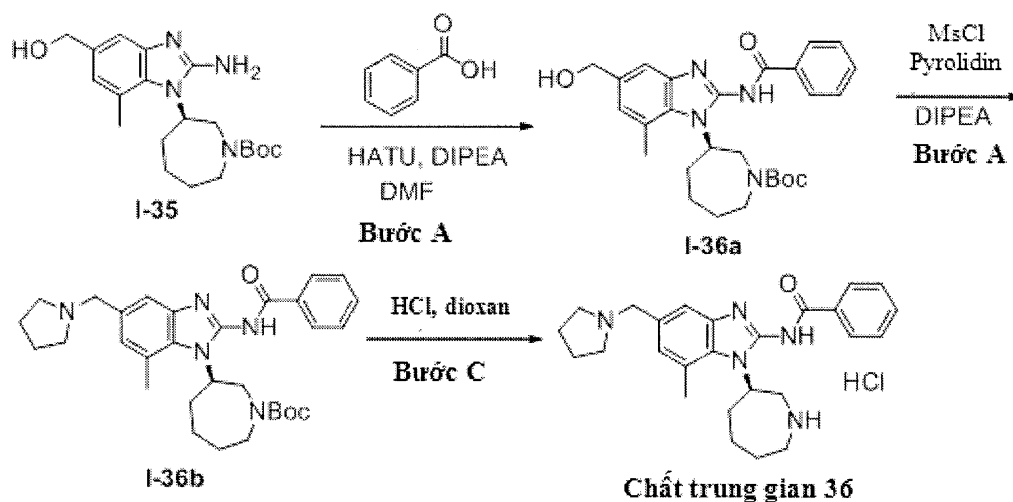
Bước B: Cho từ từ dung dịch I-35a (6,55g, 30,73mmol) trong THF (50mL) ở -10°C vào DIBALH (92,2mL của dung dịch 1,0M trong hexan) trong hơn 10 phút. Khuấy hỗn hợp trong 40 phút ở -10°C (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC) và làm nguội bằng $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Sau đó xử lý hỗn hợp bằng muối Rochelle's (19,4g, 95mmol) trong nước (300mL), CH_2Cl_2 (400mL) và EtOAc (200ml) và khuấy qua đêm. Tách lấy pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc (200mL). Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc trong hexan, 15% đến 40%) để tạo ra (4-flo-3-metyl-5-nitrophenyl)metanol (I-35b).

Bước C: Chiếu xạ vi sóng dung dịch I-35b (1,516g, 8,20mmol), (R)-tert-butyl 3-aminoazepan-1-carboxylat (1,844g, 8,60mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,16g, 9,01mmol) trong DMF (30mL) (140°C , 4,5 giờ). Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần còn lại bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc trong hexan, 0% đến 25%) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((4-(hydroxymetyl)-2-metyl-6-nitrophenyl)amino)azepan-1-carboxylat (I-35c) dưới dạng dầu màu cam. MS được tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 380,21, được quan sát thấy là 380,2.

Bước D và E: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 35) được điều chế từ I-35c qua một số bước theo quy trình tương tự với I-26, bước B và C. MS được tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 375,23, được quan sát thấy là 375,2.

Chất trung gian 36

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamid hydroclorua



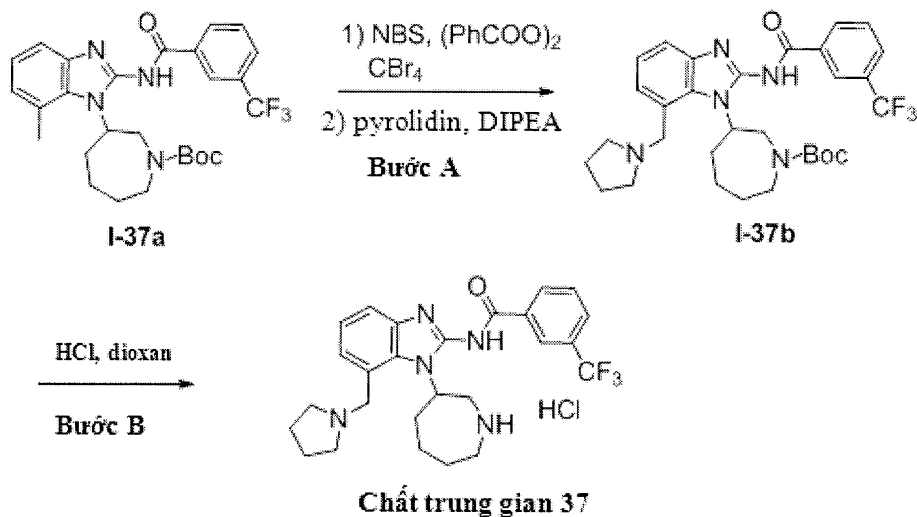
Bước A: (R)-tert-butyl 3-(2-benzamido-5-(hydroxymetyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-36a) dưới dạng dầu sạch được điều chế từ I-35 theo quy trình tương tự với I-16, bước A. MS được tính toán cho $C_{27}H_{35}N_4O_4$ ($M+H^+$) là 479,6, được quan sát thấy là 479,2.

Bước B: Thêm N,N-diisopropyletylamin (436mg, 3,385mmol) và mesyl clorua (388mg, 3,385mmol) vào dung dịch I-36a (540mg, 1,128mmol) trong CH_2Cl_2 (65mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Thêm pyrolidin (401mg, 5,64mmol) vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Làm bay hơi dung môi và tái hòa tan phần còn lại trong DMA. Thêm tiếp pyrolidin (401mg, 5,64mmol) vào và chiếu xạ vi sóng hỗn hợp ($80^\circ C$, 40 phút). Thêm vào vài giọt nước để làm nguội phản ứng và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong EtOAc (200mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(2-benzamido-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-36b). MS được tính toán cho $C_{31}H_{42}N_5O_3$ ($M+H^+$) là 531,32, được quan sát thấy là 532,3.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 36) được điều chế từ I-36b theo quy trình tương tự với I-27, bước B. MS được tính toán cho $C_{26}H_{34}N_5O$ ($M+H^+$) là 432,27, được quan sát thấy là 432,2.

Chất trung gian 37

N-(1-(azepan-3-yl)-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit hydroclorua

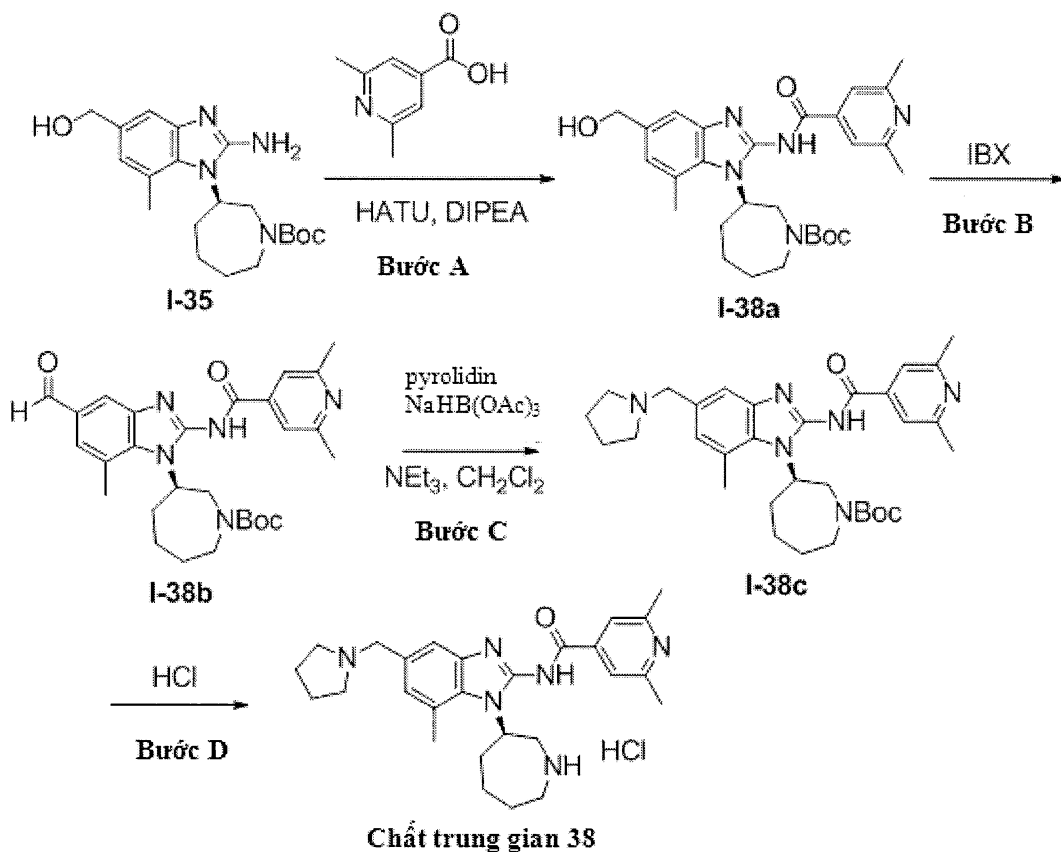


Bước A: Dung dịch I-37a (45mg, 0,087mmol; được điều chế qua một số bước theo quy trình tương tự với I-25, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp), NBS (23mg, 0,131mmol), benzoyl peroxit (3mg, 0,012mmol), và cacbon tetrachlorua (1mL) trong một bình phản ứng vi sóng được làm ấm lên đến 100°C bằng cách chiếu xạ với một đèn nhiệt trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng được đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, tạo huyền phù phần còn lại trong axetonitril (1mL) và xử lý bằng pyrrolidin (0,014mL, 0,174mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,045mL, 0,261mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng tới khi hoàn thành như được xác định bằng phân tích LC/MS. Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl 3-(7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-37b). MS được tính toán cho $C_{31}H_{39}F_3N_5O_3$ ($M+H^+$) là 586,29, được quan sát thấy là 586,3.

Bước B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 37) được điều chế theo quy trình tương tự với I-32, bước B. MS được tính toán cho $C_{26}H_{31}F_3N_5O$ ($M+H^+$) là 486,24, được quan sát thấy là 486,2.

Chất trung gian 38

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit hydrochlorua



Bước A: (R)-tert-butyl 3-(2-(2,6-dimetylisonicotinamido)-5-(hydroxymetyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (**I-38a**) được điều chế theo quy trình tương tự với **I-16**.

Bước B: Làm nóng huyền phù **I-38a** (350mg, 0,689mmol) và IBX (386mg, 1,379mmol) trong MeCN đến 90°C trong bình kín, trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ phòng rồi lọc. Cô đặc dịch lọc để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(2-(2,6-dimetylisonicotinamido)-5-formyl-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (**I-38b**). Sử dụng hợp chất trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

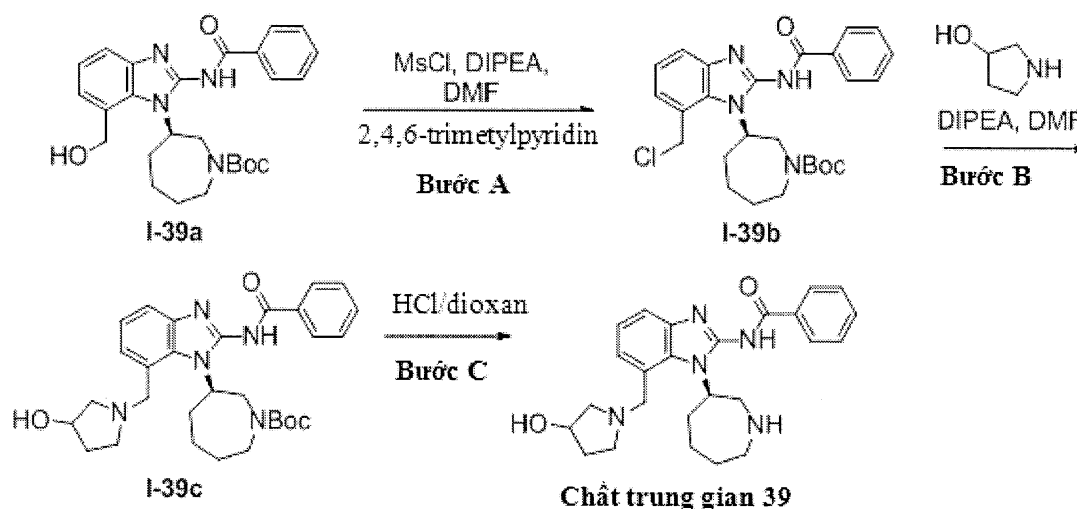
Bước C: Thêm $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (438mg, 2,067mmol) vào hỗn hợp gồm **I-38b** (350mg, 0,689mmol), pyrolidin (146mg, 2,067mmol), và N,N-diisopropyletylamin (600uL, 3,445mmol) trong $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (20mL). Sau đó làm nóng hỗn hợp đến 50°C trong

30 phút, làm mát đến nhiệt độ phòng, lọc rồi cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-90% [9:1:0,175N CH₂Cl₂/MeOH/NH₃]/CH₂Cl₂) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(2-(2,6-dimethylisonicotinamido)-7-metyl-5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-38c) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS được tính toán cho C₃₂H₄₅N₆O₃ (M+H⁺) là 560,35, được quan sát thấy là 560,3.

Bước D: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 38) được điều chế từ I-38c theo quy trình tương tự với I-30, bước B. MS được tính toán cho C₂₇H₃₇N₆O (M+H⁺) là 461,30, được quan sát thấy là 461,3.

Chất trung gian 39

N-(1-((R)-azepan-3-yl)-7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamidit



Bước A: Thêm N,N-diisopropyletylamin (152mg, 1,175mmol) và mesyl clorua (134mg, 1,175mmol) vào dung dịch I-39a (227mg, 0,488mmol; được điều chế theo quy trình tương tự với I-36a, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp) trong CH₂Cl₂ (20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 10 phút, thêm từng giọt 2,4,6-trimetylpyridin (142,4mg, 1,175mmol) vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm tiếp N,N-diisopropyletylamin (6mg, 0,488mmol) và mesyl clorua (56mg, 0,488mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng DMF (5mL) và khuấy qua đêm, làm nguội bằng nước đá và pha loãng với EtOAc (300mL). Rửa pha

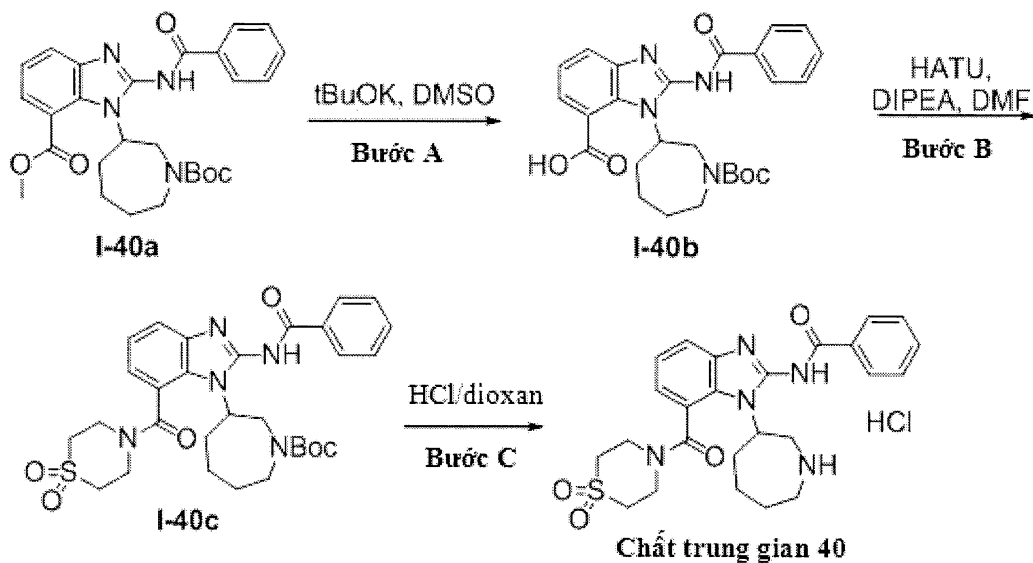
hữu cơ bằng HCl 0,2N (3 x 50mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(2-benzamido-7-(clometyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-39b). MS được tính toán cho C₂₆H₃₂ClN₄O₃ (M+H⁺) là 483,21, được quan sát thấy là 483,0.

Bước B: Xử lý dung dịch I-39b (44mg, 0,092mmol) trong DMF (2mL) bằng pyrrolidin-3-ol (16mg, 0,184mmol) và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại bằng EtOAc (100mL), rửa bằng HCl 0,2N (2 x 20mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-10% metanol trong CH₂Cl₂) để tạo ra (3R)-tert-butyl 3-(2-benzamido-7-((3-hydroxypyrrolidin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-39c). MS được tính toán cho C₃₀H₄₀N₅O₂ (M+H⁺) là 534,30, được quan sát thấy là 534,3.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 39) được điều chế từ I-39c theo quy trình tương tự với I-27, bước B. MS được tính toán cho C₂₅H₃₂N₅O₂ (M+H⁺) là 434,25, được quan sát thấy là 434,2.

Chất trung gian 40

N-(1-(azepan-3-yl)-7-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-carbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamid hydroclorua



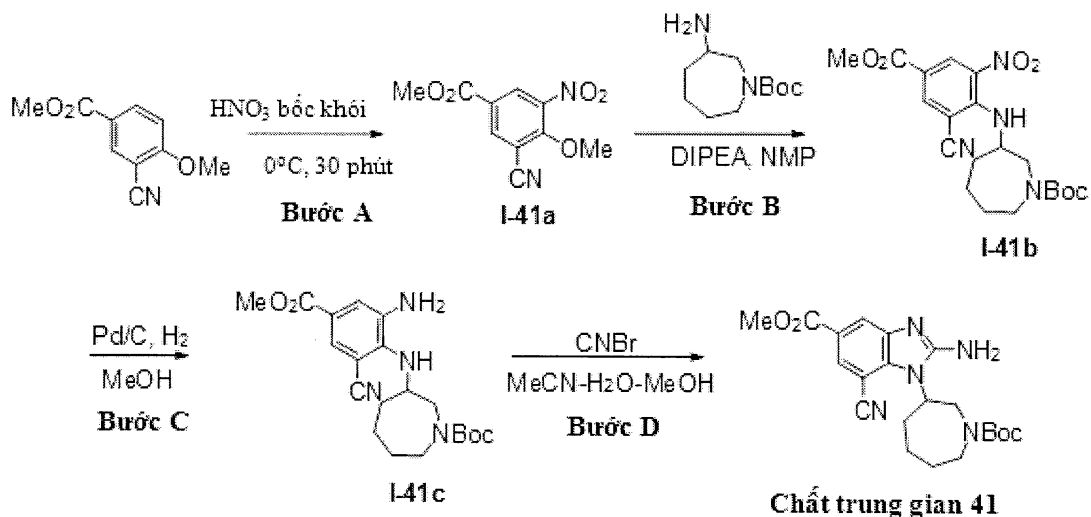
Bước A: Thêm kali t-butylat (112mg, 1,0mmol) vào dung dịch I-40a (49,3mg, 0,1mmol; được điều chế theo quy trình tương tự với I-22a, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp) trong DMSO (3mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 50 phút, pha loãng bằng nước đá, axit hóa đến độ pH=1 bằng HCl 1N, và chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối và nước, sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra axit 2-benzamido-1-(1-(tert-butoxycarbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxylic (I-40b). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 479,22, được quan sát thấy là 479,0.

Bước B: tert-butyl 3-(2-benzamido-7-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-carbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-40c) được điều chế từ I-40a theo quy trình tương tự với I-16. MS được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 596,25, được quan sát thấy là 595,20.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 40) được điều chế từ I-40c theo quy trình tương tự với I-27, bước B. MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 496,19, được quan sát thấy là 496,20.

Chất trung gian 41

2-amino-1-(1-(tert-butoxycarbonyl)azepan-3-yl)-7-xyano-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylat

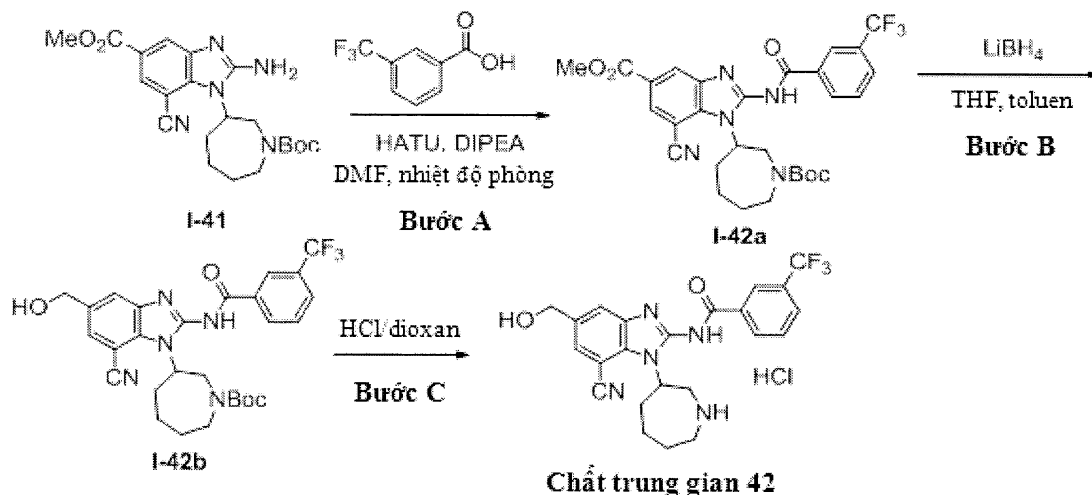


Bước A: Cho từ từ dung dịch đã khuấy methyl-3-xyano-4-metoxi benzoat (0,820g) ở 0°C vào HNO₃ bốc khói (15mL) và khuấy hỗn hợp ở 5°C trong 30 phút. Sau đó đổ hỗn hợp vào nước đá lạnh, thu lại chất rắn hình thành bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra methyl 3-xyano-4-metoxi-5-nitrobenzoat (I-41a); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,66 (d, *J* = 2Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Các bước B, C và D: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 41) được điều chế qua một số bước từ I-41a theo quy trình tương tự với I-15. MS được tính toán cho C₂₁H₂₈N₅O₄ (M+H⁺) là 414,21, được quan sát thấy là 414,3.

Chất trung gian 42

N-(1-(azepan-3-yl)-7-xyano-5-(hydroxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit hydroclorua



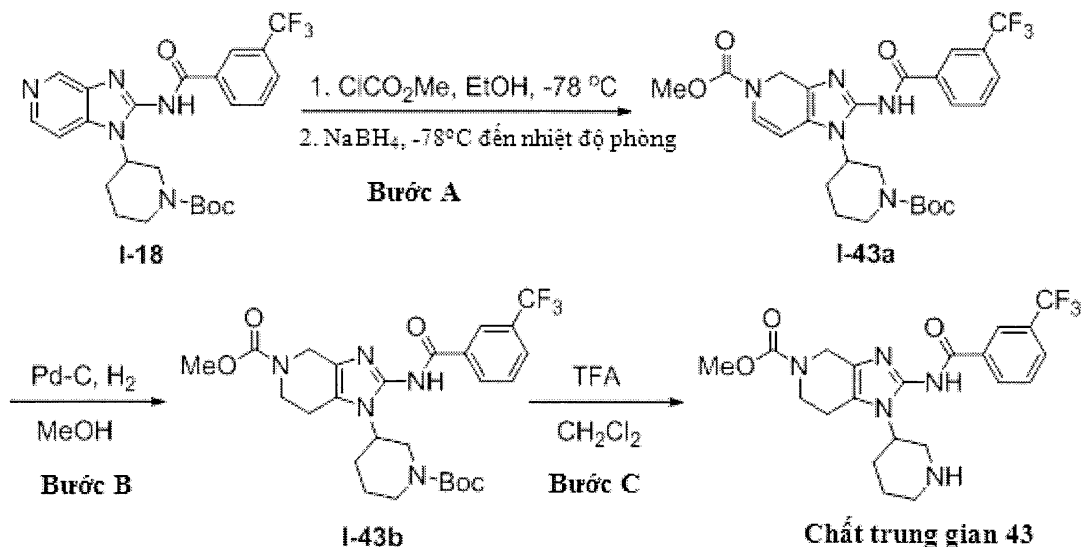
Bước A: Metyl 1-(1-(tert-butoxycarbonyl)azepan-3-yl)-7-xyano-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-cacboxylat (I-42a) được điều chế từ I-41 theo quy trình tương tự với I-16. MS được tính toán cho $C_{29}H_{29}F_3N_5O_5$ ($M-H^-$) là 584,21, được quan sát thấy là 584,3.

Bước B: Khuấy hỗn hợp gồm I-42a (52mg, 0,09mmol) và $LiBH_4$ (8,7mg, 0,4mmol) trong 1:1 THF/toluen (2mL) ở $100^\circ C$ trong 1 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng LC-MS). Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng HCl 1M và chiết bằng CH_2Cl_2 (3x). Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra tert-butyl 3-(7-xyano-5-(hydroxymetyl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-42b). MS được tính toán cho $C_{28}H_{31}F_3N_5O_4$ ($M+H^+$) là 558,22, được quan sát thấy là 558,2.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 42) được điều chế từ I-42b theo quy trình tương tự với I-32, bước B. MS được tính toán cho $C_{23}H_{23}F_3N_5O_2$ ($M+H^+$) là 458,17, được quan sát thấy là 458,20.

Chất trung gian 43

metyl 1-(piperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat



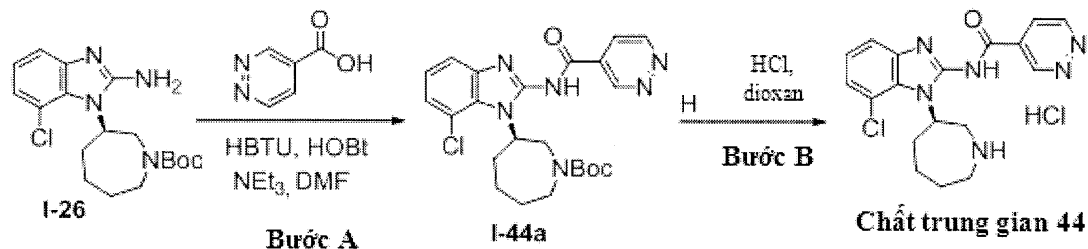
Bước A: Xử lý từng giọt dung dịch đã khử khí I-18 (0,2g, 0,4mmol) trong EtOH (1,1mL) và nước (0,05mL) ở -78°C bằng metylcloformat (0,045g, 0,48mmol) và khuấy trong 50 phút. Sau đó, cho từng phần NaBH_4 (0,045g) ở cùng nhiệt độ vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Làm nguội hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 20mL). Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra metyl 1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat (I-43a) dưới dạng chất rắn màu vàng hơi xanh. MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 550,22, được quan sát thấy là 550,2.

Bước B: Metyl 1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-cacboxylat (I-43b) được điều chế từ I-43a theo quy trình tương tự với I-15, bước B. MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}-\text{H}^-$) là 550,24, được quan sát thấy là 550,5.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (Chất trung gian 43) được điều chế từ I-43b theo quy trình tương tự với I-16, bước B. MS được tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 452,18, được quan sát thấy là 452,2.

Chất trung gian 44

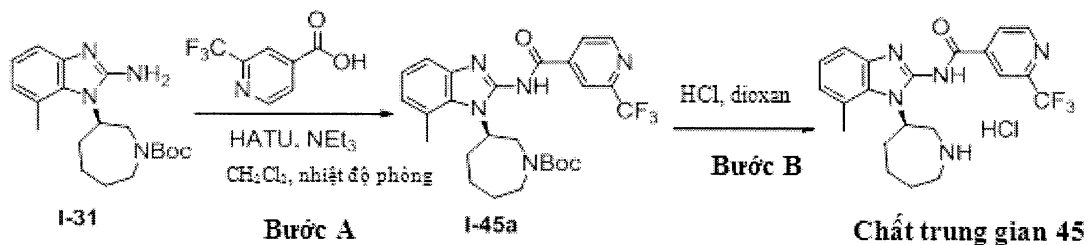
(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit
hydroclorua



Bước A và B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 44) được điều chế qua một số bước từ I-26 theo quy trình tương tự với I-30. MS được tính toán cho $C_{18}H_{20}ClN_6O$ ($M+H^+$) là 371,13, được quan sát thấy là 371,1.

Chất trung gian 45

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit hydroclorua

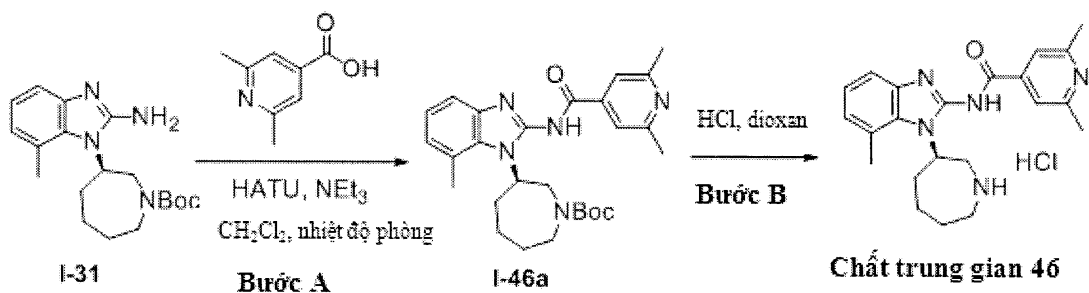


Bước A: (R)-tert-butyl 3-(7-metyl-2-(2-(triflometyl)isonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-45a) được điều chế từ I-31 theo quy trình tương tự với I-27, bước A. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,53 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,21 (dt, $J = 7,8, 21,3$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,12 – 4,85 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 10,6, 13,6$ Hz, 1H), 4,16 – 3,85 (m, 2H), 3,36 – 3,21 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), ^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,90 (s, 1H); MS được tính toán cho $C_{26}H_{31}F_3N_5O_3$ ($M+H^+$) là 518,23, được quan sát thấy là 518,2.

Bước B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 45) được điều chế từ I-45a theo quy trình tương tự với I-32, bước B. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,40 – 9,09 (m, 2H), 8,99 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,33 – 5,14 (m, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 1H), 3,71 – 3,69 (m, 1H), 3,38 – 3,18 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 3H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO) δ -66,52 (s, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 418,18, được quan sát thấy là 418,2.

Chất trung gian 46

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit hydroclorua

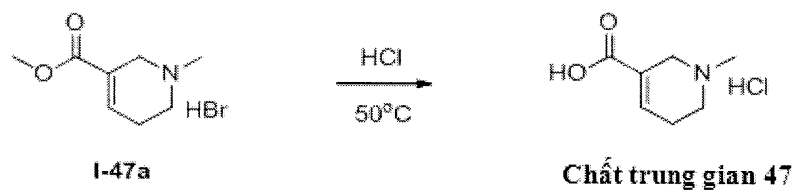


Bước A: (R)-tert-butyl 3-(2-(2,6-dimethylisonicotinamido)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-46a) được điều chế từ I-31 theo quy trình tương tự với I-27, bước A. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 478,27, được quan sát thấy là 478,3.

Bước B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 46) được điều chế từ I-46a theo quy trình tương tự với I-32, bước B. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,69 (s, 2H), 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,70 – 2,68 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,06 (s, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 378,22, được quan sát thấy là 378,3.

Chất trung gian 47

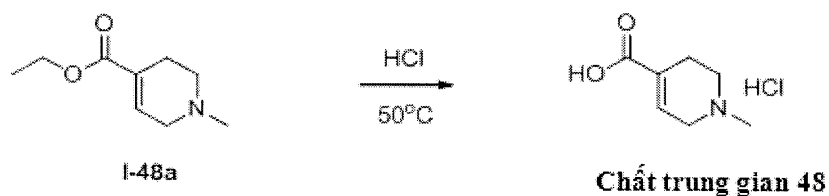
Axit 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylic hydroclorua



Pha loãng 1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat hydrobromua (I-47a, 235mg, 1,0mmol) với HCl đậm đặc (2,0mL), và làm nóng hỗn hợp ở 50°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 47). MS được tính toán cho $C_7H_{12}NO_2$ ($M+H^+$) là 142,08, được quan sát thấy là: 142,1. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian 48

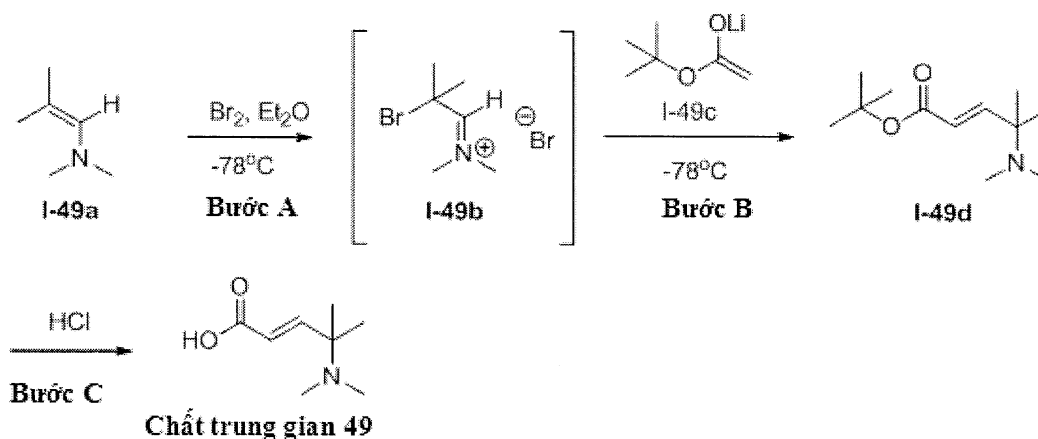
hydroclorua của axit 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-cacboxylic



Pha loãng 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-cacboxylat (I-48a, 155mg, 1,0mmol) với HCl đậm đặc (2,0 mL), và làm nóng hỗn hợp ở 50°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 48). MS được tính toán cho $C_7H_{12}NO_2$ ($M+H^+$) là 142,08, được quan sát thấy là: 142,2. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian 49

Axit (E)-4-(dimethylamino)-4-metylpent-2-enoic hydroclorua

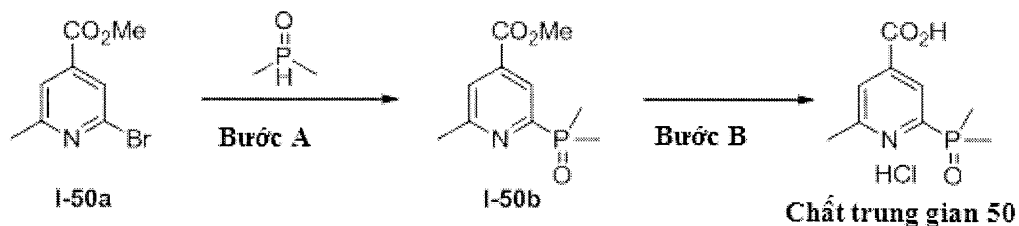


Bước A và B: Cho từ từ dung dịch N,N-2-trimetylprop-1-en-1-amin (I-49a, 240mg, 2,42mmol) trong Et₂O khan (40mL) ở -78°C vào Br₂ (0,12mL, 2,42mmol), ngay sau đó I-49b bị kết tủa dưới dạng chất rắn đặc, màu vàng nhạt. Sau đó làm ấm hỗn hợp và giữ ở 0°C, rồi xử lý từng giọt với dung dịch t-butyl lithioacetat ở -78°C, dung dịch này được điều chế tại chỗ bằng cách thêm từng giọt tert-butyl axetat (I-49c, 0,65mL, 4,84mmol) vào dung dịch LDA ở -78°C (được điều chế bằng cách thêm từng giọt n-BuLi (3,02mL, 4,84mmol) vào diisopropylamin (0,65mL, 4,84mmol) trong Et₂O (10mL) ở -78°C). Trong quá trình thêm, kết tủa bị hòa tan, và thu được dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 1 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa Et₂O và nước và chiết bằng Et₂O. Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra (E)-tert-butyl 4-(dimethylamino)-4-methylpent-2-enoat (I-49d). MS được tính toán cho C₁₂H₂₄NO₂ (M+H⁺) là 214,17, được quan sát thấy là: 214,2.

Bước C: Hòa tan chất trung gian I-49d (133mg, 0,62mmol) bằng HCl đậm đặc (5,0mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 49). MS được tính toán cho C₈H₁₆NO₂ (M+H⁺) là 158,11, được quan sát thấy là: 158,2. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian 50

hydroclorua của axit 2-(dimetylphosphoryl)-6-metylisonicotinic

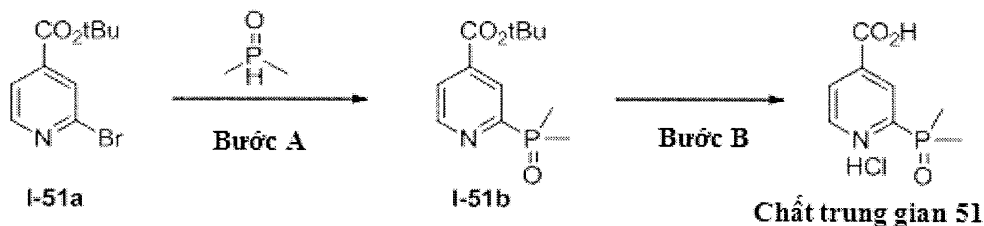


Bước A: Chất trung gian I-50b được điều chế từ chất trung gian I-50a theo quy trình tương tự như được mô tả trong WO2009/143389. Xử lý dung dịch methyl 2-bromo-6-metylisonicotinat (I-50a, 690mg, 3mmol) trong DMF (12mL) bằng dimetylphosphin oxit (515mg, 6,6mmol), paladi axetat (39mg, 0,05mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten (104mg, 0,18mmol) và kali phosphat (700,5mg, 3,3mmol). Làm sạch hỗn hợp bằng nitơ rồi đem chiếu xạ vi sóng (20 phút, 150°C). Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (9:1:0,175N CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ trong CH₂Cl₂, 0% đến 100%) để tạo ra methyl 2-(dimetylphosphoryl)-6-metylisonicotinat (I-50b) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 13,6 Hz, 6H); MS được tính toán cho C₁₀H₁₅NO₃P (M+H⁺) là 228,07, được quan sát thấy là 228,1.

Bước B: Xử lý dung dịch I-50b (539mg, 2,37mmol) trong MeOH (0,5 mL) NaOH 10N (1mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 80 phút. Sau đó, axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl đậm đặc, làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và làm đông khô. Sau đó, nghiền nhỏ sản phẩm thô trong MeOH và lọc để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 50) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 13,6 Hz, 6H); MS được tính toán cho C₉H₁₃NO₃P (M+H⁺) là 214,06, được quan sát thấy là 214,1.

Chất trung gian 51

hydroclorua của axit 2-(dimetylphosphoryl)isonicotinic

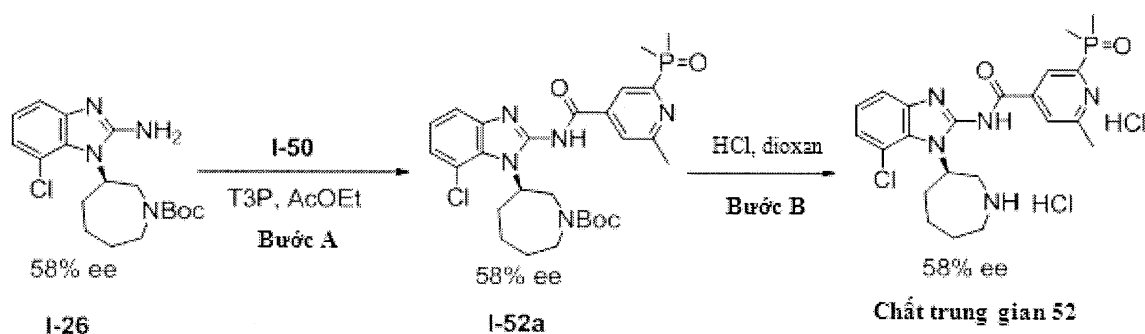


Bước A: tert-butyl 2-(dimethylphosphoryl)isonicotinat (I-51b) được điều chế từ I-51a theo quy trình tương tự với I-50, bước A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,36-8,19 (m, 1H), 7,93 (dt, $J = 1,9, 4,9$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 13,7$ Hz, 6H), 1,58 (s, 9H); MS được tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 256,10, được quan sát thấy là 256,1.

Bước B: Xử lý dung dịch I-51b (511mg, 2mmol) trong diclometan (4mL) bằng axit trifloaxetic (4mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau đó thêm dung dịch HCl trong isopropanol (4N, 3mL) vào và khuấy hỗn hợp ở 55°C trong 2 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng LC/MS). Sau đó làm bay hơi dung môi và đồng bay hơi sản phẩm thô bằng HCl trong isopropanol (3x) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (Chất trung gian 50) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,24-4,44 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 13,7$ Hz, 6H); MS được tính toán cho $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 200,04, được quan sát thấy là 200,1.

Chất trung gian 52

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit dihydrochlorua

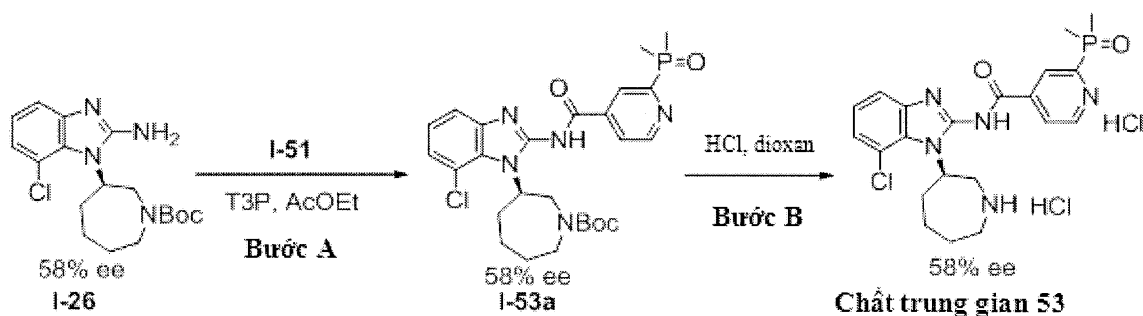


Bước A: Xử lý hỗn hợp gồm I-26 (401mg, 1,1mmol) và I-50 (213mg, 1mmol) trong ethyl axetat (2mL) bằng triethylamin (1,4mL, 10mmol) và một dung dịch axit propan phosphonic anhydrit 50% trọng lượng trong ethyl axetat (1,9g, 3mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 64 giờ. Rửa hỗn hợp bằng Na₂CO₃ chứa nước bão hòa (2x). Tái chiết pha nước bằng ethyl axetat và rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (9:1:0,175N CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ trong CH₂Cl₂, 0% đến 100%) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(7-clo-2-(2-(dimethylphosphoryl)-6-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat (I-52a). MS được tính toán cho C₂₇H₃₆ClN₅O₄P (M+H⁺) là 560,21, được quan sát thấy là 560,2.

Bước B: Xử lý chất rắn I-52a (314mg, 0,56mmol) bằng HCl trong isopropanol (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, khi đó thêm diclometan (2mL) vào và tiếp tục khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 4 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng LC/MS). Sau đó, làm bay hơi dung môi và sấy khô nguyên liệu thô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 52) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,89 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,10 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,28 (d, *J* = 48,9 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,88-1,57 (m, 7H); MS được tính toán cho C₂₂H₂₈ClN₅O₂P (M+H⁺) là 460,16, được quan sát thấy là 460,1.

Chất trung gian 53

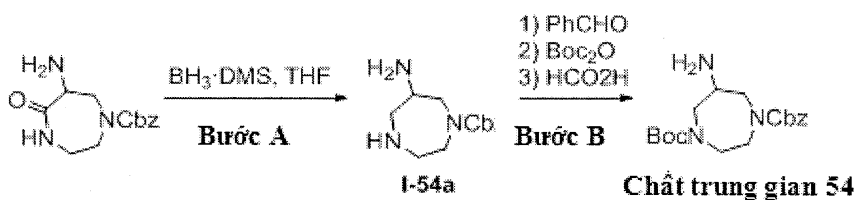
(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit dihydroclorua



Bước A và B: Hợp chất nêu trong đề mục này (Chất trung gian 53) được điều chế qua một số bước từ I-26 và I-51 theo quy trình tương tự với I-52. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,85-9,80 (m, 1H), 9,60-9,51 (m, 1H), 8,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,1, 7,9$ Hz, 1H), 7,44-7,15 (m, 2H), 5,91-5,82 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,40-3,19 (m, 2H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,20-1,93 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 7H); MS được tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 446,14, được quan sát thấy là 446,1.

Chất trung gian 54

1-benzyl 4-tert-butyl 6-amino-1,4-diazepan-1,4-dicarboxylat



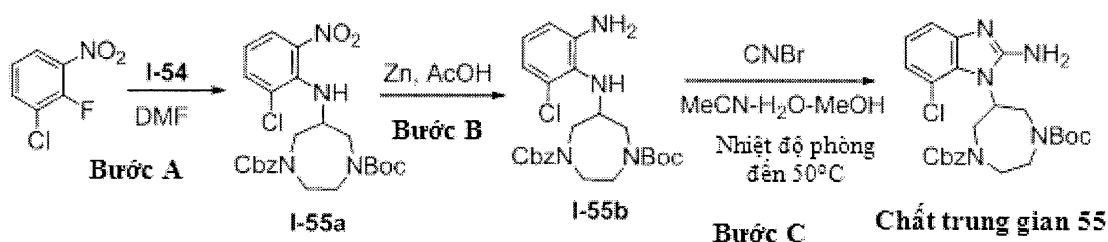
Bước A: Xử lý từng giọt dung dịch benzyl 6-amino-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxylat (12,86g, 47,4mmol) trong THF (158mL) bằng $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (22,5mL, 237mmol). Làm ấm hỗn hợp để hồi lưu và khuấy trong 15 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp đến 0°C , làm nguội bằng cách thêm từ từ MeOH (50mL; quan sát sự sinh ra H_2 mãnh liệt) và xử lý trong hơn 10 phút bằng HCl đậm đặc (12mL). Sau đó, làm nóng bình phản ứng để hồi lưu trong 8 giờ. Loại bỏ một phần các chất bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và kiềm hóa hỗn hợp đến độ pH 11 bằng Na_2CO_3 rắn. Chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (2x), sấy khô pha hữu cơ (Na_2SO_4), và cô đặc trong chân không để tạo ra benzyl 6-amino-1,4-diazepan-1-carboxylat (I-54a). MS được tính toán cho $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 250,15, được quan sát thấy là 250,1. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước B: Tạo huyền phù natri sulfat khan (5,92g, 41,7mmol) trong dung dịch I-54a (8,66g, 34,7mmol) trong CH_2Cl_2 . Thêm benzaldehyt (4,4mL, 43,4mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 24 giờ, hỗn hợp dần chuyển từ không màu sang vàng tươi. Lọc hỗn hợp, rửa bằng CH_2Cl_2 (100mL). Xử lý dịch lọc bằng di-*tert*-butyl dicarbonat (9,10g,

41,7mmol) và triethylamin (9,7mL, 69,5mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 80 phút và sau đó xử lý bằng axit formic (38mL, 868mmol). Màu sắc của phản ứng biến đổi từ vàng tươi sang cam đục. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ, pha loãng bằng HCl 1,0M (50mL), và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 50mL). Kiểm hóa lớp nước (~pH 10) bằng Na₂CO₃ bão hòa và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 50mL). Sau đó, rửa pha hữu cơ kết hợp từ tất cả sáu lần chiết bằng NaHSO₃ 1,0 M (3 x 40mL), sấy khô trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 54). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,39 – 7,34 (m, 5H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,53 – 3,21 (m, 1H), 3,21 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,77 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,78 (s, 9H); MS được tính toán cho C₁₈H₂₈N₃O₄ (M+H⁺) là 350,20, được quan sát thấy là 350,1.

Chất trung gian 55

1-benzyl 4-tert-butyl 6-(2-amino-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1,4-dicacboxylat



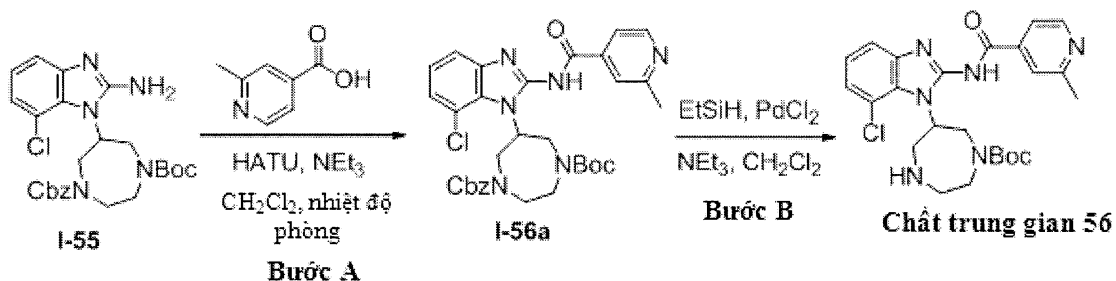
Bước A: 1-benzyl 4-tert-butyl 6-((2-clo-6-nitrophenyl)amino)-1,4-diazepan-1,4-dicacboxylat (I-55a) được điều chế theo quy trình tương tự với I-15, bước A, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp. ¹NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 28,3 Hz, 5H), 7,11 – 6,88 (m, 1H), 6,88 – 6,69 (m, 1H), 5,31 – 4,95 (m, 2H), 4,82 – 4,34 (m, 1H), 3,77 – 3,55 (m, 4H), 3,54 – 3,14 (m, 4H), 1,47 – 1,38 (m, 9H); MS được tính toán cho C₂₄H₂₉ClN₄NaO₆ (M+Na⁺) là 527,17, được quan sát thấy là 527,2.

Bước B: 1-benzyl 4-tert-butyl 6-((2-amino-6-clophenyl)amino)-1,4-diazepan-1,4-dicacboxylat (I-55b) được điều chế từ I-55a theo quy trình tương tự với I-26, bước B. MS được tính toán cho C₂₄H₃₂ClN₄O₄ (M+H⁺) là 475,20, được quan sát thấy là 475,2.

Bước C: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 55) được điều chế từ I-55b theo quy trình tương tự với I-15, bước C. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,59 – 7,08 (m, 6H), 7,08 – 6,91 (m, 2H), 5,98 – 5,79 (m, 1H), 5,62 – 5,35 (m, 2H), 5,27 – 4,99 (m, 2H), 4,51 – 3,90 (m, 4H), 3,90 – 3,67 (m, 2H), 3,56 – 2,75 (m, 2H), 1,49 – 1,34 (m, 9H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 500,20, được quan sát thấy là 500,2.

Chất trung gian 56

tert-butyl 6-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1-cacboxylat



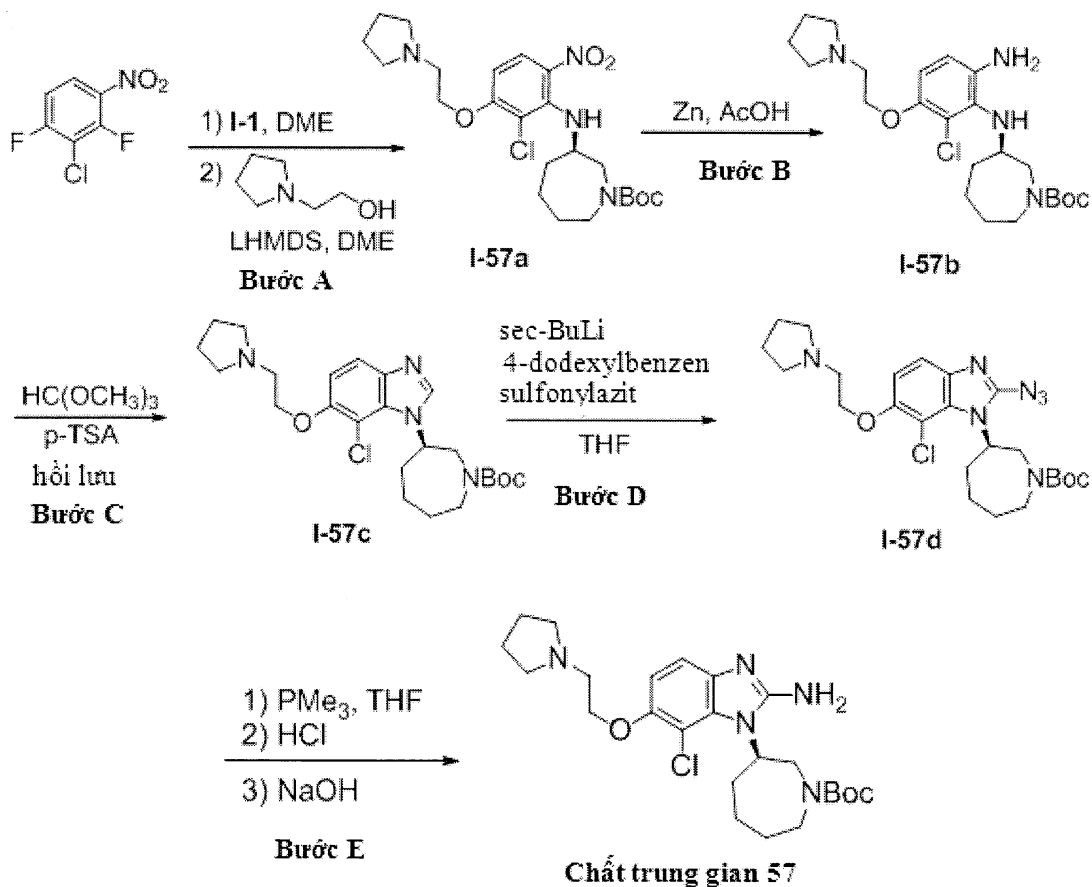
Bước A: 1-benzyl 4-*tert*-butyl 6-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1,4-dicacboxylat (I-56a) được điều chế từ I-55 theo quy trình tương tự với I-27, bước A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,06 (m, 1H), 5,68 – 5,50 (m, 1H), 5,20 – 5,00 (m, 2H), 4,51 – 4,22 (m, 2H), 4,22 – 4,08 (m, 3H), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,45 – 1,30 (m, 9H); MS được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 619,24, được quan sát thấy là 619,2.

Bước B: Rút khí của dung dịch I-56a (647mg, 1,05mmol) trong CH_2Cl_2 (5mL) và điền đầy lại bằng nitơ (2x) và sau đó, xử lý bằng paladi(II) clorua (56mg, 0,314mmol). Cho huyền phù đỏ gạch thu được vào trietylsilan (0,67mL, 4,18mmol) sau đó thêm NEt_3 (0,1mL, 7,3mmol) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Sau đó, phân bố hỗn hợp giữa CH_2Cl_2 và dung dịch NH_4Cl bão hòa, tách được các lớp, và chiết pha nước bằng CH_2Cl_2 (2x). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , và cô đặc

trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (9:1:0,175M CH₂Cl₂ /MeOH/NH₃ trong CH₂Cl₂, 30-75%) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 56). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,27-2,96 (m, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (m, 9H); MS được tính toán cho C₂₄H₃₀ClN₆O₃ (M+H⁺) là 485,20, được quan sát thấy là 485,2.

Chất trung gian 57

(R)-tert-butyl 3-(2-amino-7-clo-6-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-carboxylat



Bước A: I-1 Thêm (10,96g, 51,2mmol) vào dung dịch 2-clo-1,3-diflo-4-nitrobenzen (9g, 46,5mmol) trong dimetoxietan (93mL). Làm nóng hỗn hợp trong argon đến 85°C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Trong một bình cầu riêng biệt, xử lý 2-(pyrolidin-1-yl)etanol (13,39g, 116mmol) trong dimetoxietan (30mL) ở 0°C bằng LHMDs (0,9M trong methyl-xyclohexan, 134mL, 121mmol) và khuấy ở 0°C trong 15 phút. Sau đó, cho huyền phù hình thành ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng đầu tiên rồi khuấy ở 85°C trong 30 phút. Sau khi làm mát đến 0°C, thêm LHMDs bổ sung (0,9M trong methyl-xyclohexan, 35mL, 31,5mmol) vào. Sau đó khuấy hỗn hợp 10 phút ở nhiệt độ phòng rồi 40 phút ở 85°C, trước khi cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và đổ vào nước đá (300mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (3x 150mL), sấy khô pha hữu cơ kết hợp với Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (0-10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((2-clo-6-nitro-3-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)azepan-1-cacboxylat (I-57a) dưới dạng dầu màu nâu. MS được tính toán cho C₂₃H₃₆ClN₄O₅ (M+H⁺) là 483,23, được quan sát thấy là 483,2.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-((6-amino-2-clo-3-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)azepan-1-cacboxylat (I-57b) được điều chế từ I-57a theo quy trình tương tự với I-26, bước B. MS được tính toán cho C₂₃H₃₈ClN₄O₃ (M+H⁺) là 453,26, được quan sát thấy là 453,3.

Bước C: (R)-tert-butyl 3-(7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-57c) được điều chế từ I-57b theo quy trình tương tự với I-17, bước C. MS được tính toán cho C₂₄H₃₆ClN₄O₃ (M+H⁺) là 463,24, được quan sát thấy là 463,2.

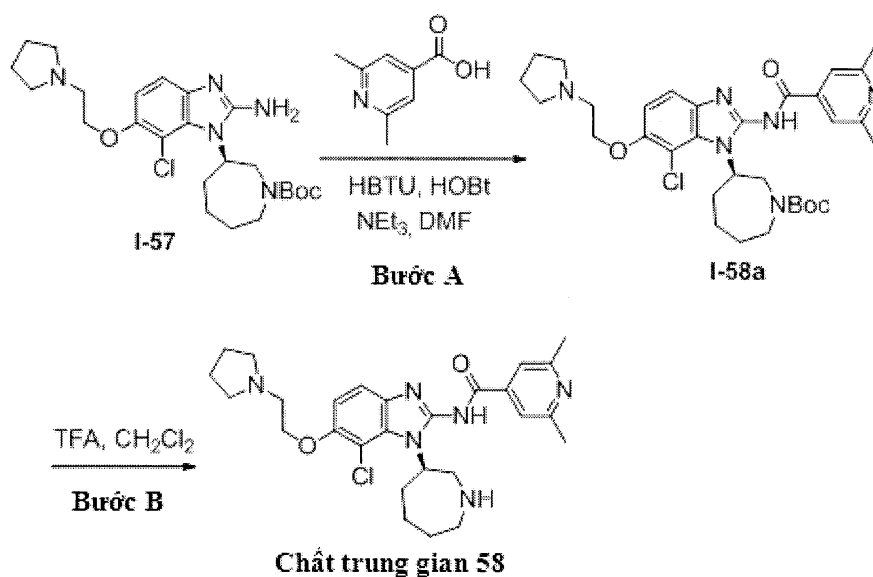
Bước D: (R)-tert-butyl 3-(2-azido-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-57d) được điều chế từ I-57c theo quy trình tương tự với I-17, bước D. MS được tính toán cho C₂₄H₃₅ClN₇O₃ (M+H⁺) là 504,24, được quan sát thấy là 504,2.

Bước E: Làm mát dung dịch I-57d (0,83g, 1,65mmol) trong THF (18mL) trong nitơ đến 0°C và xử lý bằng trimethylphosphin (1M trong THF, 17mL, 17mmol). Khuấy

dung dịch ở 0°C trong 120 phút. Sau đó, thêm từ từ HCl 1M đến pH 2 và khuấy hỗn hợp trong 22 giờ ở nhiệt độ phòng, trước khi kiềm hóa nó bằng NaOH 1N đến pH 11. Làm bay hơi THF trong điều kiện áp suất giảm và chiết pha nước bằng 3:1 cloform/isopropanol (3x 80mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối (40mL), sấy khô trên Na₂SO₄, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (chiral SFC – không đối xứng Supercritical Fluid Chromatography) (metanol/liquid CO₂) thành hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 57). MS được tính toán cho C₂₄H₃₇ClN₅O₃ (M+H⁺) là 478,25, được quan sát thấy là 478,2.

Chất trung gian 58

(R)-N-(1-(azepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit

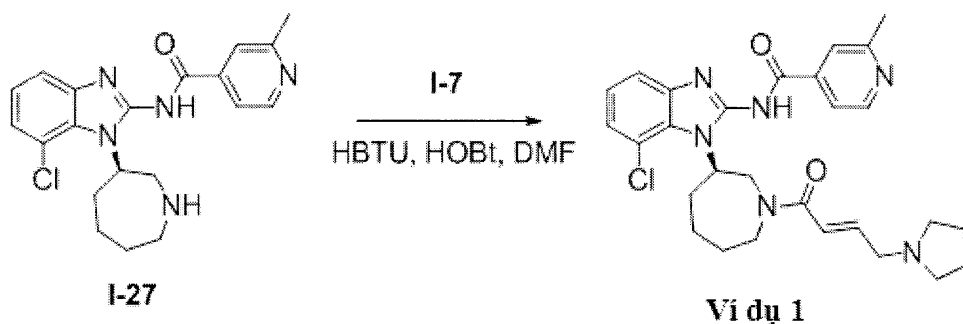


Bước A: (R)-tert-butyl 3-(7-clo-2-(2,6-dimethylisonicotinamido)-6-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-cacboxylat (I-58a) được điều chế từ I-57 theo quy trình tương tự với I-30, bước A. MS được tính toán cho C₃₂H₄₄ClN₆O₄ (M+H⁺) là 611,30, được quan sát thấy là 611,3.

Bước B: Hợp chất nêu trong đề mục này (chất trung gian 58) được điều chế từ I-58a theo quy trình tương tự với I-16, bước B. MS được tính toán cho $C_{27}H_{36}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 511,25, được quan sát thấy là 511,2.

Ví dụ 1

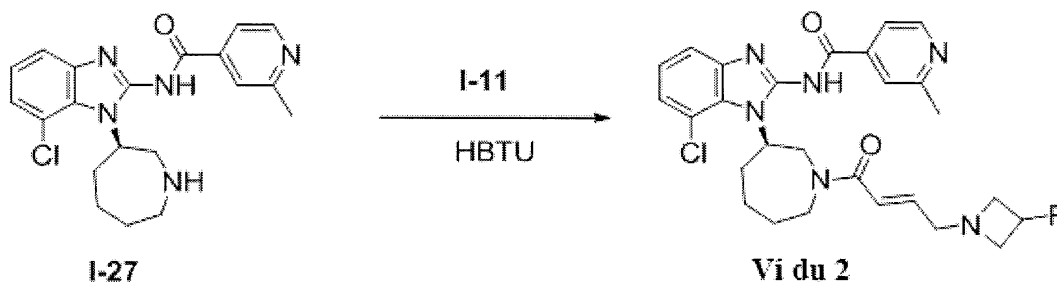
(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit



Thêm NEt_3 (0,11mL, 0,8mmol) vào hỗn hợp I-7 (76,4mg, 0,4mmol) và 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (137,5mg, 0,36mmol) trong DMF (2,0mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Cho hỗn hợp thu được vào dung dịch I-27 (83,8mg, 0,2mmol) trong DMF (1mL), rồi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng bằng H_2O (0,2mL) và tinh chế hỗn hợp bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography – HPLC) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 1). 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 29,6$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,9, 17,5$ Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,69 – 5,44 (m, 1H), 4,76 – 4,48 (m, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,84 – 3,60 (m, 2H), 3,59 – 3,25 (m, 2H), 3,12 – 2,82 (m, 2H), 2,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 3H), 2,03 (s, 7H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,19 (s, 2H), 0,80 (s, 1H). MS được tính toán cho $C_{28}H_{34}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 521,24, được quan sát thấy là: 521,2.

Ví dụ 2

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit

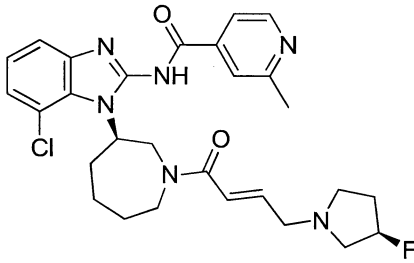
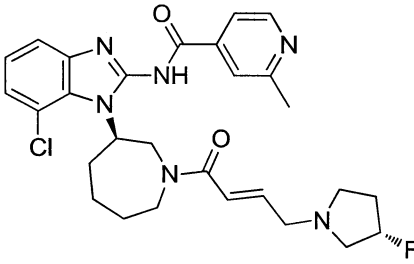
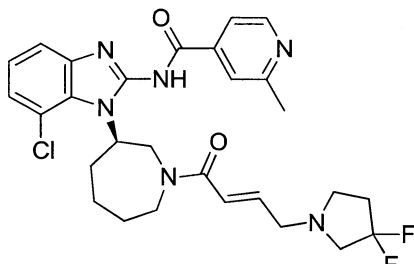


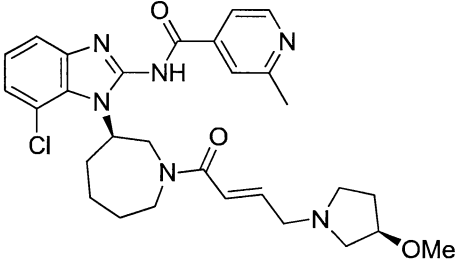
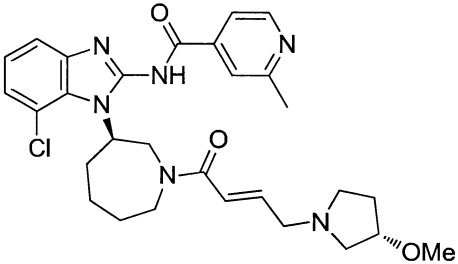
Cho hydroxybenzotriazol (162mg, 1,2mmol) vào hỗn hợp gồm I-11 (87,8mg, 0,45mmol) và O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat (341mg, 0,9mmol) trong DMF (2,0mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Cho hỗn hợp thu được vào dung dịch I-27 (63mg, 0,15mmol) trong DMF (1mL), sau đó thêm NEt_3 (0,2mL, 1,43mmol). Khuấy hỗn hợp hình thành ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, làm nguội bằng H_2O (0,2mL) và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 2). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, $J = 4,4$, 1H), 7,92 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 1H), 7,30 – 7,05 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,66 – 5,44 (m, 1H), 5,20 – 4,87 (m, 2H), 4,73 – 4,45 (m, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,26 (dd, $J = 7,2, 20,0$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,81 – 2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,02 (s, 4H), 1,51 – 1,28 (m, 1H), 1,19 (s, 1H), MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 525,21, được quan sát thấy là: 525,0.

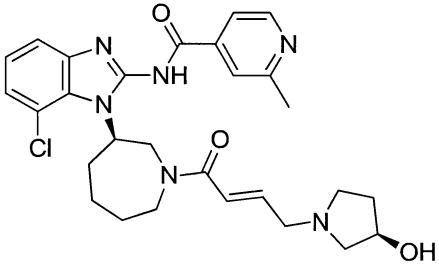
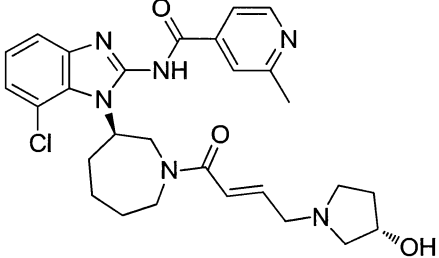
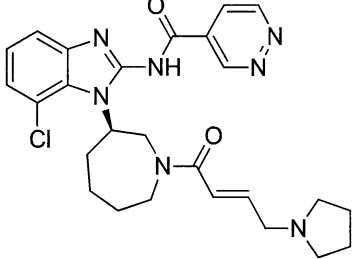
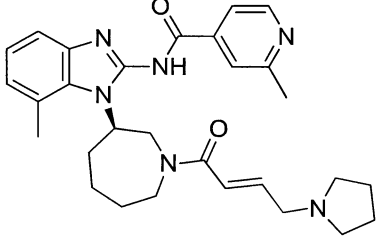
Ví dụ 3

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình tương tự như được mô tả trong các ví dụ 1 và 2 ở trên, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp,

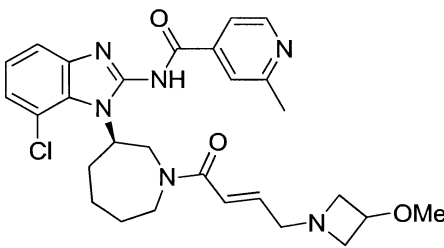
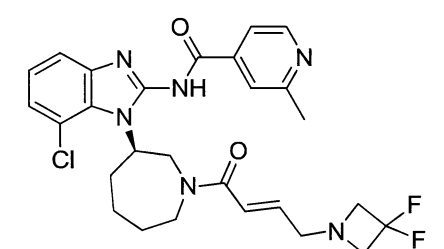
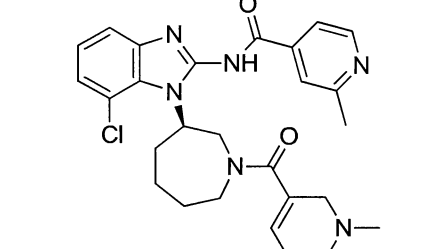
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
-------	-------------------	---

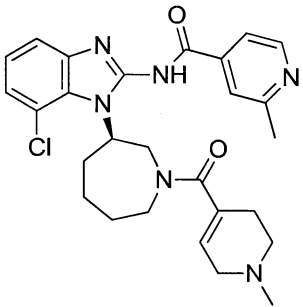
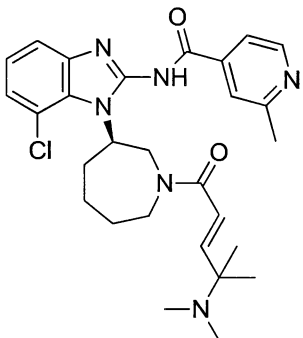
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
3-1		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,41 (d, J = 30,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 7,9, 18,9 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,91 – 6,71 (m, 1H), 5,82 – 5,27 (m, 3H), 4,83 – 4,56 (m, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 2H), 4,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,02 – 3,37 (m, 5H), 2,83 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,56 – 2,25 (m, 2H), 2,27 – 1,88 (m, 4H), 1,59 – 1,40 (m, 1H), 1,27 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 539,23, được quan sát thấy là: 539,1.
3-2		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 29,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 18,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,68 – 5,14 (m, 3H), 4,71 – 4,51 (m, 1H), 4,26 – 4,08 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,92 – 3,71 (m, 2H), 3,69 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,24 (m, 2H), 2,65 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 2,45 – 2,15 (m, 2H), 2,16 – 1,71 (m, 4H), 1,54 – 1,28 (m, 1H), 1,23 – 1,07 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 539,23, được quan sát thấy là: 539,1.
3-3		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 8,9, 19,4 Hz, 2H), 6,81 – 6,66 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,69 – 5,49 (m, 1H), 4,76 – 4,50 (m, 1H), 4,22 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,86 (m, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,72 – 3,56 (m, 1H), 3,55 – 3,34 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,55 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,46 – 2,30 (m, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,02 (s, 4H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,19 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 557,22, được quan sát thấy là: 557,0.

Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (¹ H NMR và MS)
3-4		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 – 8,45 (m, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 1H), 8,00 – 7,87 (m, 1H), 7,60 – 7,39 (m, 1H), 7,43 – 7,10 (m, 2H), 7,03 – 6,59 (m, 2H), 5,81 – 5,59 (m, 1H), 4,83 – 4,59 (m, 1H), 4,37 – 3,61 (m, 5H), 3,65 – 3,40 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 – 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,30 – 1,82 (m, 4H), 1,64 – 1,42 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 0,96 – 0,84 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₆ ClN ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 551,25, được quan sát thấy là: 551,1.
3-5		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,62 – 8,45 (m, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 1H), 8,00 – 7,87 (m, 1H), 7,60 – 7,39 (m, 1H), 7,43 – 7,10 (m, 2H), 7,03 – 6,59 (m, 2H), 5,81 – 5,59 (m, 1H), 4,83 – 4,59 (m, 1H), 4,37 – 3,61 (m, 5H), 3,65 – 3,40 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 – 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,30 – 1,82 (m, 4H), 1,64 – 1,42 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 0,96 – 0,84 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₆ ClN ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 551,25, được quan sát thấy là: 551,1.

Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (¹ H NMR và MS)
3-6		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,72 – 6,39 (m, 2H), 5,69 – 5,46 (m, 2H), 4,76 – 4,48 (m, 1H), 4,43 – 4,23 (m, 1H), 4,23 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,19 – 1,73 (m, 4H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 1,19 (s, 1H). MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₄ ClN ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 537,23, được quan sát thấy là: 537,2.
3-7		MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₄ ClN ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 537,23, được quan sát thấy là: 537,3.
3-8		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,82 – 9,62 (m, 1H), 9,36 – 9,06 (m, 1H), 8,34 – 8,09 (m, 1H), 7,48 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 6,93 (m, 2H), 6,91 – 6,33 (m, 2H), 5,68 – 5,31 (m, 1H), 4,63 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 3,84 (m, 2H), 3,87 – 3,41 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,11 – 2,83 (m, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,37 – 2,13 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,77 (d, J = 18,8, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,46 – 1,25 (m, 1H), 1,19 (s, 2H). MS được tính toán cho C ₂₆ H ₃₁ ClN ₇ O ₂ (M+H ⁺) là 508,21, được quan sát thấy là: 508,1.
3-9		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,76 – 8,64 (m, 1H), 8,40 – 8,18 (m, 2H), 8,29 – 8,14 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 7,06 – 6,90 (m, 1H), 6,83 – 6,68 (m, 1H), 5,18 – 4,93 (m, 3H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 4,12 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,36 (m, 5H), 3,11 – 2,57 (m, 6H), 2,30 – 1,91 (m, 6H), 1,55 – 1,40 (m, 1H), 1,26 – 1,09 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₇ N ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 501,29, được quan

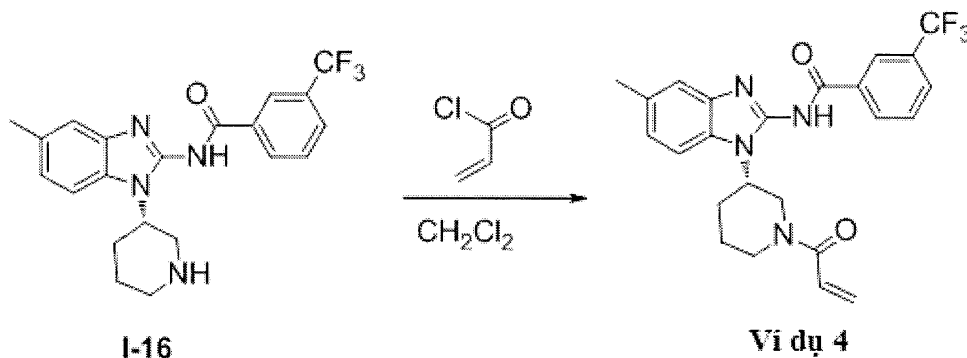
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (¹ H NMR và MS)
		sát thấy là: 501,2.
3-10		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,67 – 8,44 (m, 1H), 8,12 – 7,72 (m, 2H), 7,62 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,05 (m, 2H), 6,97 – 6,61 (m, 2H), 5,42 – 5,04 (m, 2H), 4,75 – 4,46 (m, 2H), 4,38 – 3,89 (m, 2H), 3,87 – 3,41 (m, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,41 – 2,03 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,65 – 1,39 (m, 2H), 1,30 (s, 4H), 0,98 – 0,84 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₆ FN ₆ O ₂ (M+H ⁺) 519,28, được quan sát thấy là: 519,2,
3-11		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,72 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 1H), 7,29 – 7,10 (m, 2H), 6,84 – 6,66 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,71 – 5,41 (m, 1H), 5,24 – 4,88 (m, 1H), 4,74 – 4,42 (m, 1H), 4,27 – 4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,71 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,95 – 2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,93 (d, J = 104,5 Hz, 6H), 1,52 – 1,25 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₆ H ₃₀ ClFN ₇ O ₂ (M+H ⁺) là 526,21, được quan sát thấy là: 526,1.
3-12		MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₂ ClN ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 507,22, được quan sát thấy là: 507,1.
3-13		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,70 – 6,41 (m, 2H), 5,69 – 5,46 (m, 1H), 4,76 – 4,46 (m, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 1H), 4,22 – 4,01 (m, 1H), 3,98 – 3,76 (m, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,13 – 1,78 (m, 4H), 1,49 – 1,29 (m, 1H), 1,19 (s, 1H). MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₂ ClN ₆ O ₃ (M+H ⁺)

Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
		là 523,21, được quan sát thấy là: 523,0.
3-14		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 – 7,31 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,78 – 6,62 (m, 1H), 6,64 – 6,48 (m, 1H), 5,65 – 5,47 (m, 1H), 4,66 – 4,50 (m, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 3H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,88 – 2,61 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 – 1,74 (m, 4H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 1,19 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 537,23, được quan sát thấy là: 537,1.
3-15		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,52 – 8,36 (m, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 7,30 – 7,09 (m, 2H), 6,70 – 6,58 (m, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 1H), 5,70 – 5,47 (m, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 1H), 4,22 – 4,01 (m, 1H), 4,01 – 3,70 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 1H), 2,97 – 2,63 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 – 1,74 (m, 4H), 1,48 – 1,31 (m, 1H), 1,19 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 543,20, được quan sát thấy là: 543,0.
3-16		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,11 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 14,6, 40,9 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,52 (m, 6H), 2,37 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,46 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 507,22, được quan sát thấy là: 507,2.

Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (¹ H NMR và MS)
3-17		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,83 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,56 (dt, <i>J</i> = 10,4, 14,1 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,51 (dd, <i>J</i> = 18,0, 28,7 Hz, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 17,8, 33,2 Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 2,34 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₂ ClN ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 507,22, được quan sát thấy là: 507,2.
3-18		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 2H), 6,81 (dt, <i>J</i> = 5,8, 11,8 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,56 (d, <i>J</i> = 31,1 Hz, 1H), 4,57 (m, 0,5H), 4,19 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,98 (m, 0,5 H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 7,2, 15,4 Hz, 0,5H), 3,60 (dt, <i>J</i> = 7,7, 14,1 Hz, 0,5H), 3,32 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,54 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,91 (m, 7H), 1,39 (m, 1H), 1,19 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 3H), 0,95 (d, <i>J</i> = 24,0 Hz, 3H), 0,82 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H); MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₆ ClN ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 523,25, được quan sát thấy là: 523,1.

Ví dụ 4

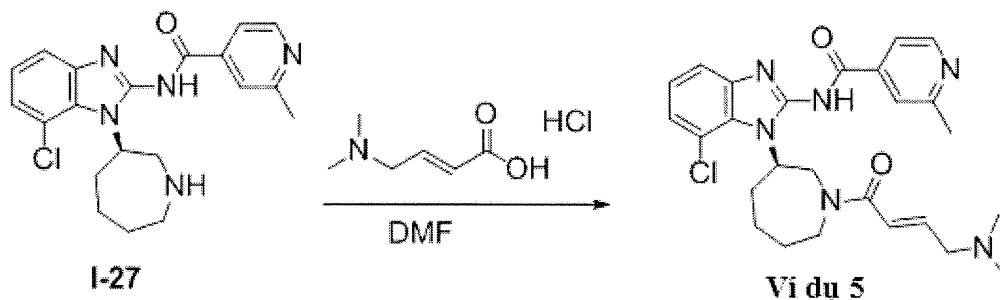
(*S*)-*N*-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-metyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl) benzamit



Thêm acryloyl clorua trong CH_2Cl_2 (0,050g, 0,55mmol) vào dung dịch đã khuấy I-16 (0,150g, 0,37mmol) trong CH_2Cl_2 (20mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 30 phút (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp với nước và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (50% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 4). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 12,84 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,89 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,39(s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,85-2,66 (m, 2H), 2,39(s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,64-1,5 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 457,18, được quan sát thấy là 456,9.

Ví dụ 5

(*R,E*)-*N*-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit



Xử lý hỗn hợp gồm axit (*E*)-4-(dimethylamino)but-2-enoic hydroclorua (58mg, 0,35mmol) và 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (67mg, 0,35mmol) trong DMF (2mL) bằng hydroxybenzotriazol (54mg, 0,35mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Cho hỗn hợp thu được vào dung dịch I-27 (100mg, 0,22mmol) trong DMF (2mL). Sau đó, cho trietylamin (199mg, 1,97mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 5 ngày. Thêm nước (2mL) vào và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại với NaOH 1N (20mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (50mL) và nước muối (2 x 50mL), sấy khô trên Na₂SO₄, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (9:1:0,175N CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ trong CH₂Cl₂, 0% đến 100%) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,71-6,65 (m, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 5,54 (br, s, 1H), 4,54 (br, s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,48 (br s, 1H), 2,98 (br s, 2H), 2,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (br s, 6H), 2,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,88 (br s, 1H), 1,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); MS được tính toán cho C₂₆H₃₂ClN₆O₂ (M+H⁺) là 495,22, được quan sát thấy là 495,10. Điểm nóng chảy (114,6°C).

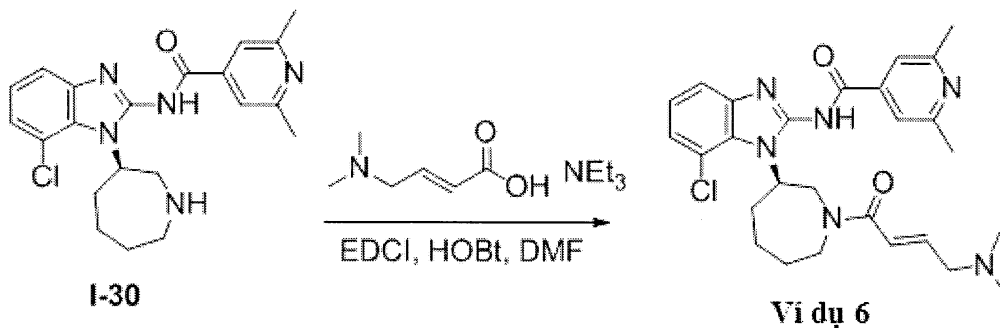
Hòa tan (*R,E*)-*N*-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit (1,0g) trong axeton (30mL) bằng cách làm nóng đến 55°C để tạo thành dung dịch. Cho axit metansulfonic (325μL) vào axeton (50mL), và cho axit/axeton metansulfonic (22,2mL) vào dung dịch với tốc độ 0,05ml/phút. Sau khi kết tủa, làm mát huyền phù hình thành đến nhiệt độ phòng với mức

giảm nhiệt 0,5°C/phút, thu lại các tinh thể bằng cách lọc, và sấy khô trong 4 giờ ở 40°C trong chân không. Tạo huyền phù tinh thể đã thu lại (300mg) trong axeton/H₂O (6mL; thể tích/thể tích = 95/5) bằng cách làm nóng đến 50°C. Huyền phù này được giữ ở dạng bùn trong 16 giờ, và làm mát đến nhiệt độ phòng với mức giảm nhiệt 0,5°C/phút. Thu lại tinh thể bằng cách lọc và sấy khô trong 4 giờ ở 40°C trong chân không.

Cấu trúc của (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit mesylat được xác nhận bằng các phân tích nhiệt quét vi sai, nhiễu xạ bột tia X và phân tích nguyên tố. Điểm nóng chảy (170,1°C). Lý thuyết tính toán: %C (54,8); %H (5,9); %N (14,2); %O (13,5); %S (5,4); và %Cl (6,0); tỉ lệ C:N: 3,86. Được quan sát thấy là: %C (52,0); %H (5,8); %N (13,3); %Cl (5,9); tỉ lệ C:N: 3,91. Hóa học lượng pháp: 1,01.

Ví dụ 6

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit

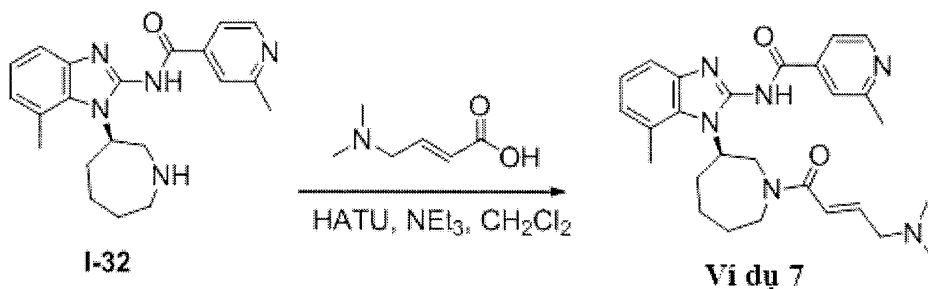


Thêm hydroxybenzotriazol (516mg, 3,8mmol) vào hỗn hợp gồm axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (370mg, 2,9mmol) và 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacodiimit hydroclorua (730mg, 3,8mmol) trong DMF (15mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng 10 phút. Sau đó, cho hỗn hợp thu được vào huyền phù I-30 trong DMF (10mL), sau đó thêm NEt₃ (1,86mL, 13,4mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm, làm nguội phản ứng bằng H₂O (2mL) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phân bố sản phẩm thô giữa EtOAc và NaOH 1,0 N, và chiết bằng EtOAc. Sấy khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô

bằng phương pháp sắc ký cột (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 6). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 12,69 (s, 1H), 8,75-8,48 (m, 1H), 8,06-7,70 (m, 2H), 7,49-7,06 (m, 2H), 6,88 (dt, *J* = 4,4, 15,1 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 20,2 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,94-4,26 (m, 2H), 4,23-3,96 (m, 1H), 3,97-3,29 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,03(dd, *J* = 18,8, 24,7 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,64 (s, *J* = 9,8 Hz, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,28-1,83 (m, 6H), 1,53 (s, 1H). MS được tính toán cho C₂₈H₃₄ClN₆O₂ (M+H⁺) là 509,24, được quan sát thấy là: 509,20.

Ví dụ 7

(R,E)-N-(1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit

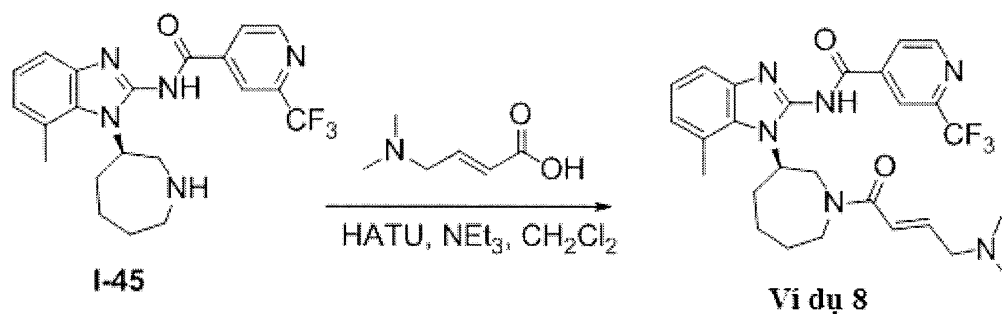


Xử lý hỗn hợp gồm I-32 (313mg, 0,78mmol), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (139mg, 1,02mmol) và 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat (453mg, 1,18mmol) trong CH₂Cl₂ (7mL) bằng NEt₃ (0,66mL, 4,70mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó phân bố hỗn hợp giữa dung dịch Na₂CO₃ bão hòa và CH₂Cl₂ và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (2x). Sấy khô pha hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột (9:1:0,175N CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ trong CH₂Cl₂, 0% đến 60%) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 7). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,7, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,35 (dd, *J* = 10,7, 12,8 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,60 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,91 (m, 4H), 1,34 (m, 1H). MS được tính toán cho C₂₇H₃₅N₆O₂ (M+H⁺) là 475,27, được

quan sát thấy là 475,2.

Ví dụ 8

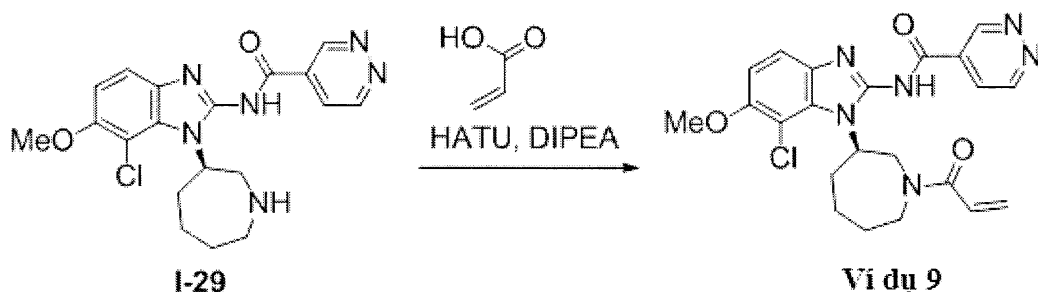
(R,E)-N-(1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



Hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 8) được điều chế từ I-45 theo quy trình tương tự với ví dụ 7. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,86 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,54 (dd, $J = 10,8, 13,0$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,65 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,49 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 529,25, được quan sát thấy là 529,2.

Ví dụ 9

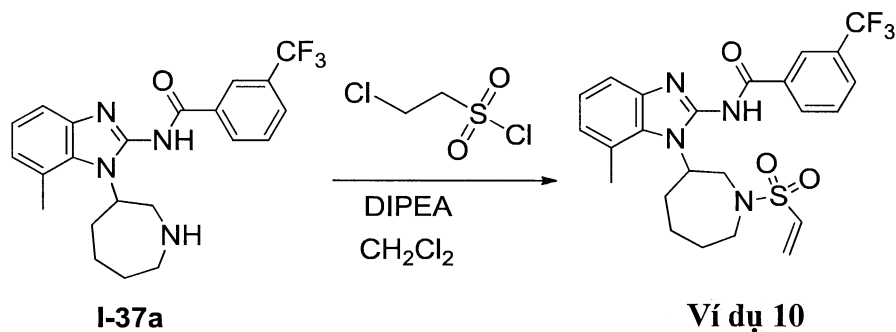
(R)-N-(1-(1-(acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-cacboxamit



Hòa tan axit acrylic (21,6mg, 0,30mmol) và 2-(7-aza-1H- benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni hexaflophosphat (114mg, 0,30mmol) trong DMF (2mL). Thêm N,N-diisopropyletylamin (114 mg, 0,885mmol) và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau đó, cho dung dịch I-29 (88mg, 0,186mmol) trong DMF (1mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng LC/MS). Cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng phần còn lại cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Loại bỏ dung môi của hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần còn lại trong CH₂Cl₂ (2mL), xử lý bằng K₂CO₃ (257mg, 1,86mmol) trong 5 phút và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (MeOH trong CH₂Cl₂, 0% đến 10%) để thu được phần còn lại, pha loãng phần này bằng CH₂Cl₂ (150mL) và rửa bằng HCl 0,2N (3 x 20mL), nước muối (20mL), NaHCO₃ chứa nước bão hòa, và nước. Sau đó, sấy khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 9) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ 12,33 (br s, 1H), 9,71-9,67 (m, 1H), 9,27-9,24 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,38 (d, J=10,0 Hz, 0,4H), 7,36 (d, J = 10,0 Hz, 0,6H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 0,4H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 6,68 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 0,6H), 6,66 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 0,4H), 6,18-6,12 (m, 1H), 5,62(dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 0,6H), 5,49 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 0,6H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 14,8, 10,8 Hz, 0,4H), 4,45 (dd, J = 14,8, 10,8 Hz, 0,6H), 4,16 (dd, J = 14,8, 10,4 Hz, 0,4H), 4,00 (dd, J = 14,8, 10,4 Hz, 0,6H), 3,96-3,69 (m, 1H), 3,84 (s, 1,2H), 3,83 (s, 1,8H), 3,62-3,56 (m, 0,6H), 3,36-3,30 (m, 0,4H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 1H). MS được tính toán cho C₂₂H₂₄ClN₆O₃ (M+H⁺) là 455,15, được quan sát thấy là 455,1.

Ví dụ 10

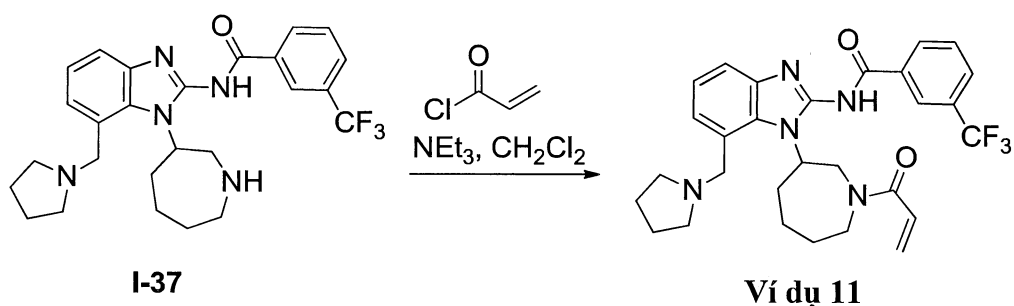
N-(7-metyl-1-(1-(vinylsulfonyl)azepan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid



Xử lý dung dịch I-37a (30mg, 0,066mmol) trong CH_2Cl_2 (0,66mL) bằng N,N-diisopropyletylamin (0,046mL, 0,265mmol), sau đó bằng 2-cloetansulfonyl clorua (14mg, 0,079mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng đến khi hoàn thành như được xác định bằng phân tích LC/MS. Cho trực tiếp hỗn hợp phản ứng thô vào bộ tải khô ISCO và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-30% [9:1:0,175N $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$]) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 10) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,5, 23,0$, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,24 (ddd, $J = 9,9, 60,0, 120,0$, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,74 (d, $J = 9,9$, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62,53; MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 507,16, được quan sát thấy là 507,1.

Ví dụ 11

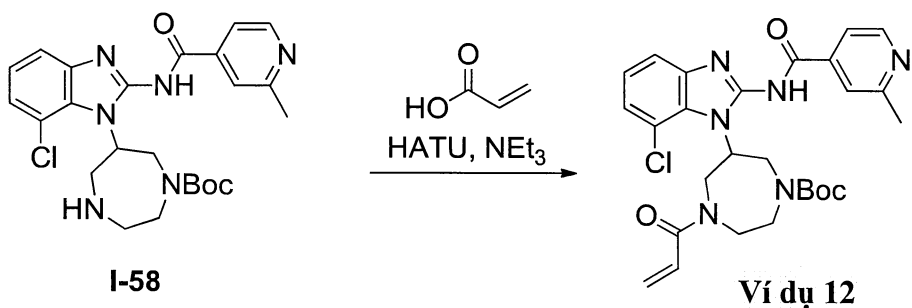
N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamidit



Hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu be nhạt được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ 10, thay thế acryloyl clorua cho 2-cloetansulfonyl. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,61 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62,49; MS được tính toán cho $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 540,25, được quan sát thấy là 540,3.

Ví dụ 12

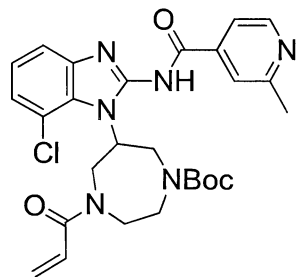
tert-butyl 4-acryloyl-6-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1-carboxylat



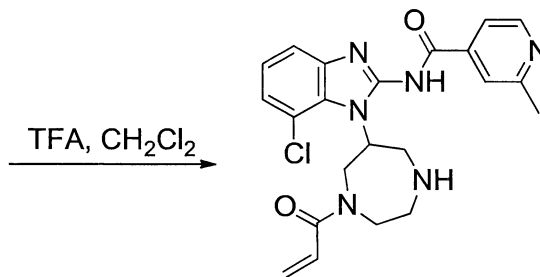
Hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với chất trung gian 27, bước A, bằng cách thay thế axit acrylic cho axit 2-metylisonicotinic. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,99 – 6,72 (m, 1H), 6,41 – 6,19 (m, 1H), 5,95 – 5,82 (m, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 2H), 4,58 – 4,31 (m, 4H), 4,25 – 4,06 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 9H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 539,21, được quan sát thấy là 539,2.

Ví dụ 13

N-(1-(1-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit



Ví dụ 12

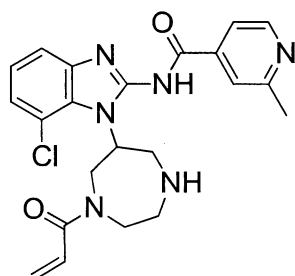


Ví dụ 13

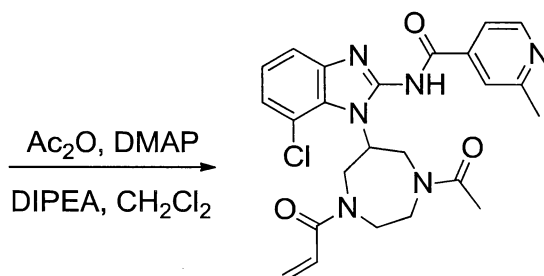
Xử lý dung dịch theo ví dụ 12 (150mg, 0,278mmol) trong CH_2Cl_2 (2mL) bằng dung dịch 1:1 của axit 2,2,2-trifloaxetic trong CH_2Cl_2 (4mL) và khuấy trong 90 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phân bố phần còn lại giữa CH_2Cl_2 và Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, các lớp được tách ra, và chiết pha lỏng bằng CH_2Cl_2 (2x). Rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 , và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 13). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 10,6, 16,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 6,17-5,85 (m, 1H), 5,78 (dd, $J = 10,5, 34,2$ Hz, 1H), 4,79-4,39 (m, 1H), 4,37-4,12 (m, 1H), 4,12-3,56 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 1H), 3,25-2,97 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 439,16, được quan sát thấy là 439,2.

Ví dụ 14

N-(1-(1-acetyl-4-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit



Ví dụ 13

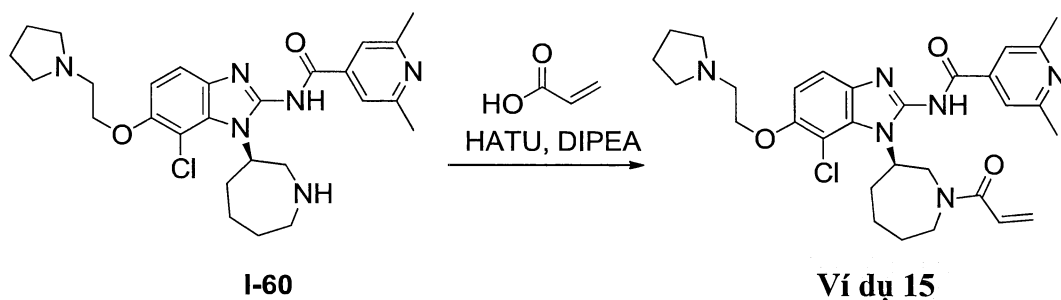


Ví dụ 14

Xử lý dung dịch theo ví dụ 13 (30mg, 0,068mmol), N,N-dimethylaminopyridin (17mg, 0,137mmol), và N,N-diisopropyletylamin (0,024mL, 0,137mmol) trong CH₂Cl₂ (0,75mL) ở nhiệt độ phòng bằng anhydrit axetic (0,01mL, 0,103mmol) và khuấy trong 5 phút. Sau đó, cho trực tiếp hỗn hợp phản ứng vào hộp tải khô RediSep và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (9:1:0,175 M CH₂Cl₂ /MeOH/NH₃ trong CH₂Cl₂, 0-50%) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 14). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,53 – 8,41 (m, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,88 – 7,77 (m, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 2H), 6,91 – 6,60 (m, 1H), 6,30 – 6,08 (m, 1H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 4,43 – 4,24 (m, 4H), 4,24 – 3,94 (m, 2H), 3,64 – 3,48 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12 – 1,99 (m, 3H); MS được tính toán cho C₂₄H₂₆ClN₆O₃ (M+H⁺) là 481,17, được quan sát thấy là 481,2.

Ví dụ 15

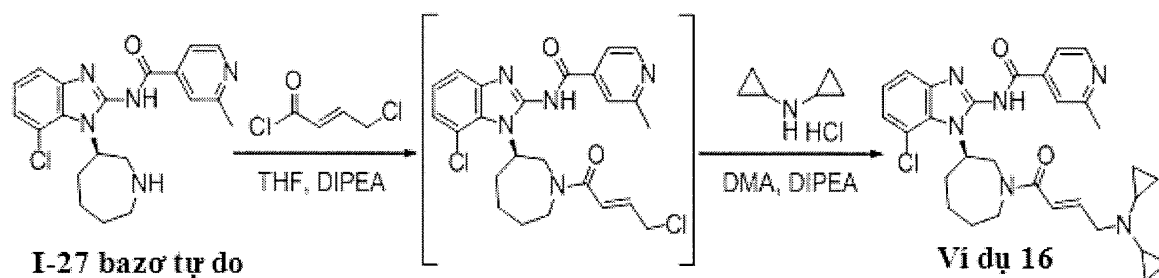
(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit



Hợp chất nêu trong đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ 9. ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7,64-7,54 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,64-6,54 (m, 1H), 6,34-6,21 (m, 1H), 5,65-5,46 (m, 2H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,62-4,45 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 4,14-4,03 (b m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,46-3,23 (m, 1H), 2,92-2,80 (b m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,18-1,81 (m, 4H), 1,70-1,35 (m, 6H). MS được tính toán cho C₃₀H₃₈ClN₆O₃ (M+H⁺) là 565,26, được quan sát thấy là 565,3.

Ví dụ 16

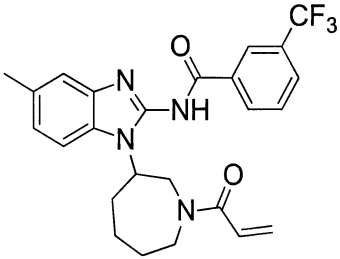
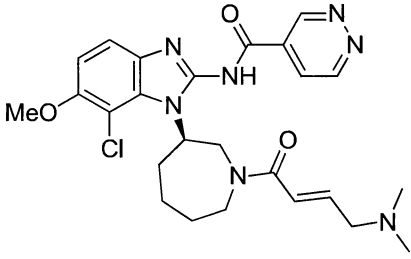
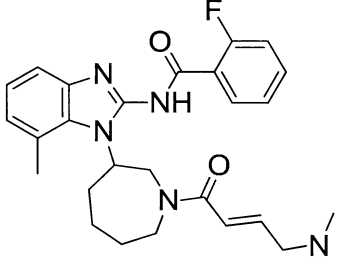
(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dicyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit

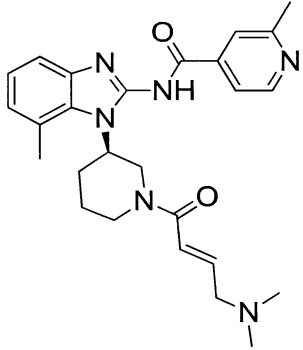
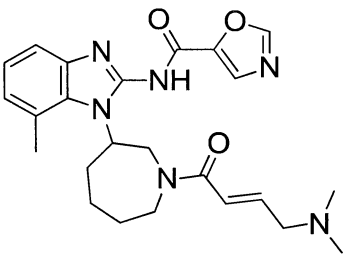
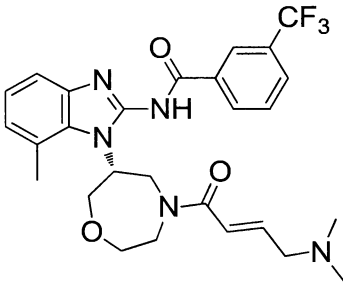


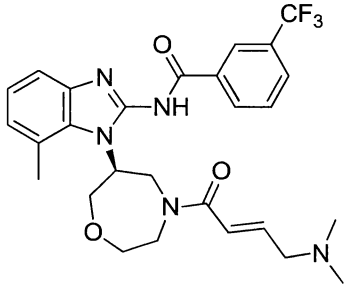
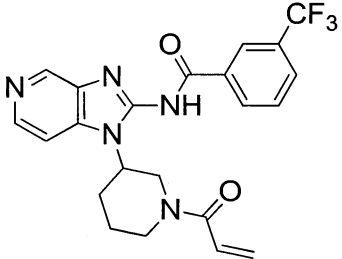
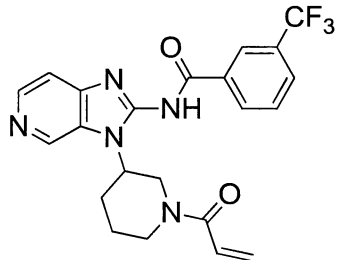
Xử lý hỗn hợp gồm I-27 (bazơ tự do, 340mg, 0,89mmol) và diisopropyletylamin (0,2mL, 1,15mmol) trong THF (15mL) ở 0°C bằng (E)-4-clobut-2-enoyl clorua (136mg, 0,98mmol) và khuấy ở 0°C trong 10 phút, đến khi phản ứng được coi là hoàn thành như được xác định bằng LC/MS (MS được tính toán cho $C_{24}H_{26}Cl_2N_5O_2$ ($M+H^+$) 486,14, được quan sát thấy là 486,1). Hòa tan một phần bảy hỗn hợp phản ứng (2,2mL) bằng DMA (2mL), xử lý bằng diisopropyletylamin (0,16mL, 0,91mmol), sau đó bằng dixyclopropylamin hydroclorua (101,4mg, 0,76mmol) và chiếu xạ vi sóng (100°C, 45 phút). Tiếp tục cho diisopropyletylamin (0,16mL, 0,91mmol) và dixyclopropylamin hydroclorua (101,4 mg, 0,76 mmol) vào và chiếu xạ vi sóng lại hỗn hợp (100 °C, 45 phút). Sau đó, lọc hỗn hợp qua bộ lọc HPLC và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này. 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,67-8,38 (m, 1H), 8,06-7,62 (m, 2H), 7,46-7,06 (m, 3H), 7,01-6,78 (m, 1H), 6,62-6,22 (m, 1H), 5,73-5,41 (m, 1H), 4,81-4,63 (m, 0,5H), 4,54-4,39 (m, 0,5H), 4,39-4,21 (m, 0,6H), 4,19-4,00 (m, 0,5H), 3,98-3,88 (m, 0,4H), 3,86-3,69 (m, 0,5H), 3,68-3,50 (m, 0,6H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 0,4H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,84-2,63 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17-1,80 (m, 4H), 1,63-1,29 (m, 4H), 0,41-0,14 (m, 8H). MS được tính toán cho $C_{30}H_{36}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 547,25, được quan sát thấy là: 547,20.

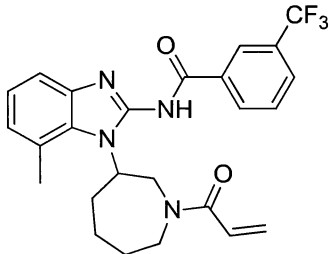
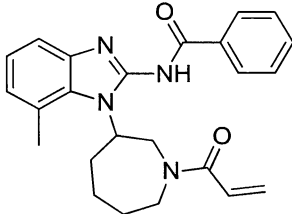
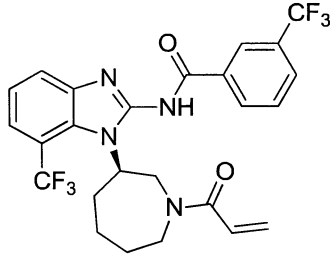
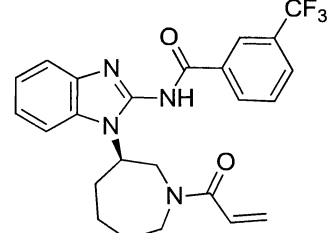
Ví dụ 17

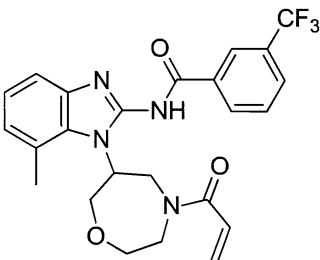
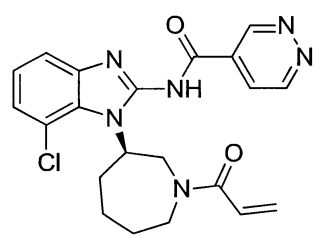
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình tương tự như được mô tả trong các ví dụ 4-16 ở trên, sử dụng nguyên liệu đầu vào thích hợp,

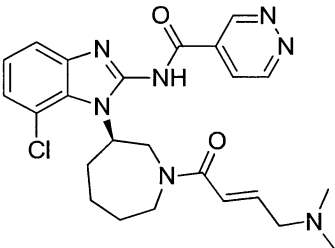
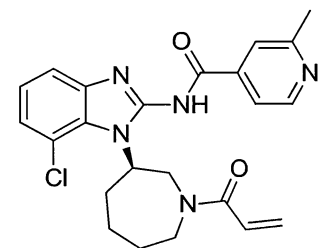
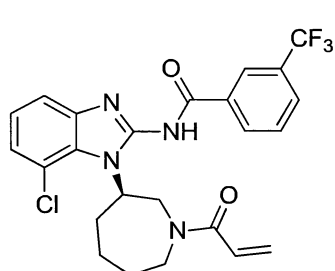
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-1		^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,81 (d, $J = 19,6$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,90-7,51 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 5,76-5,50 (m, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,90-3,63 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 471,19, được quan sát thấy là 471,2.
17-2		^1H -NMR (400MHz, metanol-d_4): δ 8,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 8,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 0,5H), 8,18 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,4H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,6H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 7,11 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 0,4H), 7,10 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 0,6H), 6,84 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 6,70 (dt, $J = 6,8, 15,2$ Hz, 1H), 5,84-5,76 (m, 1H), 4,82 (dd, $J = 13,2, 10,4$ Hz, 0,5H), 4,69 (dd, $J = 13,2, 10,4$ Hz, 0,5H), 4,25-4,04 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 0,8H), 3,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,14 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 2,78 & 2,75 (s & s, 6H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,50-1,93 (m, 4H), 1,58-1,25(m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 512,21, được quan sát thấy là 512,2.
17-3		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,59 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 9,2$ Hz, 3H), 6,97 (t, $J = 20,5$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,02 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -111,22. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là

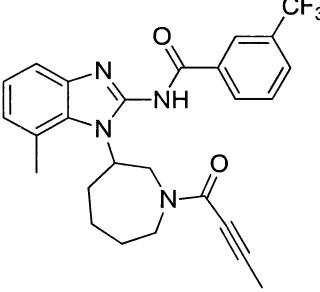
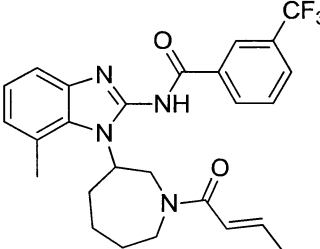
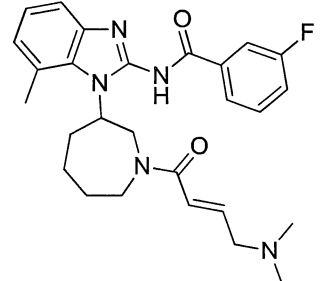
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (¹ H NMR và MS)
17-4		478,25, được quan sát thấy là 478,3. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,38 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,67 (s, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,60 (m, 1H); MS được tính toán cho C₂₆H₃₃N₆O₂ (M+H⁺) là 461,26, được quan sát thấy là 461,2,
17-5		¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,36 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 14,3 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 15,2 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,19 (d, <i>J</i> = 94,0 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,73 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 3H), 2,11 (s, 4H), 1,46 (s, 1H). MS được tính toán cho C₂₄H₃₁N₆O₃ (M+H⁺) là 451,24, được quan sát thấy là 451,1.
17-6		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,45 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,54 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,59 (s, 6H), ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62,41. MS được tính toán cho C₂₇H₃₁F₃N₅O₃ (M+H⁺) là 530,23, được quan sát thấy là 530,2.

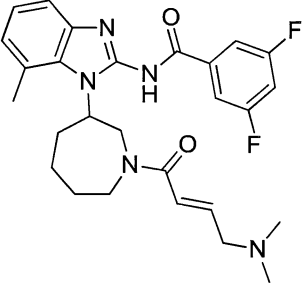
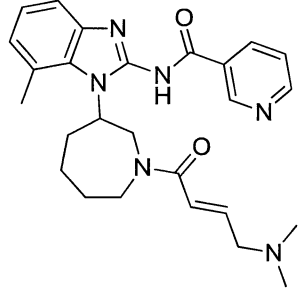
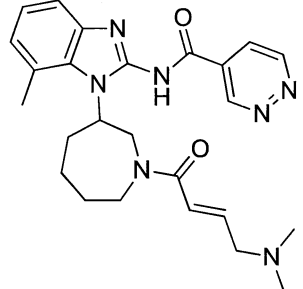
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-7		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,33 (m, 2H), 5,09 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), ^{19}F - NMR (376 MHz, MeOD) δ -63,86. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 530,23, được quan sát thấy là 530,2.
17-8		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,07 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,48 (br s, 2H), 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 6,93-6,78 (m, 1H), 6,18-6,14 (m, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 0,5H), 3,68-3,59 (m, 0,5H), 3,28-3,21 (m, 0,5H), 2,87-2,78 (m, 0,5H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 444,16, được quan sát thấy là 444,2.
17-9		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,11 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,46 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,20-6,14 (m, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,35-4,00 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 444,16, được quan sát thấy là 444,3.

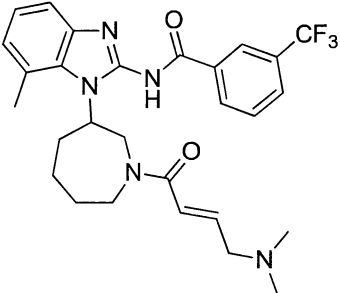
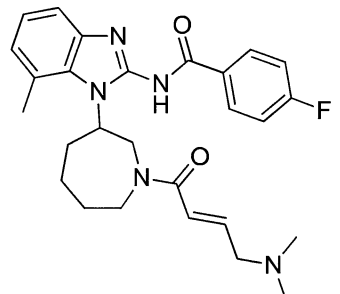
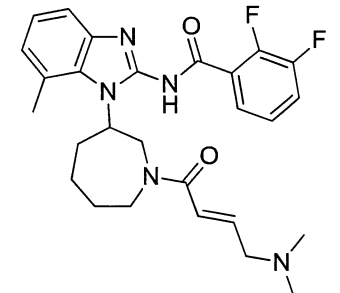
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-10		^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,80 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,15 (dd, J = 2,4 and 14 Hz, 1H), 5,66 (br s, 1H), 5,0 (br s, 1H), 4,25-4,22 (m, 2H), 4,0 (br s, 1H), 3,50 (br s, 1H), 2,7-2,65 (m, 4H), 2,10-1,89 (m, 4H), 1,42-1,39 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 471,19, được quan sát thấy là 471,3.
17-11		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,91 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 4H), 7,13-6,80 (m, 3H), 6,24-6,20 (m, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,38-4,17 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,33-1,95 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 403,21, được quan sát thấy là 403,1.
17-12		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,38 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 2H), 7,95-7,80 (m, 2H), 7,8-7,66 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,84-6,71 (m, 1H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,73-5,54 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,52-4,21 (m, 3H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,32-1,23 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 525,16, được quan sát thấy là 525,1.
17-13		^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,91 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 8,55-8,45 (m, 2H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,76-7,58 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,26-6,17 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,17-4,09 (m, 3H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,88-3,63 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H).

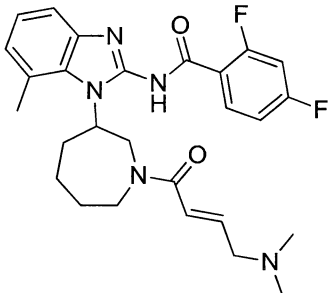
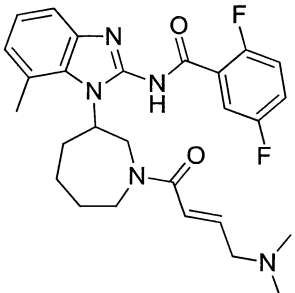
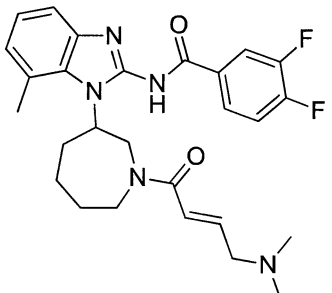
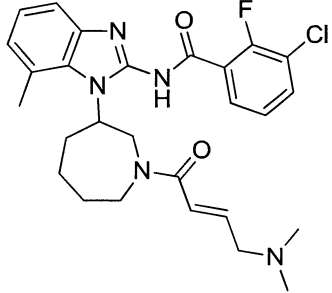
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
		5H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 457,18, được quan sát thấy là 457,2.
17-14		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,53 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 7,8$, 15,8 Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,62 (dd, $J = 10,5$, 16,7 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,79 (dd, $J = 1,7$, 10,5 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,59 (dd, $J = 4,1$, 13,1 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,13 (dt, $J = 5,2$, 11,2 Hz, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62,57; MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 473,17, được quan sát thấy là 473,2.
17-15		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 12,77 - 12,71 (m, 1H), 9,90 (dd, $J = 1,2$, 2,0 Hz, 0,6H), 9,88 (dd, $J = 1,2$, 2,0 Hz, 0,4H), 9,42 (dd, $J = 1,2$, 4,4 Hz, 0,6H), 9,41 (dd, $J = 1,2$, 4,4 Hz, 0,4H), 8,72 (dd, $J = 2,0$, 4,4 Hz, 0,6H), 8,65 (dd, $J = 2,0$, 4,4 Hz, 0,4H), 8,36-8,15 (m, 2H), 7,68 (dd, $J = 4,4$, 8,6 Hz, 0,6H), 7,37 (dd, $J = 4,4$, 8,6 Hz, 0,4H), 6,66 (dd, $J = 10,4$, 16,8 Hz, 0,6H), 6,65 (dd, $J = 10,4$, 16,8 Hz, 0,4H), 6,43 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 0,4H), 6,40 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 0,6H), 5,78 (dd, $J = 2,0$, 10,8 Hz, 0,6H), 5,70 (dd, $J = 2,0$, 10,8 Hz, 0,4H), 5,73-5,62 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,88-3,66 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 0,4H), 3,17-3,07 (m, 0,6H), 2,80-2,63 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 1H), 0,93-0,82 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 425,14, được quan sát thấy là 425,2.

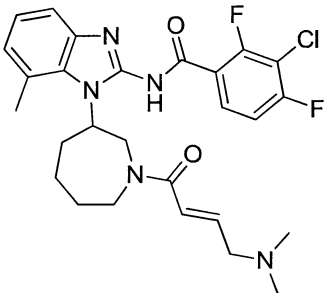
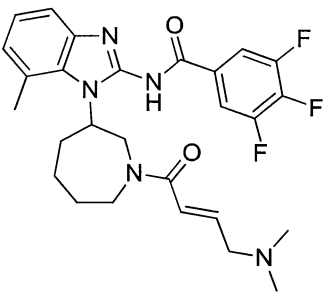
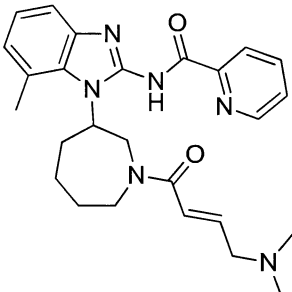
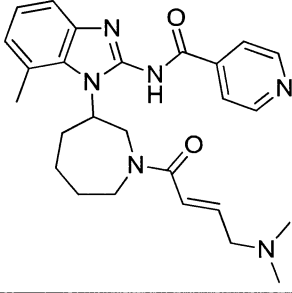
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-16		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 12,67 (br s, 1H), 9,82-9,80 (m, 1H), 9,32-9,30 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,27-7,11 (m, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,49-6,47 (m, 1H), 5,61-5,54 (m, 1H), 4,73-4,33 (m, 2H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,80-3,53 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,20-2,86 (m, 2H), 2,75-2,48 (m, 1H), 2,29 & 2,15 (s & s, 6H), 2,10-1,82 (m, 2H), 1,50-1,12 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 482,20, được quan sát thấy là 482,1.
17-17		^1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8,46 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,79-6,71 (m, 1H), 6,24-6,18 (m, 1H), 5,73-5,55 (m, 2H), 4,80-4,56 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 1H), 4,04-3,80 (m, 1H), 3,67-3,38 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,11-1,84 (m, 3H), 1,52-1,78 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 438,16, được quan sát thấy là 438,1.
17-18		^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,17 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 8,52-8,43 (m, 2H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,21-6,20 (m, 1H), 5,8-5,79 (m, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,5-3,49 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 1H), 2,10-1,9 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 491,14, được quan sát thấy là 491,2.

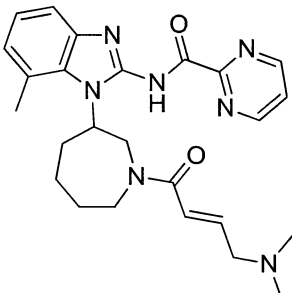
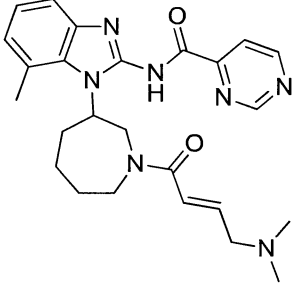
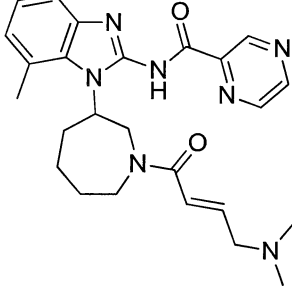
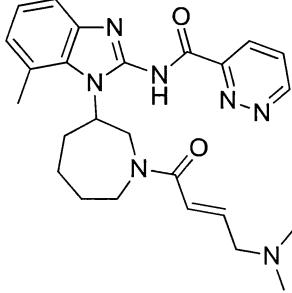
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-19		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,59 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,6$, 14,2 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,45 (m, 2H); ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62,50; MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 483,19, được quan sát thấy là 483,2.
17-20		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,61 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 19,1$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 (tt, $J = 7,8$, 15,2 Hz, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,50 (dd, $J = 3,6$, 13,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 10,7$, 13,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 7,2$, 14,2 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,94 (dd, $J = 1,6$, 6,8 Hz, 3H), 1,43 (ddd, $J = 3,8$, 12,1, 26,1 Hz, 1H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62,55; MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 485,21, được quan sát thấy là 485,2.
17-21		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,59 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,71 (d, $J = 43,6$ Hz, 3H), 2,29 (d, $J = 3,0$ Hz, 6H), 2,11 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -113,83. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 478,25, được quan sát thấy là 478,3.

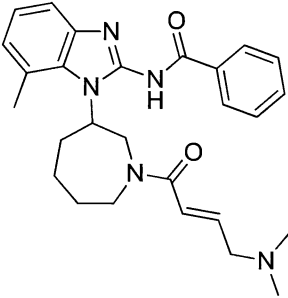
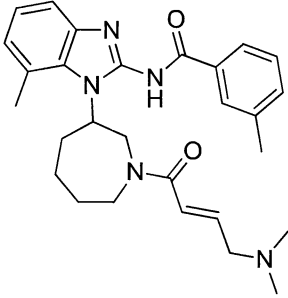
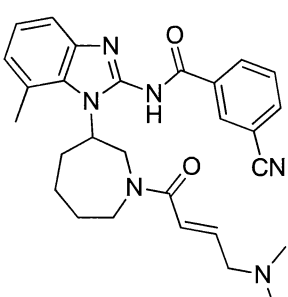
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-22		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,50 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,12 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,41 (m, 2H), ^{19}F - NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -110,32. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 496,24, được quan sát thấy là 496,3.
17-23		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,63 (s, 1H), 9,50 (dd, $J = 0,8, 2,1$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,7, 4,8$ Hz, 1H), 8,49 (dt, $J = 1,9, 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 0,8, 4,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 10,7$, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 10,1$, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,32 (d, $J = 95,4$ Hz, 6H), 2,07 (m, 3H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 461,26, được quan sát thấy là 461,2.
17-24		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,56 (m, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,38 (d, $J = 5,1$, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,0, 5,2$, 1H), 7,19 (d, $J = 11,6$, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,43 (m, 3H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,25, được quan sát thấy là 462,3.

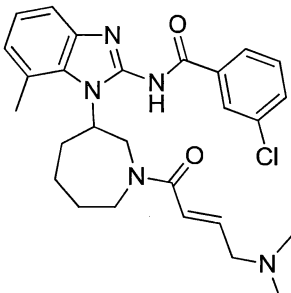
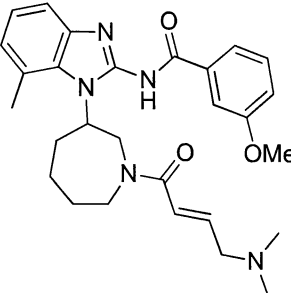
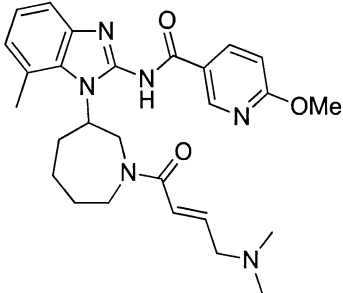
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-25		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (dt, $J = 6,1, 15,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,01 (dt, $J = 7,3, 14,4$ Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -62,82. MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 528,25, được quan sát thấy là 528,2.
17-26		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,65 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,94 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,45 (t, $J = 20,7$ Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,77 (d, $J = 124,3$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 3,9, 60,8$ Hz, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 41,2$ Hz, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,05 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -109,69. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 478,25, được quan sát thấy là 478,3.
17-27		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,70 (m, 1H), 7,84 (t, $J = 7,0$, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70,75, -137,84. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 496,24, được quan sát thấy là 496,3.

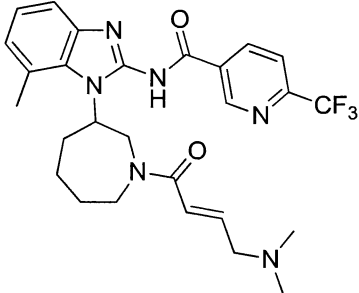
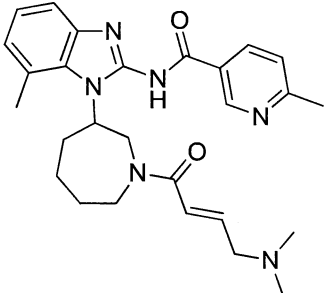
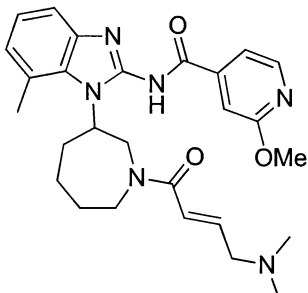
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-28		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 496,24, được quan sát thấy là 496,3.
17-29		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 496,24, được quan sát thấy là 496,3.
17-30		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 496,24, được quan sát thấy là 496,3.
17-31		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), ^{19}F - NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -70,92. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 512,22, được quan sát thấy là 512,3.

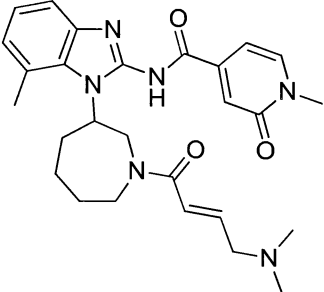
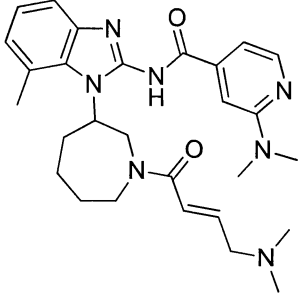
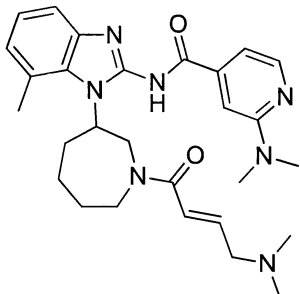
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-32		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,36 (m, 1H), ^{19}F - NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -108,06, -108,77. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 530,21, được quan sát thấy là 530,3.
17-33		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -134,12, -156,13. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 514,24, được quan sát thấy là 514,3.
17-34		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,31 (br, 1H), 9,86 (m, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,47 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,40 (m, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 461,26, được quan sát thấy là 461,3.
17-35		MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 461,26, được quan sát thấy là 461,3.

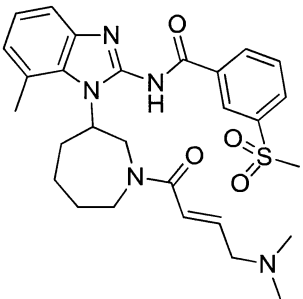
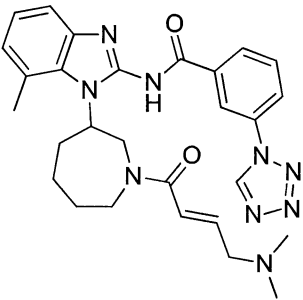
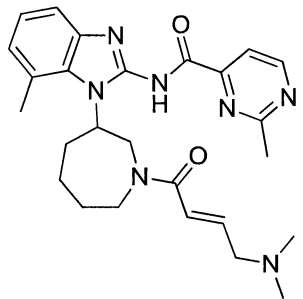
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-36		MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,25, được quan sát thấy là 462,3.
17-37		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,45 (m, 1H), 9,33 (d, $J = 1,3$, 1H), 8,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 1,4$, 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,37 (m, $J = 9,9$ Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,05 (m, 4H), 1,34 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,25, được quan sát thấy là 462,3.
17-38		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,62 (s, 1H), 9,53 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,76 (dd, $J = 1,5$, 2,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, $J = 2,4$, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,42 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,62 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,07 (m, 3H), 1,43 (m, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,25, được quan sát thấy là 462,3.
17-39		^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,46 (m, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 4,9$, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,89 (dt, $J = 6,1$, 15,2 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,41 (dd, $J = 3,1$, 13,0 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,17 (br d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,78 (s,

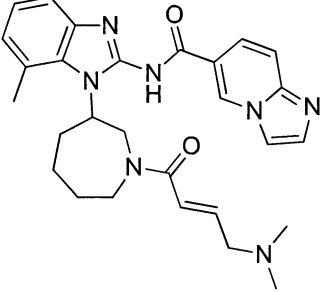
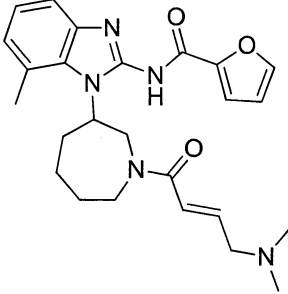
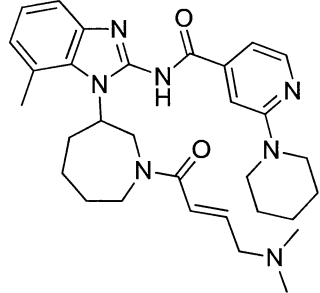
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
		3H), 2,34 (s, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,42 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,25, được quan sát thấy là 462,3.
17-40		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 7,3, 12,3$ Hz, 3H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (m, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 21,8$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 3H), 2,31 (d, $J = 82,4$ Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (s, 1H), 1,37 (d, $J = 6,6$, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 460,26, được quan sát thấy là 460,3.
17-41		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,07 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 7,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,01 (d, $J = 54,2$ Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,33 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,74 (d, $J = 12,5$ Hz, 3H), 2,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,29 (s, $J = 81,3$ Hz, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 474,28, được quan sát thấy là 474,3.
17-42		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (m, 1H), 8,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,23 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,75 (s, $J = 16,7$ Hz, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,11 (d, $J = 13,3$ Hz, 3H), 1,50 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 485,26, được quan sát thấy là 485,3.

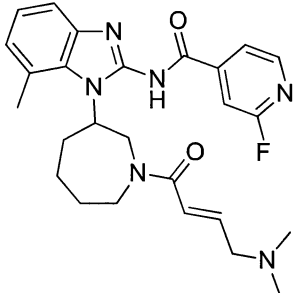
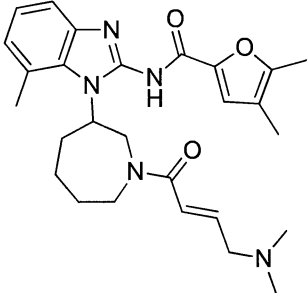
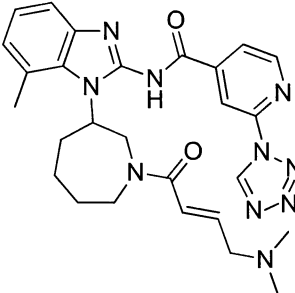
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-43		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 494,22, được quan sát thấy là 494,2.
17-44		^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,69 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,04 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,29 (m, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 490,27, được quan sát thấy là 490,3.
17-45		^1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,32 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 491,27, được quan sát thấy là 491,2.

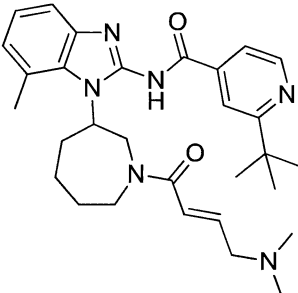
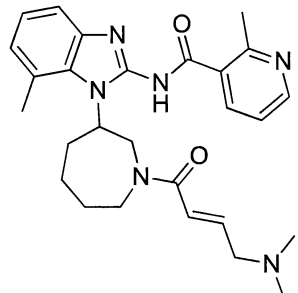
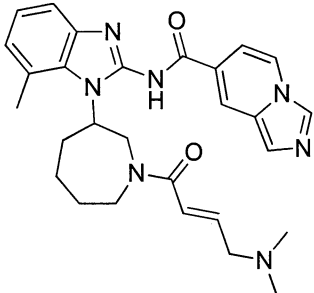
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-46		^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 10,5, 12,9 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,08 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), ^{19}F - NMR (376 MHz, DMSO) δ -66,38. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 529,25, được quan sát thấy là 529,2.
17-47		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 475,27, được quan sát thấy là 475,2.
17-48		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,32 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,50 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 491,27, được quan sát thấy là 491,2.

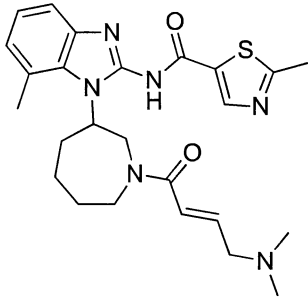
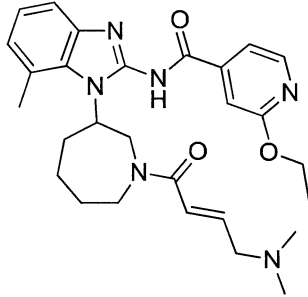
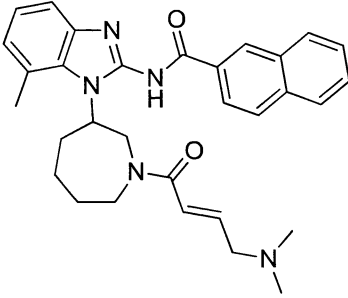
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-49		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,09 (m, 3H), 1,45 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 491,27, được quan sát thấy là 491,2.
17-50		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 61,8$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,11 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,78 (d, $J = 10,7$ Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 3,3, 6,7$ Hz, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 504,30, được quan sát thấy là 504,2.
17-51		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (d, $J = 22,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,06 (d, $J = 61,8$ Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (d, $J = 13,6$ Hz, 3H), 2,26 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,29 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 506,23, được quan sát thấy là 506,1.

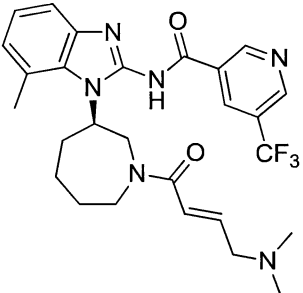
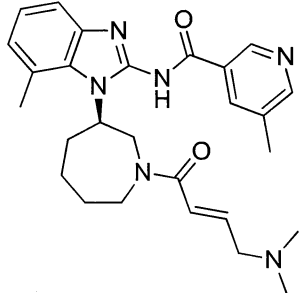
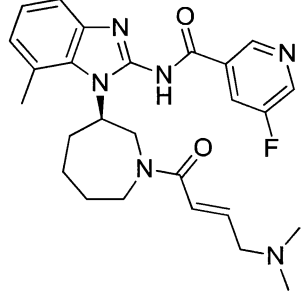
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-52		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,94 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,1$, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,12 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 538,24, được quan sát thấy là 538,2.
17-53		^1H -NMR (400 MHz, DMSO) 10,22 (s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,09 (ddd, $J = 0,9, 2,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,63 (m, 3H), 2,88 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,39 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 528,28, được quan sát thấy là 528,2.
17-54		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,66 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,72 (m, 3H), 3,23 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,12 (m, 3H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 476,27, được quan sát thấy là 476,3.

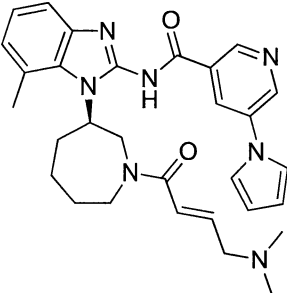
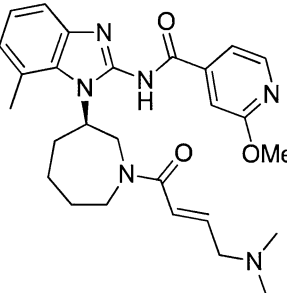
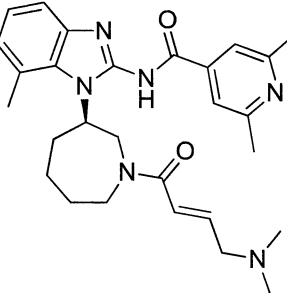
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-55		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,56 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,51 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 500,27, được quan sát thấy là 500,2.
17-56		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 11,7, 24,7$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,11 (m, 4H), 1,44 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 450,24, được quan sát thấy là 450,2.
17-57		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,18 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,05 (m, 3H), 1,71 (br s, 6H), 1,46 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 544,33, được quan sát thấy là 544,2.

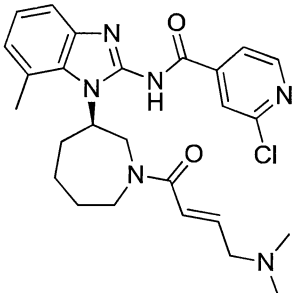
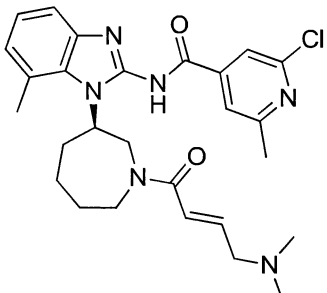
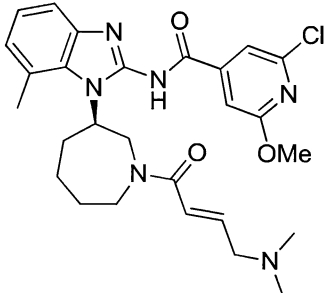
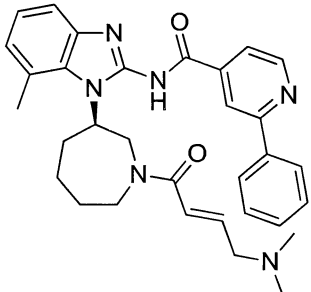
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-58		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,10 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 10,7, 12,9$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,14 (s, 1H), 2,10 (d, $J = 12,8$ Hz, 3H), 1,50 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 479,25, được quan sát thấy là 479,2.
17-59		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,24 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,27 (s, $J = 47,7$ Hz, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,39 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 478,27, được quan sát thấy là 478,2.
17-60		^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,7$, 1H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,00 (br s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,03 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,39 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 529,27, được quan sát thấy là 529,2.

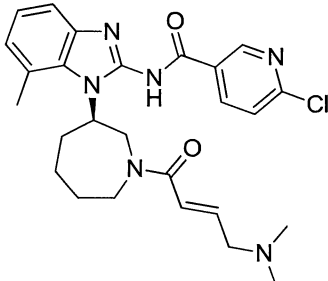
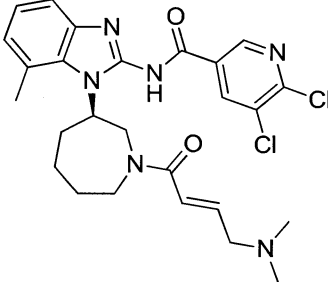
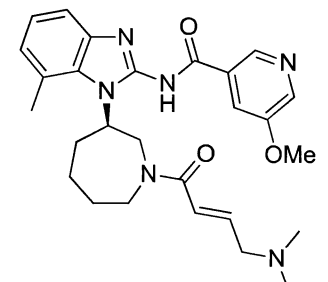
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-61		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,99 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 10,6, 12,9$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,12 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). MS được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 517,32, được quan sát thấy là 517,2.
17-62		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,06 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,29 (dd, $J = 2,9, 12,9$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,19 (dd, $J = 1,4, 6,4$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,04 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 475,27, được quan sát thấy là 475,1.
17-63		MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 500,27, được quan sát thấy là 500,2.

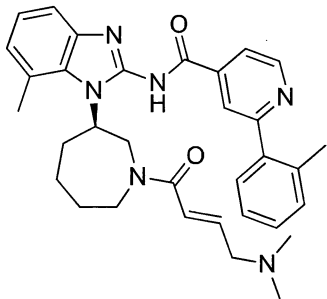
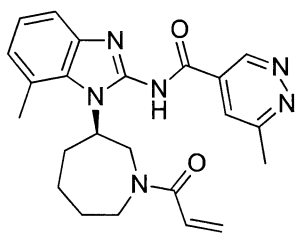
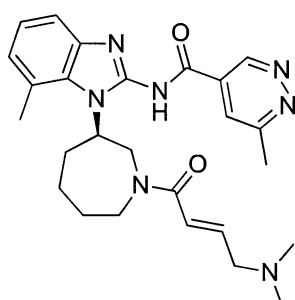
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-64		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,08 (m, 3H), 1,42 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 481,23, được quan sát thấy là 481,1.
17-65		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,31 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,43 (t, $J = 6,9$, 3H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 505,28, được quan sát thấy là 505,1.
17-66		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 2,08 (m, 4H). MS được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 510,28, được quan sát thấy là 510,1.

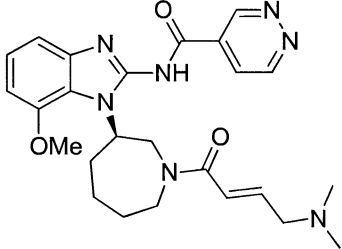
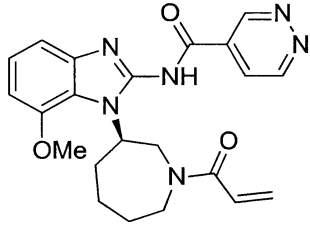
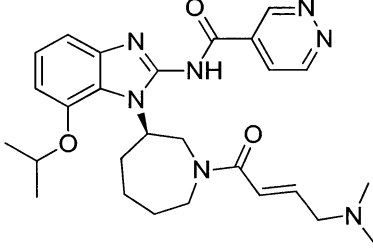
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-67		^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,96 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,06 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,00 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), ^{19}F - NMR (376 MHz, DMSO) δ -60,99. MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 529,25, được quan sát thấy là 529,1.
17-68		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,20 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 50,2$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,26 (dd, $J = 12,0, 58,2$ Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,46 (d, $J = 3,7, 3\text{H}$), 2,32 (s, 6H), 2,11 (m, 4H), 1,46 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 475,27, được quan sát thấy là 475,1.
17-69		MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 479,25, được quan sát thấy là 479,1.

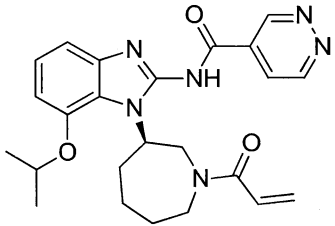
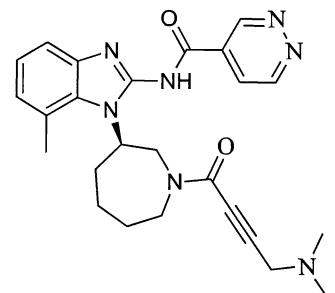
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-70		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,24 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 1,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 5,11 (t, $J = 11,0$, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,04 (m, 4H), 1,47 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 526,29, được quan sát thấy là 526,2.
17-71		^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,08 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,89 (m, 4H), 1,32 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 491,27, được quan sát thấy là 491,1.
17-72		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (s, 2H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,10 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,30 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,31 (s, 6H), 2,10 (m, 4H), 1,47 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 489,29, được quan sát thấy là 489,1.

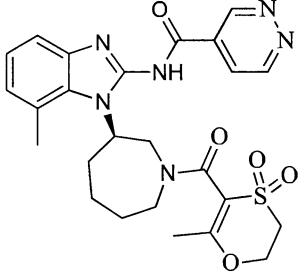
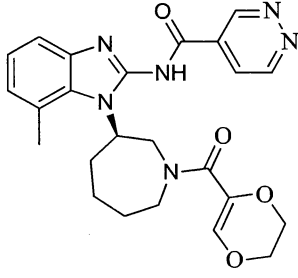
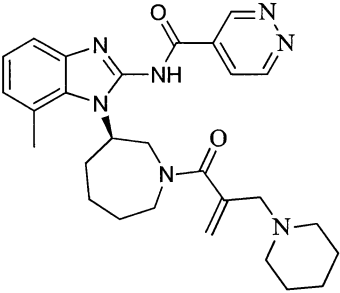
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-73		MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 495,22, được quan sát thấy là 495,1.
17-74		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 509,24, được quan sát thấy là 509,1.
17-75		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,47 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,02 (m, 4H), 1,47 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 525,23, được quan sát thấy là 525,1.
17-76		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,10 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,54 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,03 (m, 4H), 1,46 (s, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 537,29, được quan sát thấy là 537,1.

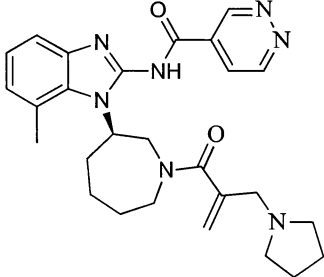
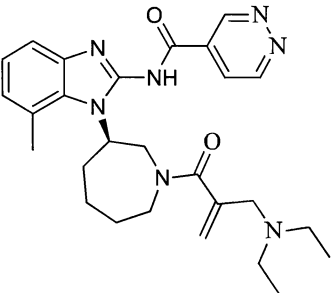
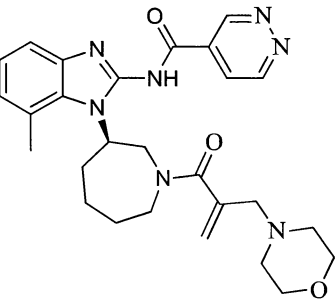
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (¹ H NMR và MS)
17-77		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,18 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 6,4, 14,9 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 14,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 11,8 Hz, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 2,12 (s, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,48 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₆ H ₃₂ ClN ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 495,22, được quan sát thấy là 495,1.
17-78		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,09 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,21 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,49 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ N ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 529,18, được quan sát thấy là 529,0.
17-79		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 15,3 Hz, 1H), 5,10 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,34 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,25 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,75 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,13 (m, 4H), 1,48 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 491,27, được quan sát thấy là 491,1.

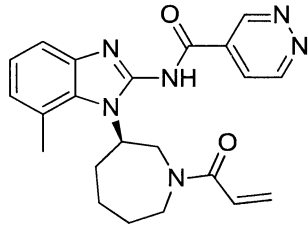
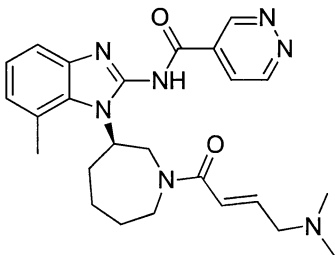
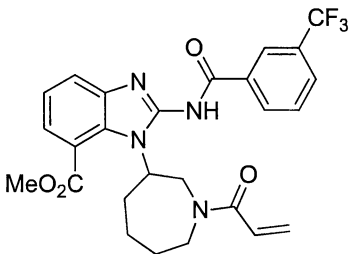
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-80		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,11 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 551,31, được quan sát thấy là 551,1.
17-81		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 12,3, 16,6$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,12 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,13 (m, 4H), 1,52 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 419,21, được quan sát thấy là 419,0.
17-82		^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,12 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 73,1$ Hz, 6H), 2,07 (m, 4H), 1,48 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 476,27, được quan sát thấy là 476,0.

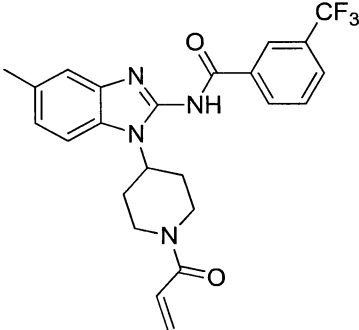
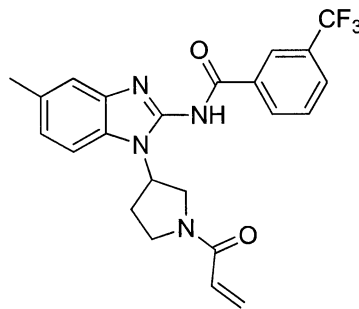
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-83		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6H), 9,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,4H), 9,31 (br d, $J = 5,2$ Hz, 0,6H), 9,27 (br d, $J = 5,2$ Hz, 0,4H), 8,09 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 0,6H), 8,06 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 0,4H), 7,25-7,12 (m, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 1H), 6,42 (dt, $J = 15,2, 4,4, 4,4$ Hz, 1H), 5,53-5,32 (m, 1H), 4,27-3,96 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 3H), 3,75-3,52 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,06 (br, 1,2H), 2,90 (br, 0,8H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,83-1,32 (m, 4H), 1,29-1,13 (m, 1H); MS calc, for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 478,25, được quan sát thấy là 478,2.
17-84		^1H -NMR (400MHz, CD_3CN): δ 12,3 (br s, 1H), 9,80-9,70 (m, 1H), 9,26-9,22 (m, 1H), 8,17-8,06 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,67-5,50 (m, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 5,28-5,26 (m, 1H), 4,17-3,96 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,15-0,98 (m, 1H), 0,85-0,76 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 421,19, được quan sát thấy là 421,2.
17-85		^1H -NMR (400MHz, acetone- d_6): δ 12,64 (br s, 1H), 9,74 (brd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,28 (br d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,26-8,04 (br m, 1H), 8,02-7,83 (br m, 1H), 7,27-7,12 (m, 1H), 6,99-6,86 (m, 1H), 6,81-6,70 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,67-5,48 (m, 1H), 5,04-4,98 (m, 0,4H), 4,84-4,78 (m, 0,6H), 4,74-4,65 (m, 0,4H), 4,43-4,34 (m, 0,6H), 4,24-3,85 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 0,6H), 3,44-3,38 (m, 0,4H), 3,25-2,66 (br m, 8H), 2,28 (s, 1,2H), 2,25 (s, 1,8H), 2,06 (s, 1,2H), 2,02 (s, 1,8H), 1,90-1,95 (m,

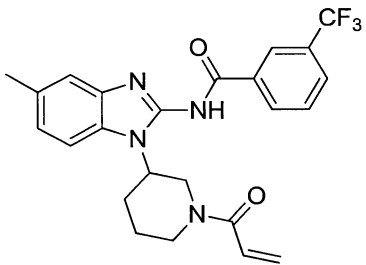
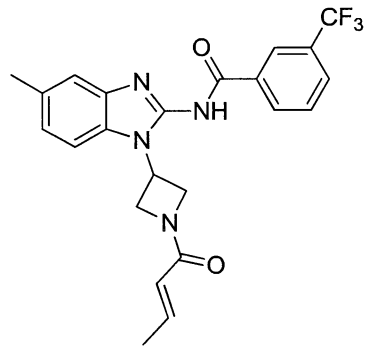
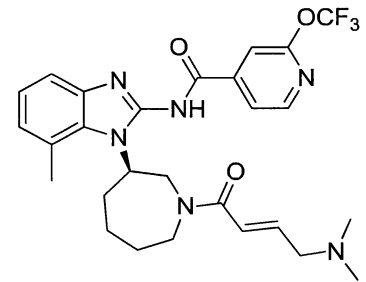
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
		1H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,49-1,48 (m, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 506,28, được quan sát thấy là 506,2.
17-86		^1H -NMR (400MHz, CD_3CN): δ 12,32 (br s, 1H), 9,72-9,70 (m, 1H), 9,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,6H), 9,21 (d, $J = 5,2$ Hz, 0,4H), 8,09 (dd, $J = 1,6, 5,2$ Hz, 0,6H), 8,06 (dd, $J = 1,6, 5,2$ Hz, 0,4H), 7,19-7,01 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,71-6,63 (m, 1H), 6,21-6,11 (m, 1H), 5,66-5,39 (m, 2H), 4,94-4,85 (m, 0,4H), 4,77-4,68 (m, 0,6H), 4,63-4,57 (m, 0,6H), 4,38-4,32 (m, 0,4H), 4,22-3,68 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 0,6H), 3,33-3,28 (m, 0,4H), 2,64-2,38 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 6H), 1,23-1,02 (m, 1H), 0,85-0,62 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 449,22, được quan sát thấy là 449,2.
17-87		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,53 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,42 – 9,23 (m, 1H), 8,07 (dd, $J = 2,1, 5,2$ Hz, 1H), 7,36 – 7,14 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,06 – 4,81 (m, 1H), 4,47 – 4,09 (m, 3H), 3,65 – 3,60 (m, 0,7H), 3,48 (s, 2H), 3,37 – 3,31 (m, 0,3H), 3,17-2,99 (m, 0,7H), 2,82 – 2,74 (m, 0,3H), 2,74 (s, 3H), 2,35 (s, 4,2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 4H), 1,87(s, 1,8H), 1,50 – 1,40 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 460,24, được quan sát thấy là 460,2.

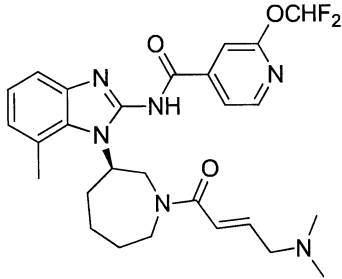
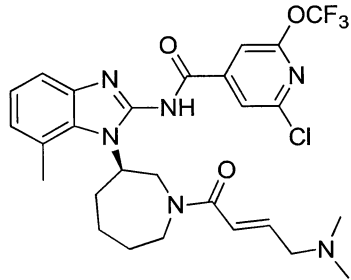
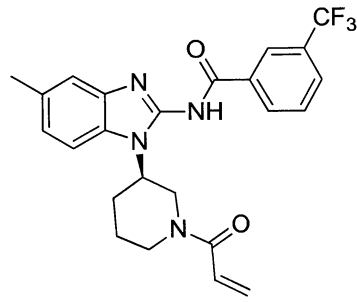
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-88		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 12,44 (br s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,31(dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,08 – 4,94 (m, 1H), 4,75 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,47- 4,33(s, 2H), 4,15-4,02 (m,1H), 3,59 – 3,21 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,29-1,65 (m, 5H), 1,89 (s, 1,5H), 1,64 (s, 1,5H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 525,18, được quan sát thấy là 525,2.
17-89		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 12,62 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,38 (d, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,0, 5,1Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,18-4,95 (m, 1H), 4,78-3,74 (m, 6H), 3,70-3,2 (m, 2H), 2,85 – 2,57 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,28 – 1,99 (m, 4H), 1,58-1,40 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 463,20, được quan sát thấy là 463,2.
17-90		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,56 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,13 – 5,09 (m, 1H), 4,47-4,03 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,60 - 2,90 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 4H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 4H), 1,67-1,45 (m, 6H); MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 502,29, được quan sát thấy là 502,3.

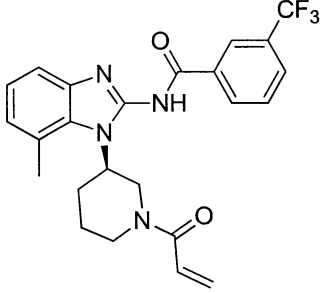
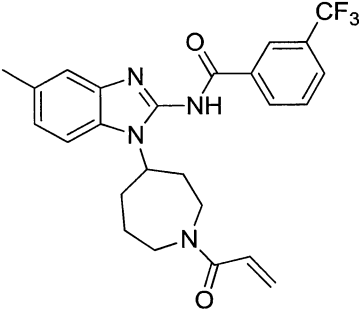
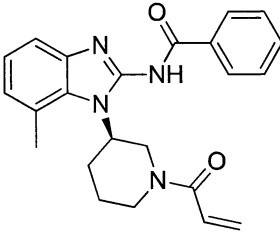
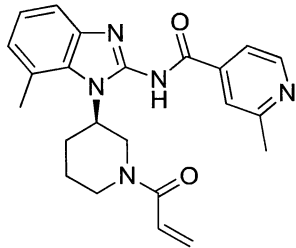
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-91		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,62 (br s, 1H), 9,87 - 9,85 (m, 1H), 9,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,09 (td, $J = 2,1, 5,2$ Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,36 (s, 0,6H), 5,33 (d, $J = 1,1$ Hz, 0,4H), 5,18 (s, 0,4H), 5,10 (s, 0,6H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 1H), 3,61-2,84 (m, 4H), 2,70(s, 1,2H), 2,68 (s, 1,8H), 2,68-2,44 (m, 4H), 2,13 - 1,63 (m, 9H), 1,52-1,39 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 488,27, được quan sát thấy là 488,2.
17-92		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12,52 (br s, 1H), 9,97 - 9,68 (m, 1H), 9,31 (dd, $J = 1,3, 5,2$ Hz, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 7,3, 1\text{H}$), 5,29 (s, 0,6H), 5,24 (s, 0,4H), 5,10 (s, 0,6H), 5,07 (s, 0,4H), 5,12 - 4,97 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 4,07 - 3,76 (m, 1H), 3,53-3,25 (m, 2H), 2,93-2,86(m, 1H), 2,70(s, 3H), 2,69-2,32 (m, 5H), 2,15 - 1,66 (m, 5H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,03 (t, $J = 7,1$ Hz, 1,8H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 4,2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 490,29, được quan sát thấy là 490,3.
17-93		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 12,49 (s, 1H), 9,86 (dd, $J = 1,6, 2,0$ Hz, 1H), 9,31 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,97(dd, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,40 - 4,02 (m, 2H), 3,63 (dd, $J = 4,4, 4,6$ Hz, 4H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 3,45 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,53- 2,39 (m, 4H), 2,14-1,93 (m, 5H), 1,51-1,42 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 504,26, được

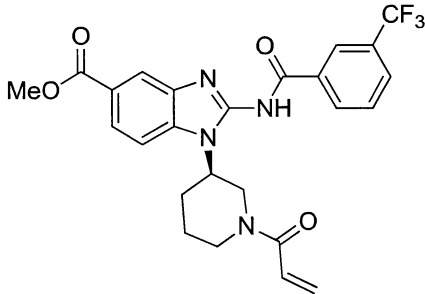
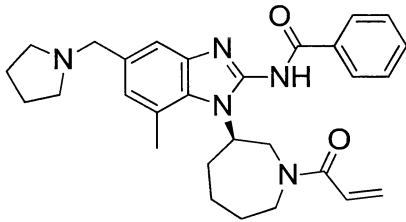
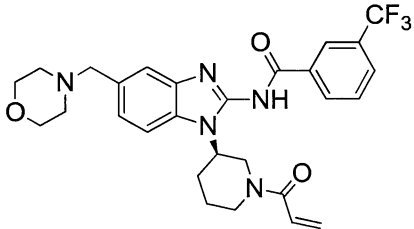
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-94		NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,59 (br, s, 1H), 9,93-9,89 (m, 1H), 9,40-9,38 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 6,51-6,36 (m, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 10,5, 13,6$ Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 405,20, được quan sát thấy là 405,1.
17-95		^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12,57 (br, s, 1H), 9,92-9,88 (m, 1H), 9,38-9,37 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,51-6,43 (m, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,20-2,02 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,25, được quan sát thấy là 462,2.
17-96		^1H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55-8,53 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,7, 19,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,85-6,63 (m, 1H), 6,16 (dd, $J = 2,3, 16,7$ Hz, 1H), 5,69-5,52 (m, 1H), 4,80-4,52 (m, 1,5H), 4,30 (t, $J = 11,7$ Hz, 0,5H), 4,16-3,95 (m, 1,5H), 3,89 (br s, 3,5H), 3,54-3,49 (m, 0,5H), 3,25-3,20 (m, 0,5H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,22-1,93 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,41-1,22 (m, 2H). MS được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 515,18, được quan sát thấy là 515,1.

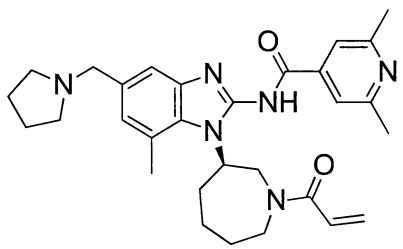
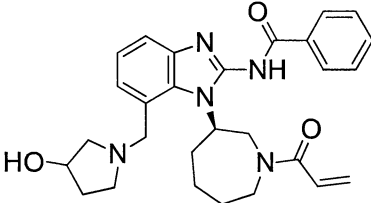
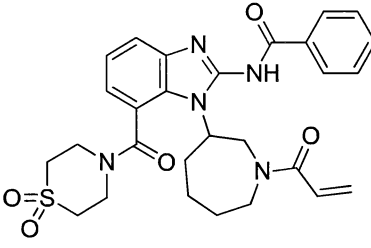
Ví dụ	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-97		^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,79 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 457,19, được quan sát thấy là 457,3.
17-98		^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,83 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78-6,54 (m, 1H), 6,26-6,17 (m, 1H), 5,78-5,60 (m, 2H), 4,27-4,22 (m, 0,5H), 4,13-4,00 (m, 1,5H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 0,5H), 3,58-3,51 (m, 0,5H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 443,16, được quan sát thấy là 442,8.
17-99		^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,86 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 10,2, 16,6$ Hz, 1H), 6,24 (dd, $J = 1,9, 17,1$ Hz, 1H), 5,86-5,74 (m, 2H), 5,03-5,0 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,46 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 429,15, được quan sát thấy là 429,0.

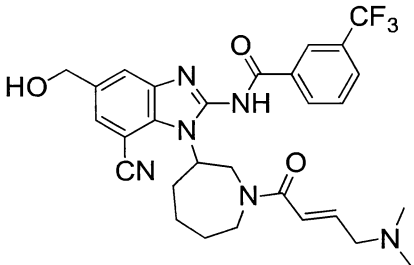
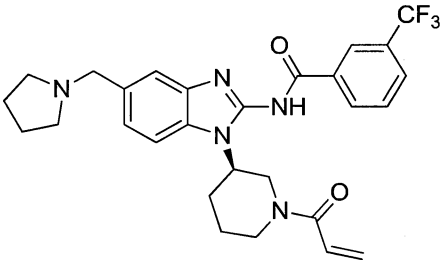
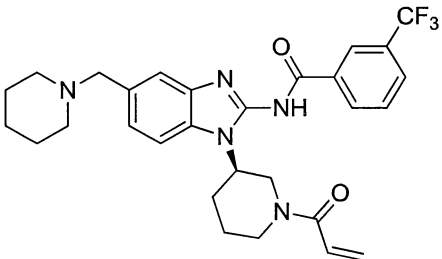
Ví dụ,	Cấu trúc hợp chất	Dữ liệu vật lý (^1H NMR và MS)
17-100		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,83 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,78-5,59 (m, 1H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 0,5H), 3,27-3,21 (m, 0,5H), 2,85-2,66 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,64-1,5 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 457,18, được quan sát thấy là 457,3.
17-101		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,86 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 443,16, được quan sát thấy là 443,0.
17-102		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 10,7, 12,8$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 2,5, 12,7$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,57 (dt, $J = 5,5, 13,8$ Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,36 (m, 1H). MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 545,24, được quan sát thấy là 545,2.

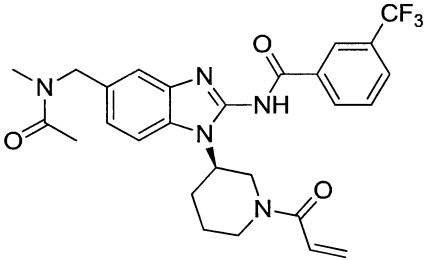
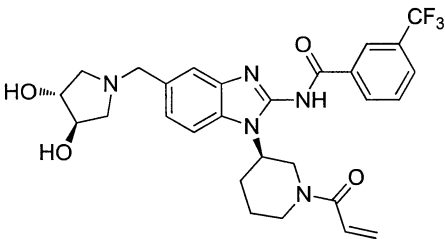
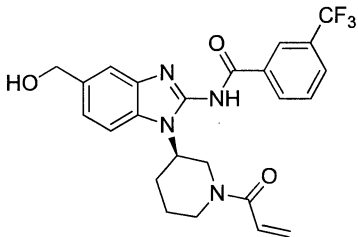
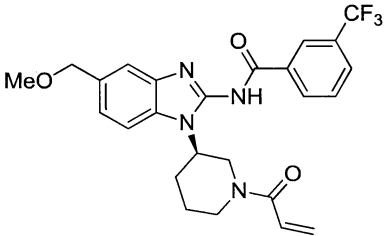
17-103		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 12,61 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 1,3, 5,2 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 73,3 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 15,1 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,30 (br s, 2H), 2,88 (q, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ -88,83. MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 527,25, được quan sát thấy là 527,2.
17-104		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,05 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,2, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,64 (t, <i>J</i> = 13,2, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 3,1, 12,9, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,68 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₁ ClF ₃ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 579,20, được quan sát thấy là 579,2.
17-105		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,84 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 4,79- 4,56 (m, 2H), 4,27-4,03 (m, 2H), 3,67 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₄ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₂ (M+H ⁺) là 457,18, được quan sát thấy là 456,8.
17-106		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,97 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,04-

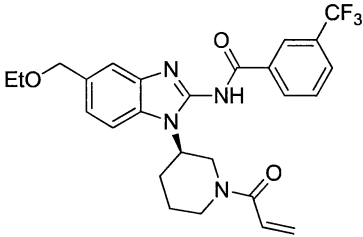
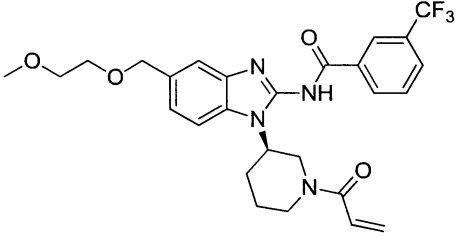
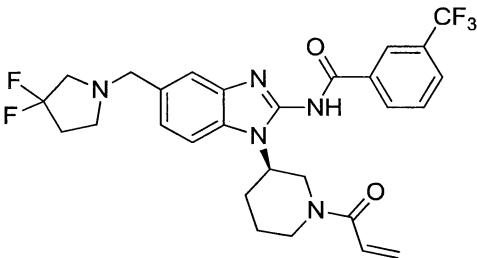
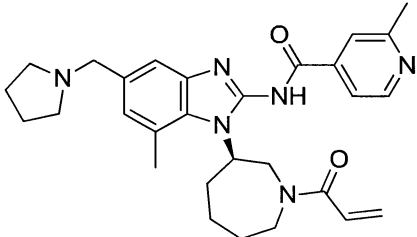
		7,02 (m, 2H), 6,17-6,10 (m, 1H), 5,79-5,70 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 3H), 4,31-4,0 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,59-1,6 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{24}H_{24}F_3N_4O_2$ ($M+H^+$) là 457,18, được quan sát thấy là 457,20.
17-107		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,74 (s, 1H), 8,45-8,37 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,92-6,81 (m, 1H), 6,29-6,24 (m, 1H), 5,78-5,67 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 3,92-3,43 (m, 4H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,10-1,78 (m, 4H), 1,25-1,21 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{25}H_{26}F_3N_4O_2$ ($M+H^+$) là 471,19, được quan sát thấy là 471,0.
17-108		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,94 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,45-7,43 (m, 4H), 7,13-6,91 (m, 3H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,75-5,65 (m, 1H), 4,71-4,45 (m, 3H), 4,24-4,07 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 4H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 2H); MS được tính toán cho $C_{23}H_{25}N_4O_2$ ($M+H^+$) là 389,19, được quan sát thấy là 389,2.
17-109		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 9,6$, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,60 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{23}H_{26}N_5O_2$ ($M+H^+$) là 404,20, được quan sát thấy là 404,2.

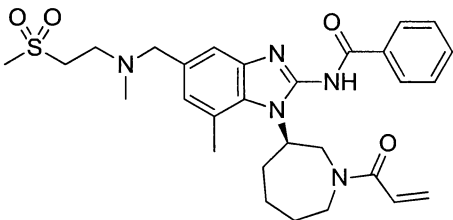
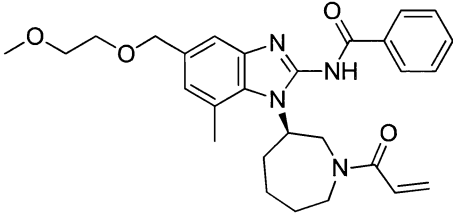
17-110		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 3H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,96-6,79 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,77-5,61 (m, 1H), 4,85-7,2 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 0,5H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 0,5H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H ⁺) là 501,17, được quan sát thấy là 501,2.
17-111		¹ H-NMR (400MHz, acetonitrile-d ₃): δ 12,53 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,25 (s, 0,3H), 7,24 (s, 0,7H), 6,90 (s, 1H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 2,0, 16,8 Hz, 0,3H), 6,13 (dd, <i>J</i> = 2,0, 16,8 Hz, 0,7H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 2,0, 10,4 Hz, 0,3H), 5,52 (dd, <i>J</i> = 2,0, 10,4 Hz, 0,3H), 4,91 – 4,68 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,54-3,28 (m, 1H), 2,86-2,63 (m, 2H), 2,61 & 2,55 (s & s, 3H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 5H), 1,68-1,64 (m, 4H), 1,39-1,27 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₆ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) là 486,28, được quan sát thấy là 486,20.
17-112		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,87(s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 4,80-4,57 (m, 2H), 4,28-4,08 (m, 2H), 3,59-3,53 (m, 6H), 2,84-2,62 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 3H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₃ (M+H ⁺) là 542,23, được quan sát thấy là 542,2.

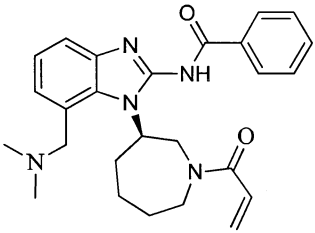
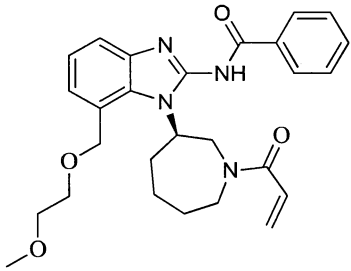
17-113		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,50 – 6,43 (m, 0,3H), 6,36 (m, 0,7H), 5,74 (m, 1H), 5,08 – 4,97 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 4,10 – 3,86 (m, 2H), 3,69 – 3,55 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,15-1,91 (br, 5H), 1,48-1,30 (m, 8H); MS được tính toán cho C ₃₀ H ₃₉ N ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 515,31, được quan sát thấy là 515,3.
17-114		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 12,85 (br s, 1H), 8,31-8,28(m, 2H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,28-7,07(m, 3H), 6,71-6,61(m, 1H), 6,46-6,28(m, 1H), 5,82-5,61(m, 1H), 5,32(s,1H), 5,43-5,12 (br m, 2H), 5,01-4,86 (m, 1H), 4,75-4,30 (m, 4H), 4,09-3,95(m, 1H), 3,90-3,51(m, 2H), 3,09-2,50 (m, 2H), 2,52-2,35(m, 1H), 2,2-1,99(m, 6H), 1,52-1,35(m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₄ N ₅ O ₃ (M+H ⁺) là 488,26, được quan sát thấy là 488,2.
17-115		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ NMR (400 MHz,) δ 8,36 – 8,21 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,67-6,55 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 2,6, 9,5, 1H), 4,68 – 4,36 (m, 4H), 4,28 (d, J = 11,7, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,46- 3,40 (m 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,29 – 2,01 (m, 5H), 1,37 – 1,26 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₂ N ₅ O ₅ S (M+H ⁺) là 550,20, được quan sát thấy là 550,2.

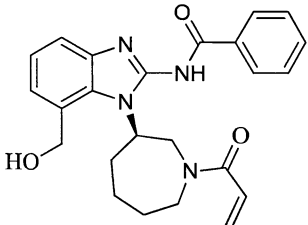
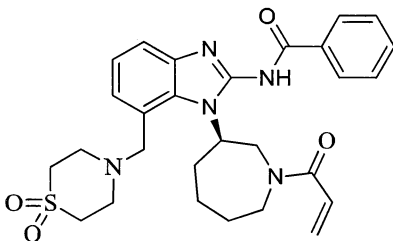
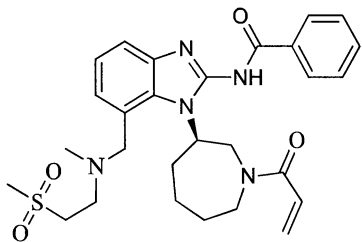
17-116		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,56 (br s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,68-7,65 (s, 0,3H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,43 (s, 0,7H), 7,05-6,92 (m, 1H), 6,58-6,47 (m, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,83-4,74 (m, 2H), 4,65-4,48 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 0,4H), 3,93-3,82 (m, 0,6H), 3,75-3,67 (m, 0,8H), 3,55-3,49 (m, 0,2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,02-2,55 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 2H); ¹⁹ F-NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -62,57. MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₂ F ₃ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 569,24, được quan sát thấy là 569,3.
17-117		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13,10 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 6,96-6,78 (m, 1H), 6,19-6,15 (m, 1H), 5,76-5,60 (m, 1H), 4,83-4,60 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,30-4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,29 (br s, 2H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 6H), 1,65-1,62 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) là 526,24, được quan sát thấy là 526,1.
17-118		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,86 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,90-7,72 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,15 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 4,73-4,57 (m, 2H), 4,25-4,08 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,17-1,94 (m, 3H), 1,64-1,23 (m, 7H); MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₃ F ₃ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) là 540,25, được quan sát thấy là 540,3.

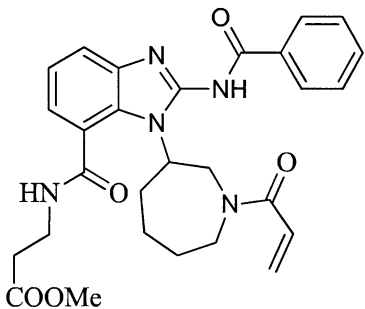
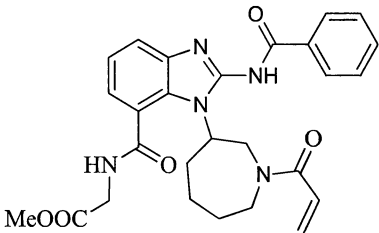
17-119		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75-7,47 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 4,76-4,56 (m, 4H), 4,32-4,08 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,59 (s, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 528,21, được quan sát thấy là 528,3.
17-120		MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 558,22, được quan sát thấy là 558,2.
17-121		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,30 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99-6,79 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,84-5,60 (m, 1H), 5,32-5,24 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,60-5,6 (m, 2H), 4,31-4,03 (m, 2H), 3,75-3,56 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 473,17, được quan sát thấy là 473,2.
17-122		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,85 (s, 1H), 8,47 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95-6,80 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 4,75 (br, s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,09-3,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 487,19, được quan sát thấy là 487,3.

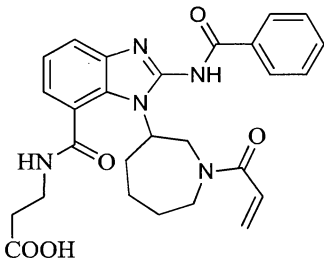
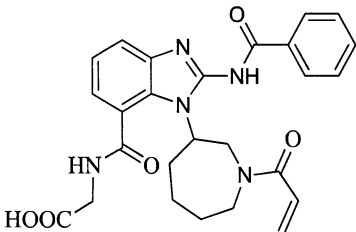
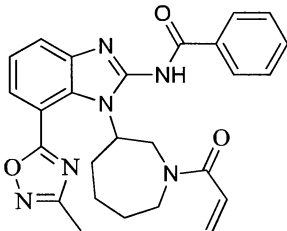
17-123		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,91 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,93-6,83 (m, 1H), 6,20-6,16 (m, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H), 4,61-4,52 (m, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,09-3,62 (m, 1H), 3,50 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 3H); MS được tính toán cho C ₂₆ H ₂₈ F ₃ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) là 501,20, được quan sát thấy là 501,2.
17-124		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,97 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,98-6,78 (m, 1H), 6,18-6,14 (m, 1H), 5,72-5,58 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,10-3,60 (m, 1H), 4,09-3,62 (m, 1H), 3,55-2,48 (m, 4H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 3H); MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₀ F ₃ N ₄ O ₄ (M+H ⁺) là 531,21, được quan sát thấy là 531,1.
17-125		MS được tính toán cho C ₂₈ H ₂₉ F ₅ N ₅ O ₂ (M+H ⁺) là 562,22, được quan sát thấy là 562,3.
17-126		¹ H-NMR (400 MHz, acetonitrile-d ₃): δ 12,33 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 0,6H), 7,86 (s, 0,4H), 7,84 (s, 0,6H), 7,77 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 0,6H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (dd, <i>J</i> = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 2,0, 16,8 Hz, 0,4H), 6,13 (dd, <i>J</i> = 2,0, 16,8 Hz, 0,6H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 2,4, 10,4 Hz, 0,6 H), 5,53 (dd, <i>J</i> = 2,4, 10,4 Hz, 0,4 H), 4,92 – 4,71 (m, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 0,4H), 4,29 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 0,6H), 4,19 (dd, <i>J</i> = 3,2, 13,2 Hz, 0,6H), 4,02 (dd, <i>J</i>

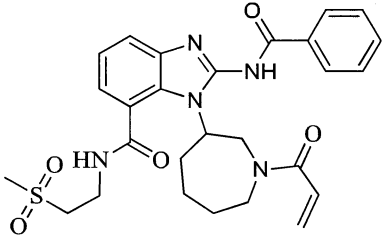
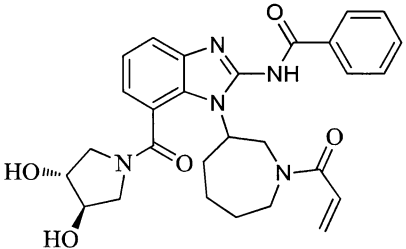
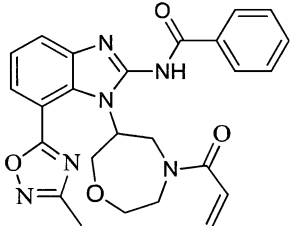
		= 3,2, 13,2 Hz, 0,4H), 4,00-3,93 (m, 0,4H), 3,86-3,79 (m, 0,6H), 3,55 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 0,6H), 3,33-3,28 (m, 0,4H), 2,84-2,74 (m, 1,2H), 2,70-2,60 (m, 0,8H), 2,63 (s, 2,1H), 2,56 (s, 0,9H), 2,51 (s, 2,1H), & 2,50 (s, 0,9H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 5H), 1,68-1,64(m, 4H), 1,39-1,28 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{29}H_{37}N_6O_2$ ($M+H^+$) là 501,29, được quan sát thấy là 501,3.
17-127		1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,61(s, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,05 (s, 0,3H), 6,99 (s, 0,7H), 6,86 (s, 0,3H), 6,84 (s, 0,7H), 6,58 (dd, J = 10,0, 17,2 Hz, 0,3H), 6,56 (dd, J = 10,4, 16,8 Hz, 0,7H), 6,39 (dd, J = 2,1, 6,4Hz, 0,3H), 6,29 (dd, J = 2,0, 16,8Hz, 0,7H), 5,67(dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 0,7H), 5,64(dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 0,3H), 4,99-4,91 (m, 0,7H), 4,74-4,65 (m, 0,3H), 4,40-4,33 (m, 1,6H), 4,15-4,08 (m, 0,4H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 0,7H), 3,50 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 0,3H), 3,11 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96(s, 3H), 2,90 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,67 (s, 2,1H), 2,55(s, 0,9H), 2,18 (s, 0,9H), 2,15 (s, 2,1H), 2,06-1,94 (m, 4H), 1,43-1,28 (m, 0,7H), 1,21-1,08 (m, 0,3H); MS được tính toán cho $C_{29}H_{38}N_5O_4S$ ($M+H^+$) là 552,26, được quan sát thấy là 552,2.
17-128		1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,71 (s, 1H), 8,32-8,27 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,21(s, 0,3H), 7,17 (s, 0,7H), 6,65 (dd, J = 10,8, 16,8Hz, 0,7H), 6,64 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 0,3H), 6,48 (dd, J = 16,8, 2,0Hz, 0,3H), 6,38 (dd, J = 16,8, 2,0Hz, 0,7H), 5,76 (dd, J = 10,8, 2,0Hz, 0,7H), 5,72 (dd, J = 10,8, 2Hz, 0,3H), 5,10-4,98 (m, 0,7H), 4,82-4,74 (m, 0,3H), 4,602 (s, 2H), 4,51-4,33 (m, 1,8H), 4,27-4,17 (m, 0,2H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,43(s,

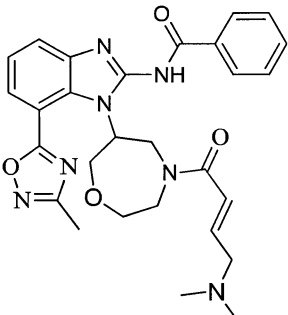
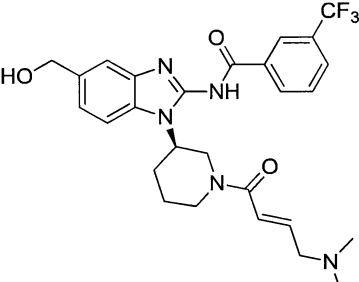
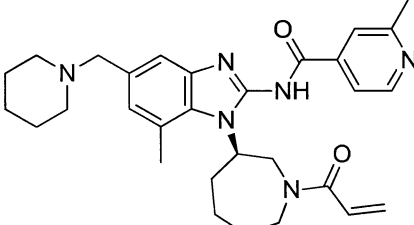
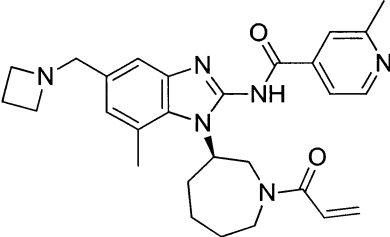
		0,6H), 3,42(s, 2,4H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,77 (s, 2,1H), 2,65 (s, 0,9H), 2,26-1,96 (m, 5H), 1,53-1,37 (m, 0,7H), 0,94-0,88 (m, 0,3H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{35}N_4O_4$ ($M+H^+$) là 491,26, được quan sát thấy là 491,2.
17-129		1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8,28-8,25(m, 2H), 7,68(dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 0,3H), 6,89 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 0,7H), 6,44 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 0,3H), 6,43 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 0,7H), 5,91 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 0,3H), 5,89 (dd, J = 1,6 Hz, 10,4 Hz, 0,7H), 5,13 (d, J = 14,4 Hz, 0,3H), 5,06 (d, J = 14,4 Hz, 0,7H), 4,82 (d, J = 14,4 Hz, 0,3H), 4,71 (d, J = 14,4 Hz, 0,7H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,06 (s, 1,2H), 3,03(s, 4,8H), 2,28-2,08 (m, 5H), 1,60-1,45 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{26}H_{32}N_5O_2$ ($M+H^+$) là 446,25, được quan sát thấy là 446,2.
17-130		1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8,25-8,22 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,69 (dd, J = 10,4, 16,Hz, 0,4H), 6,66 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 0,6H), 6,40 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 0,4 H), 6,37 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 0,6H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 0,6H), 5,66 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 0,4H), 5,42 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,58 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,46(d, J =7,2Hz, 1H), 4,03-3,86 (m, 1H), 3,80-3,67(m, 1H), 3,66-3,54 (m, 4H), 3,35(s, 2,1H), 3,34(s, 0,9H), 2,98-2,87(m, 1H), 2,20-1,98 (m, 5H), 1,62-1,44 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{27}H_{33}N_4O_4$ ($M+H^+$) là 477,24, được quan sát thấy là 477,2.

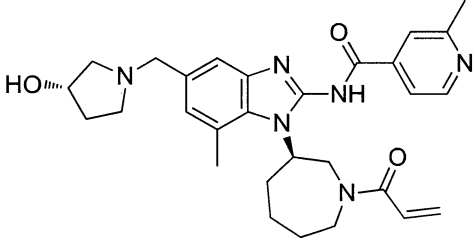
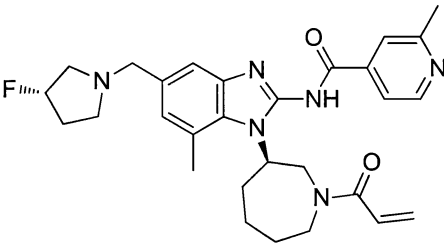
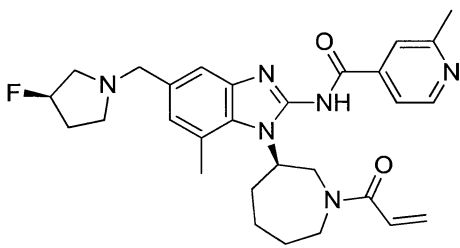
17-131		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,34-8,29 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 10,4, 16,8 Hz, 0,3H), 6,85 (dd, J = 10,4, 16,8 Hz, 0,7H), 6,31 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 0,7H), 6,26 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 0,3H), 5,75 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 0,7H), 5,56 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 0,3H), 5,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,99-4,18 (br s, 1H), 4,92 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 13,2, 10,8 Hz, 0,7H), 4,50 (dd, J = 13,2, 10,8 Hz, 0,3H), 4,37(dd, J = 12,8, 3,2 Hz, 0,7H), 4,20 (dd, J = 14, 4,0 Hz, 0,3H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 0,7H), 3,59-3,55 (m, 0,3H), 3,10-2,87 (m, 1H), 2,22-1,90 (m, 5H), 1,63-1,30 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₄ H ₂₇ N ₄ O ₃ (M+H ⁺) là 419,20, được quan sát thấy là 419,2.
17-132		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,17-8,12 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,75 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,0 Hz, 0,25H), 6,22 (d, J = 16,0 Hz, 0,75H), 5,72(d, J = 10,4 Hz, 0,75H), 5,62 (d, J = 10,4 Hz, 0,25H), 5,26-4,98 (m, 1H), 4,53-4,30 (m, 3H), 4,22-3,94 (m, 1H), 3,78-3,46 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 8H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,33-1,00 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₂₈ H ₃₄ N ₅ O ₄ S (M+H ⁺) là 536,23, được quan sát thấy là 536,2.
17-133		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 12,82 (br s, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 0,7H), 6,62 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 0,3H), 6,39 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 0,3H), 6,35 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 0,7H), 5,76 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 0,7H), 5,63(dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 0,3H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,64(d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 2H), 4,07-3,84 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,43 (d, J =

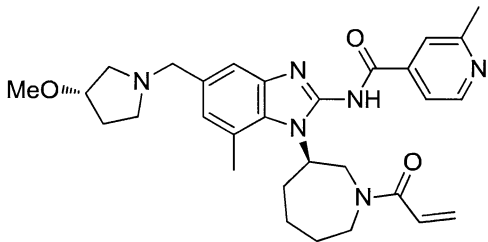
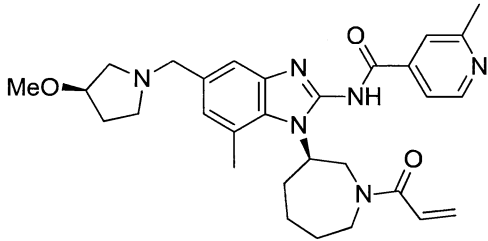
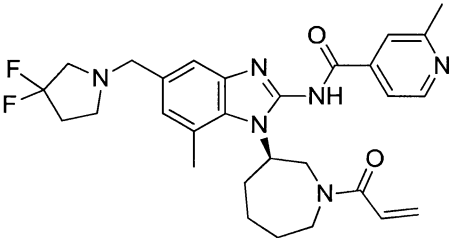
		13,2 Hz, 1H), 3,23-2,91 (m, 4H), 2,94 (s, 0,9H), 2,82 (s, 2,1H), 2,28 (s, 2,1H), 2,24 (s, 0,9H), 2,22-1,97 (m, 4H), 1,55-1,09 (m, 2H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{36}N_5O_4S$ ($M+H^+$) là 538,24, được quan sát thấy là 538,2.
17-134		1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,99 – 12,85 (br s, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 0,3H), 6,63 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 0,7H), 6,41 (dd, J = 2,0, 16,4 Hz, 0,3H), 6,33 (dd, J = 2,0, 16,4 Hz, 0,7H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 0,7H), 5,64 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 0,3H), 5,16 – 4,55 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,17 – 4,14 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,86-3,60 (m, 3H), 3,75 (s, 0,9H), 3,74 (s, 2,1H), 2,77 (t, J = 6,4, 6,4 Hz, 1,4H), 2,71 (t, J = 6,4, 6,4 Hz, 0,6H), 2,30 – 1,88 (m, 5H), 1,46 – 1,36 (m, 1H). MS được tính toán cho $C_{28}H_{32}N_5O_5$ ($M+H^+$) là 518,24, được quan sát thấy là 518,2.
17-135		1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,89 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 0,3H), 6,61 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 0,7H), 6,36 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 0,3H), 6,25 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 0,7H), 5,71 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 0,7H), 5,59 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 0,3H), 4,87-4,65 (m, 1H), 4,41 – 3,89 (m, 4H), 3,82 (s, 0,9H), 3,79 (s, 2,1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,22 – 1,95 (m, 5H), 1,60 – 1,45 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{27}H_{30}N_5O_5$ ($M+H^+$) là 504,22, được quan sát thấy là 504,2.

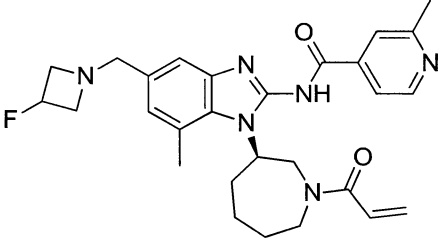
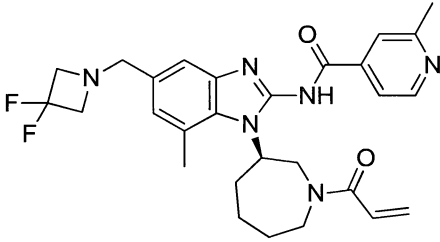
17-136		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8,23-8,20 (m, 2H), 7,54-7,36 (m, 4H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, <i>J</i> = 15,2 Hz, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 1H), 4,23 – 4,20 (m, 1H), 3,95-3,78(m, 2H), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,75 – 2,59 (m, 2H), 2,35-1,80 (m, 4H), 1,68 – 1,40 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₅ (M+H ⁺) là 504,22, được quan sát thấy là 504,2.
17-137		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8,16-8,14(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 8,05 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,44-7,31(m, 4H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,86 (brs, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 10,8, 16,4 Hz, 0,3H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 10,8, 16,4 Hz, 0,7H), 6,28-6,19 (m, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 0,7H), 5,58 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 0,3H), 4,77-4,54 (m, 1H), 4,45-4,19 (m, 2H), 4,09-3,92 (m, 2H), 3,89-3,64 (m, 1H), 3,60-3,36 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 1H), 2,17-1,67 (m, 3H), 1,62-1,23 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₅ (M+H ⁺) là 490,20, được quan sát thấy là 490,1.
17-138		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 – 8,22 (m, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 10,4, 16,8 Hz, 0,6H), 6,46 (dd, <i>J</i> = 10,4, 16,8 Hz, 0,4H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 1,6, 16,8 Hz, 0,6H), 6,23 (dd, <i>J</i> = 1,6, 16,8 Hz, 0,4H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,6 Hz, 0,4H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,6 Hz, 0,6H), 5,10-4,83 (m, 1H), 4,41-4,14 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 2,92-2,71 (m, 1H), 2,54-2,42 (m, 1H), 2,47 (s, 1,9H), 2,46 (s, 1,1H), 2,19-1,85(m, 4H), 1,40-1,21(m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₆ H ₂₇ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 471,21, được quan sát thấy là 471,2.

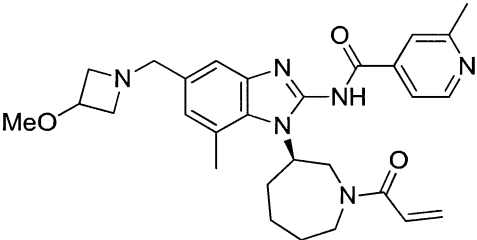
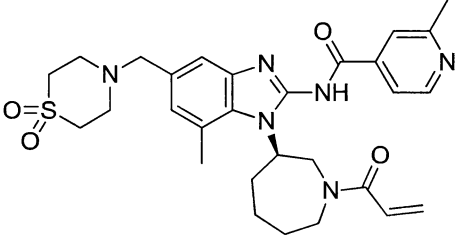
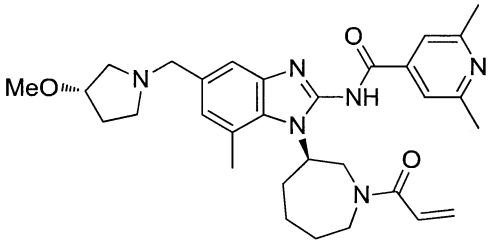
17-139		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 – 8,22 (m, 2H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 5H), 6,83 (dd, $J = 10,4, 16,8$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 2,0, 16,8$ Hz, 0,6H), 6,30 (dd, $J = 2,0, 16,8$ Hz, 0,4H), 5,79 (dd, $J = 10,4, 2,0$ Hz, 0,6H), 5,68 (dd, $J = 10,4\text{Hz}, 0,4\text{H}$), 4,70 – 4,50 (m, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 3H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,56–3,43(m, 2H), 3,09(s, 3H), 2,91–2,79 (m, 1H), 2,24 – 1,88 (m, 4H), 1,50–1,41 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 538,20, được quan sát thấy là 538,1.
17-140		^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,31–8,28 (m, 2H), 7,54–7,47 (m, 3H), 7,38–7,35 (m, 1H), 7,27–7,20 (m, 2H), 6,59 (dd, $J = 10,8,17,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,8$ Hz, 0,3H), 6,28 (d, $J = 16,8$ Hz, 0,7H), 5,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 0,3H), 5,78 (d, $J = 10,8\text{Hz}, 0,7\text{H}$), 4,77–4,68 (m, 1H), 4,61–4,45 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,34–4,25 (m, 1H), 4,19–4,10 (m, 2H), 4,07–3,98 (m, 1H), 3,91–3,72 (m, 2H), 3,62–3,56 (m, 1H), 3,53–3,49 (m, 1H), 2,85–2,72 (m, 1H), 2,31–2,26 (m, 1H), 2,23–2,01 (m, 4H), 2,07 (s, 2H), 1,47–1,33 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 518,23, được quan sát thấy là 518,2.
17-141		MS được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 473,19, được quan sát thấy là 473,0.

17-142		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 – 8,09 (m, 2H), 7,82 – 7,68 (m, 1H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 7,02-6,81 (m, 1H), 6,68-6,57 (m, 1H), 5,46-5,30 (m, 0,5H), 4,82-4,66 (m, 1,5H), 4,41-4,14 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,50-3,25 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,58-2,47 (m, 6H), 1,49-1,35 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 530,24, được quan sát thấy là 530,2.
17-143		MS được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 530,23, được quan sát thấy là 530,2.
17-144		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (m, 1H), 7,91 – 7,70 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,46 – 6,21 (m, 1H), 5,73 – 5,54 (m, 1H), 5,03 – 4,77 (m, 1,6H), 4,79 (m, 0,4H), 4,31 (m, 1,6H), 4,19 – 4,08 (m, 0,4H), 3,98 – 3,73 (m, 2H), 3,53 (m, 2,5H), 3,43 – 3,29 (m, 0,5H), 2,91 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 – 1,66 (m, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,47 – 1,25 (m, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 515,31, được quan sát thấy là 515,3.
17-145		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, $J = 5,2$, 1H), 8,01 (d, $J = 15,3$, 1H), 7,93 (dd, $J = 5,6$, 9,7, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (dt, $J = 10,2$, 16,8, 1H), 6,31 (td, $J = 1,9$, 16,4, 1H), 5,80 (dd, $J = 1,9$, 10,6, 0,6H), 5,70 (dd, $J = 1,9$, 10,5, 0,4H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 0,6H), 4,25 – 4,16 (m, 0,4H), 4,11 – 3,93 (m, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,75 (s,

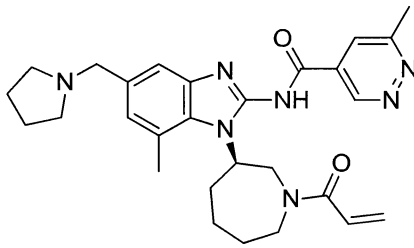
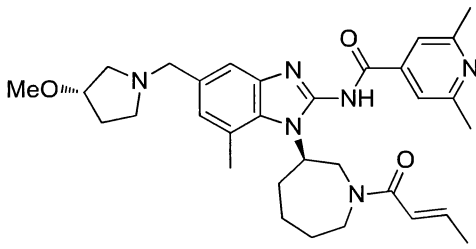
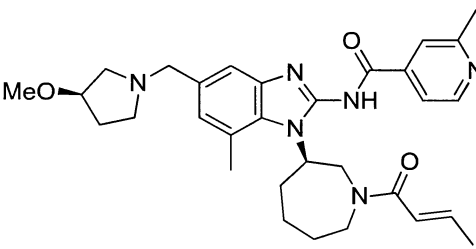
		3H), 2,73 – 2,66 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,26 – 1,95 (m, 6H), 1,57 – 1,36 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{35}N_6O_2$ ($M+H^+$) là 487,27, được quan sát thấy là 487,3.
17-146		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,65 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,67 – 8,55 (m, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 6,68 – 6,56 (m, 1H), 6,53 – 6,30 (m, 1H), 5,77 – 5,66 (m, 1H), 5,07-4,89 (m, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,35 – 4,11 (m, 2H), 4,03 – 3,78 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 4H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,70 – 2,59 (m, 3H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 3H), 1,13-1,52 (m, 6H); MS được tính toán cho $C_{29}H_{37}N_6O_3$ ($M+H^+$) là 517,28, được quan sát thấy là 517,3.
17-147		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, $J = 5,2$, 1H), 8,02 (d, $J = 15,1$, 1H), 7,93 (dd, $J = 5,3$, 9,9, 1H), 7,40 (d, $J = 5,8$, 1H), 7,11 (d, $J = 12,8$, 1H), 6,85 (dt, $J = 11,0$, 16,8, 1H), 6,31 (td, $J = 1,9$, 16,6, 1H), 5,81 (dd, $J = 1,9$, 10,6, 0,7H), 5,71 (dd, $J = 1,9$, 10,5, 0,3H), 5,32 – 5,25 (m, 1H), 5,19 – 5,02 (m, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,13 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,60 (m, 3H), 3,05 – 2,80 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,55 – 1,42 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{29}H_{36}FN_6O_2$ ($M+H^+$) là 519,28, được quan sát thấy là 519,3.
17-148		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, $J = 5,1$, 1H), 7,97 (d, $J = 13,8$, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 11,4$, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (dd, $J = 10,6$, 16,8, 1H), 6,42 – 6,22 (m, 1H), 5,83 – 5,67 (m, 1H), 5,29 – 4,99 (m, 2H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,56 – 4,41 (m, 1H),

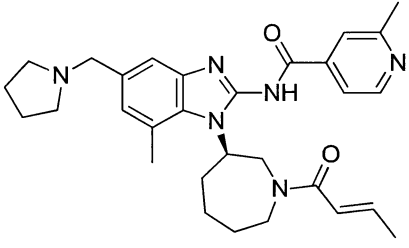
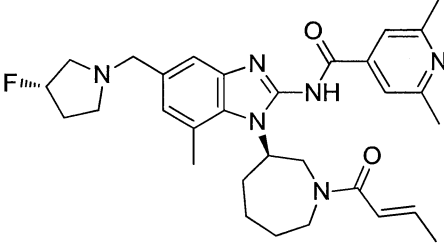
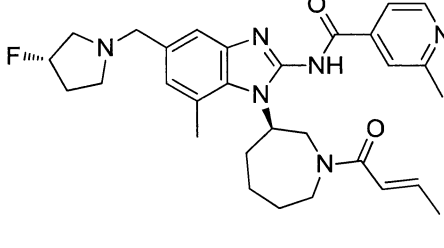
		4,36 (d, $J = 10,2$, 1H), 4,15 – 3,89 (m, 2H), 3,80-3,64 (m, 3H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,62(s, 3H), 2,57 – 2,34 (m, 1H), 2,34 – 1,89 (m, 5H), 1,48-1,40 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{29}H_{36}FN_6O_2$ ($M+H^+$) là 519,28, được quan sát thấy là 519,3.
17-149		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, $J = 4,2$, 1H), 8,02 (d, $J = 15,0$, 1H), 7,93 (dd, $J = 5,3$, 9,8, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,85 (dt, $J = 10,3$, 16,8, 1H), 6,31 (td, $J = 1,9$, 16,5, 1H), 5,82 (dd, $J = 1,9$, 10,6, 0,6H), 5,71 (dd, $J = 1,9$, 10,5, 0,4H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,99 – 4,91 (m, 1H), 4,90 (s, 3H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 1H), 4,16 – 3,93 (m, 3H), 3,81 – 3,59 (m, 1H), 3,16 – 2,83 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 2,15 – 1,94 (m, 3H), 1,57 – 1,41 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{30}H_{39}N_6O_3$ ($M+H^+$) là 531,30, được quan sát thấy là 531,3.
17-150		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,50 (s, 1H), 8,67 – 8,49 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 6,42- 6,32 (m, 1H), 5,77 – 5,60 (m, 1H), 5,10 – 4,87 (m, 2H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,78 – 2,39 (m, 3H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,45-1,35 (m, 2H); MS được tính toán cho $C_{30}H_{39}N_6O_3$ ($M+H^+$) là 531,30, được quan sát thấy là 531,3.
17-151		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (d, $J = 5,2$, 1H), 7,92 (d, $J = 15,1$, 1H), 7,88 – 7,72 (m, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (dt, $J = 11,2$, 16,8, 1H), 6,21 (td, $J = 1,9$, 16,7, 1H), 5,71 (dd, $J = 1,8$, 10,6, 0,6H), 5,61 (dd, $J = 1,9$, 10,5, 0,4H), 4,99-4,92 (m, 1H),

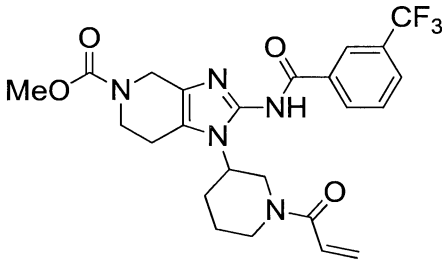
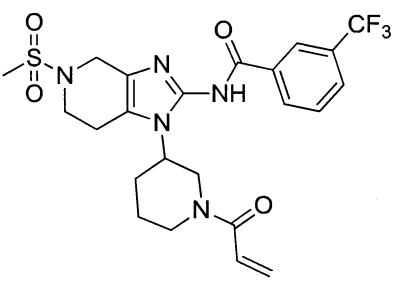
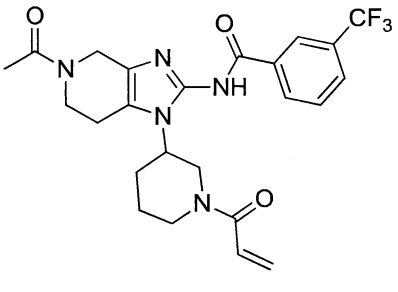
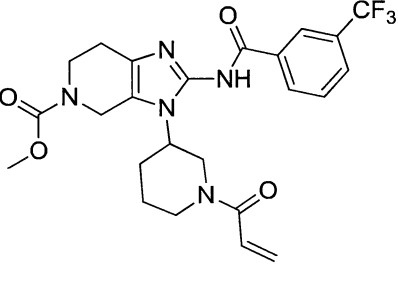
		4,85-4,81 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 0,6H), 4,15 – 4,07 (m, 0,4H), 4,05 – 3,82 (m, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,60 (s, 3H) 3,45 – 3,36 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 3H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,66(s, 2H), 2,54 – 2,49 (s, 3H), 2,31 – 2,05 (m, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 3H), 1,44 – 1,27 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{29}H_{35}F_2N_6O_2$ ($M+H^+$) là 537,27, được quan sát thấy là 537,3.
17-152		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, $J = 4,1$, 1H), 8,03 (d, $J = 15,4$, 1H), 7,94 (dd, $J = 5,4$, 10,5, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 – 6,73 (m, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,82-5,80 (m, 0,6H), 5,72-5,70 (m, 0,4H), 5,24-5,22 (m, 1H), 5,15 – 5,01 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,13 – 3,95 (m, 1H), 3,84 – 3,56 (m, 4H), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,56 – 1,43 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{34}FN_6O_2$ ($M+H^+$) là 505,26, được quan sát thấy là 505,3.
17-153		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, $J = 5,1$, 1H), 8,02 (d, $J = 15,1$, 1H), 8,00 – 7,86 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (dt, $J = 10,0$, 16,8, 1H), 6,31 (td, $J = 1,9$, 16,5, 1H), 5,81 (dd, $J = 1,8$, 10,6, 0,6H), 5,71 (dd, $J = 1,9$, 10,5, 0,4H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,55 (dd, $J = 10,7$, 13,0, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,60(s, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{33}F_2N_6O_2$ ($M+H^+$) là 523,26, được quan sát thấy là 523,2.

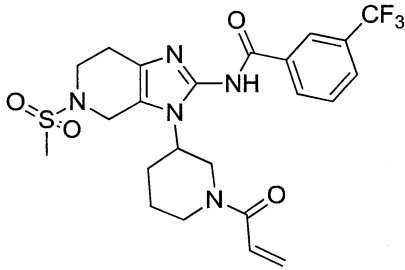
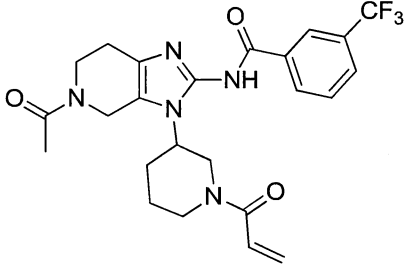
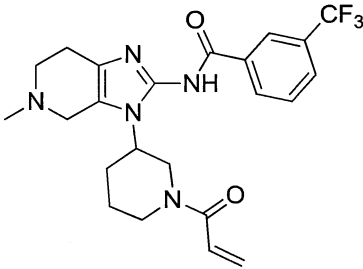
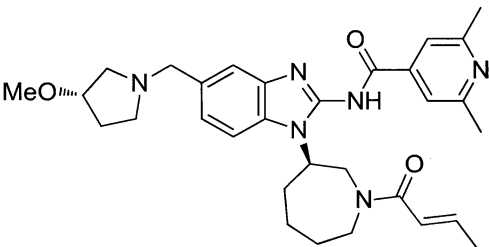
17-154		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 3,9, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 15,3, 1H), 7,99 – 7,87 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,6, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (dt, <i>J</i> = 10,1, 16,8, 1H), 6,31 (td, <i>J</i> = 1,9, 16,5, 1H), 5,81 (dd, <i>J</i> = 1,9, 10,6, 0,6H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 1,9, 10,5, 0,4H), 5,15 – 5,01 (m, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 4,55 (dd, <i>J</i> = 10,6, 13,1, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 1H), 4,13 – 3,92 (m, 2H), 3,83 – 3,67 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 3H), 1,52 – 1,39 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₇ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 517,28, được quan sát thấy là 517,2.
17-155		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,61 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,02 – 7,72 (m, 2H), 7,21 – 7,08 (m, 1H), 7,01 – 6,86 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,50 – 6,27 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,09 – 4,86 (m, 1,5H), 4,83 – 4,68 (m, 0,5 H), 4,48 – 4,29 (m, 1,5H), 4,26 – 4,14 (m, 0,5H), 4,01 – 3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,74 – 3,50 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 8H), 2,79 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,28 – 1,96 (m, 3H), 1,65 (s, 3H); MS được tính toán cho C ₂₉ H ₃₇ N ₆ O ₄ S (M+H ⁺) là 565,25, được quan sát thấy là 565,2.
17-156		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,44 (s, 1H), 7,71 – 7,56 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 1H), 6,63 – 6,49 (m, 1H), 6,46 – 6,24 (m, 1H), 5,77 – 5,60 (m, 1H), 5,11 – 4,87 (m, 2H), 4,46 – 4,30 (m, 2H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 4,00 – 3,81 (m, 2H), 3,78 – 3,42 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,62 – 2,45 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,18 – 1,87 (m, 4H), 1,78 (br, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₃₁ H ₄₁ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 545,32, được quan sát thấy là 545,3.

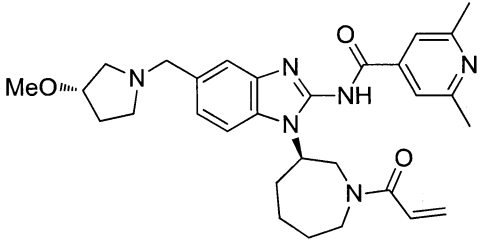
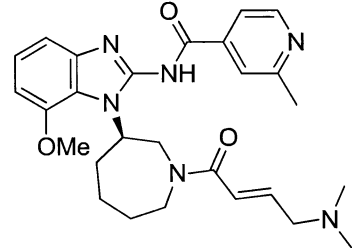
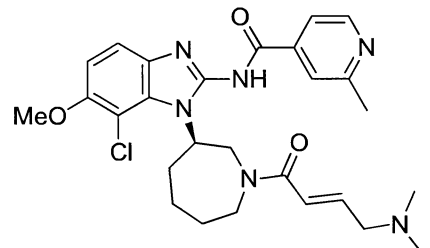
17-157		MS được tính toán cho $C_{31}H_{41}N_6O_3$ ($M+H^+$) là 545,32, được quan sát thấy là 545,3.
17-158		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,56 (d, $J = 19,2$, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 6,94 (m, 1H), 6,63 (dt, $J = 15,3$, 30,5, 1H), 6,56 – 6,30 (m, 1H), 5,85 – 5,66 (m, 1H), 5,36 – 5,21 (m, 1H), 5,12-4,95 (m, 2,6H), 4,82-4,74 (m, 0,4H), 4,53 – 4,37 (m, 1,6H), 4,29-4,21 (m, 0,4H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,78 – 3,49 (m, 1,6H), 3,70 (s, 2H), 3,49 – 3,29 (m, 0,4H), 3,04 – 2,67 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 1,97 (m, 6H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,55 – 1,36 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{30}H_{38}FN_6O_2$ ($M+H^+$) là 533,30, được quan sát thấy là 533,3.
17-159		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,56 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,62-6,37 (m, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 5,29 (br, 1H), 5,13 – 5,03 (m, 2H), 5,13-4,79 (m, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 2H), 4,06 – 3,87 (m, 2H), 3,77 – 3,56 (m, 3H), 3,05 – 2,69 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,63 (s, 6H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{30}H_{38}FN_6O_2$ ($M+H^+$) là 533,30, được quan sát thấy là 533,3.
17-160		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,51 (d, $J = 31,7$, 1H), 7,92 – 7,74 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21 – 6,90 (m, 3H), 6,69 – 6,51 (m, 1H), 6,45-6,32 (m, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 1H), 5,08 – 4,86 (m, 1,6H), 4,76 – 4,64 (m, 0,4H), 4,45-4,38 (m, 1,6H), 4,25-4,19 (m, 0,4H), 4,07 –

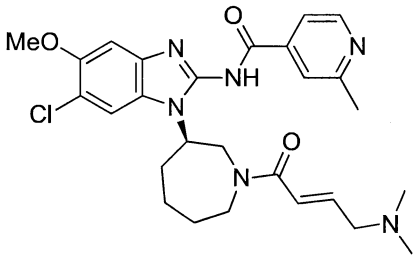
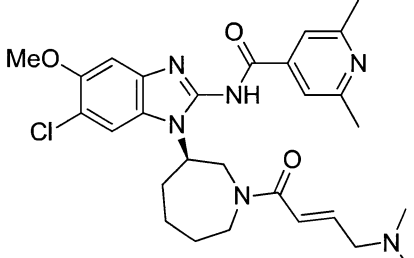
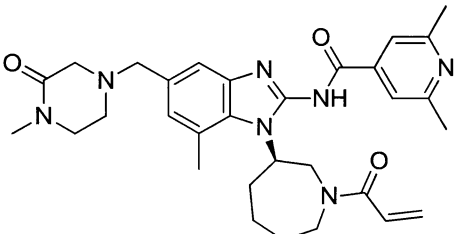
		3,77 (m, 2H), 3,77 – 3,49 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,66 – 2,41 (m, 2H), 2,30 – 1,79 (m, 5H), 1,55 (s, 2H), 1,47 – 1,19 (m, 2H); MS được tính toán cho $C_{30}H_{36}F_2N_5O_3$ ($M+H^+$) là 552,27, được quan sát thấy là 552,3.
17-161		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,47 (s, 1H), 9,69 (dd, $J = 1,7, 10,1$, 1H), 8,02 – 7,86 (m, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 1H), 6,66 – 6,52 (m, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 5,80 – 5,61 (m, 1H), 5,11 – 4,93 (m, 1H), 4,52 – 4,12 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,76 – 3,50 (m, 2H), 2,91 – 2,76 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,24 – 1,92 (m, 5H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,54 – 1,27 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{36}N_7O_2$ ($M+H^+$) là 502,29, được quan sát thấy là 502,3.
17-162		MS được tính toán cho $C_{32}H_{43}N_6O_3$ ($M+H^+$) là 559,33, được quan sát thấy là 569,3.
17-163		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,52 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,1$, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (t, $J = 5,4$, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 1,7, 15,0$, 1H), 5,05 – 4,76 (m, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 2H), 4,04 – 3,61 (m, 5H), 3,61 – 3,44 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 – 3,07 (m, 1H), 3,03 – 2,54 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,29 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,52 – 1,31 (m, 3H); MS được tính toán cho $C_{31}H_{41}N_6O_3$ ($M+H^+$) là 545,32, được quan sát thấy là 545,3.

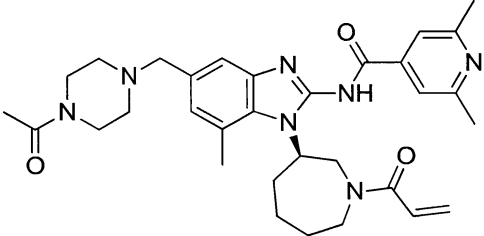
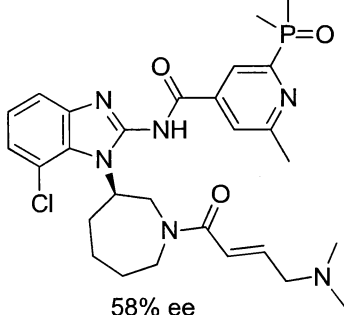
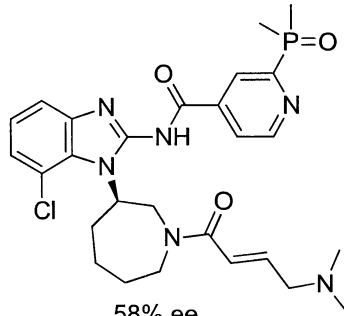
17-164		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,66 – 12,44 (m, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 5,0, 1H), 7,94 (s, 0,65H), 7,91 (s, 0,35H), 7,85–7,78 (m, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,86 (m, 1H), 6,31 (d, <i>J</i> = 15,0, 1H), 5,11 – 4,97 (m, 1H), 4,97 – 4,76 (m, 1H), 4,50 – 4,27 (m, 2H), 4,12 (d, <i>J</i> = 7,1, 1H), 4,05 – 3,88 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,61–3,38 (m, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,34 – 2,17 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,92 (d, <i>J</i> = 6,9, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,55 – 1,32 (m, 1H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,2, 1H); MS được tính toán cho C ₃₀ H ₃₉ N ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 515,31, được quan sát thấy là 515,3.
17-165		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,68 – 12,43 (m, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 11,1, 2H), 7,28 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 1H), 6,35–6,31 (m, 1H), 5,32 – 5,12 (m, 2H), 5,12 – 4,73 (m, 2H), 4,42–4,38 (m, 3H), 4,12 – 3,84 (m, 2H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,05–2,79 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,19 (s, 2H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,95 (d, <i>J</i> = 6,8, 3H), 1,51 – 1,34 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₃₁ H ₄₀ FN ₆ O ₂ (M+H ⁺) là 547,31, được quan sát thấy là 547,3.
17-166		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,58 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 5,1, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,06–7,01 (m, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 6,9, 15,0, 1H), 6,33 (dd, <i>J</i> = 1,7, 15,0, 1H), 5,22–5,10 (m, 1H), 4,99–4,90 (m, 1H), 4,53 – 4,28 (m, 1H), 4,14–4,08 (m, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,69 – 3,33 (m, 2H), 3,05–2,94 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,20–2,18 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 2H), 2,01 – 1,74 (d, 3H), 1,45–1,38 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₃₀ H ₃₈ FN ₆ O ₂

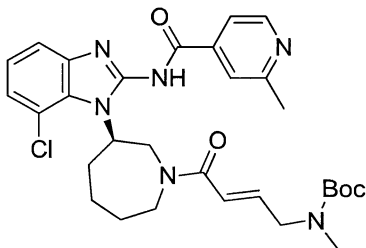
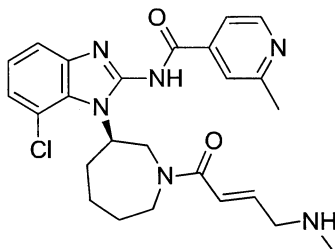
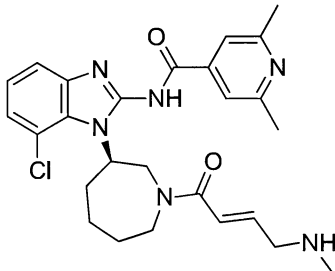
		(M+H ⁺) là 533,30, được quan sát thấy là 533,2.
17-167		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12,5 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,46 (s, 2H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,48-4,09 (m, 3H), 3,94-3,76 (m, 7H), 3,19 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); MS được tính toán cho C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₅ O ₄ (M+H ⁺) là 506,19, được quan sát thấy là 506,2.
17-168		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,5 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,14 (t, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 5,74-5,60 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,32-4,31 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 3H), 2,98 9s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₅ O ₄ S (M+H ⁺) là 526,17, được quan sát thấy là 526,1.
17-169		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,54 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,71-5,59 (m, 1H), 4,53-4,20 (m, 5H), 3,90-3,50 (m, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,11-1,87 (m, 7H), 1,51-1,33 (m, 2H); MS được tính toán cho C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₅ O ₃ (M+H ⁺) là 490,20, được quan sát thấy là 490,4.
17-170		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,51 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 1H), 6,14 (t, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 5,73-5,59 (m, 1H), 4,54-4,21 (m, 4H), 3,66 (s, 5H), 2,67-2,55 (m, 4H), 2,11-1,86 (m, 2H), 1,57 (s, 1H); MS được tính toán cho C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₅ O ₄ (M-H ⁻) là 504,19, được quan sát thấy là 504,3.

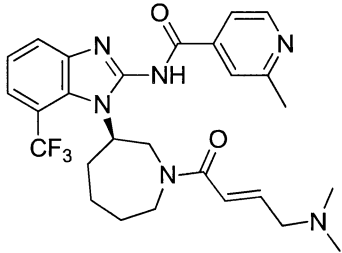
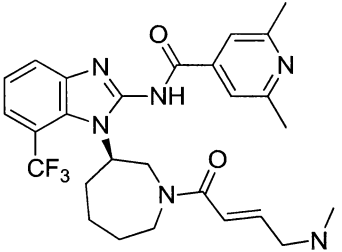
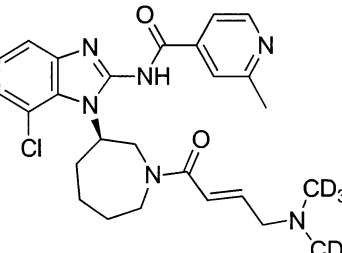
17-171		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,55 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,58-4,23 (m, 5H), 3,55-3,36 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,11-1,86 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 526,17, được quan sát thấy là 526,1.
17-172		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,33 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,12-3,65 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 490,20, được quan sát thấy là 490,4.
17-173		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,40 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,28-7,65 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 2H), 5,73-5,58 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,69-3,50 (m, 3H), 2,69-2,08 (m, 6H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,52-1,29 (m, 3H); MS được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 462,20, được quan sát thấy là 462,3.
17-174		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,10-6,91 (m, 1H), 6,49-6,23 (m, 1H), 4,81 (br, 1H), 4,38-4,02 (m, 2H), 4,02-3,58 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 2,85-2,69 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,21-1,39 (m, 12H); MS được tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 545,32, được quan sát thấy là 545,3.

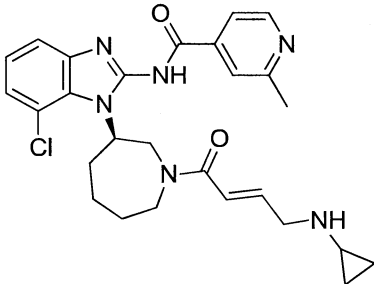
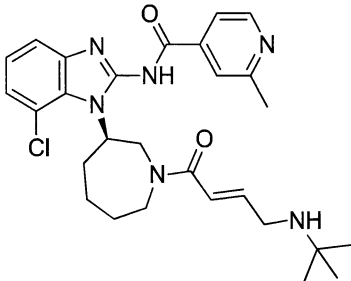
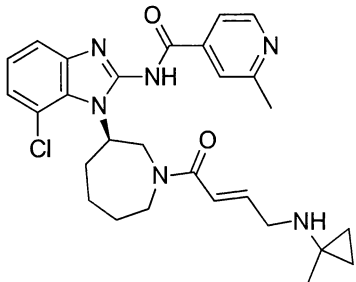
17-175		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,41 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 10,3, 16,7 Hz, 0,4H), 6,65 (dd, <i>J</i> = 10,4, 16,7 Hz, 0,6H), 6,45 (ddd, <i>J</i> = 1,9, 16,7 Hz, 18,6, 1H), 5,71 (ddd, <i>J</i> = 1,9, 10,4, 50,8 Hz, 1H), 4,83 (br, 1H), 4,31-4,34 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,16-1,80 (m, 8H), 1,69 – 1,46 (m, 2H), ESMS được tính toán cho C ₃₀ H ₃₉ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 531,30, được quan sát thấy là 531,2.
17-176		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,52 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 7,92-7,74 (m, 2H), 7,20-7,09 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,81-6,69 (m, 2H), 6,59-6,39 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 0,45H), 4,38-4,28 (m, 0,55H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,97 (, 1,65H), 3,87 (s, 1,35H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,27-3,10 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,53 (s, 1,65H), 2,50 (s, 1,35H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,49-1,32 (m, 1H); MS được tính toán cho C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₃ (M+H ⁺) là 491,27, được quan sát thấy là 491,3.
17-177		¹ H-NMR (400MHz, CD ₂ Cl ₂): δ 12,56 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,91-6,72 (m, 2H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 5,3, 15,1 Hz, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 0,5H), 4,47-4,41 (m, 0,5H), 4,28-4,23 (m, 0,6H), 4,04-3,95 (m, 0,6H), 3,93-3,89 (m, 0,4H), 3,85 & 3,84 (s & s, 3H), 3,79-3,72 (m, 0,4H), 3,59-3,53 (m, 0,6H), 3,35-3,29 (m, 0,4H), 3,05 (br d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,87 (br d, <i>J</i> = 5,7Hz, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,10-1,78 (m,

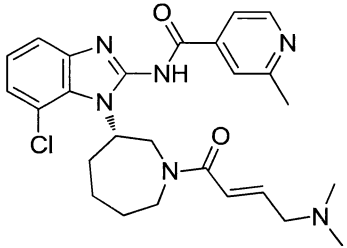
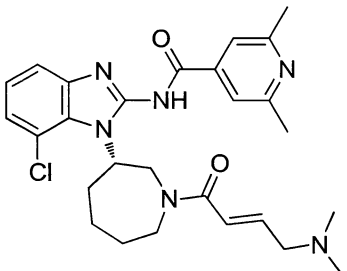
		4H), 1,44-1,35 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{27}H_{34}ClN_6O_3$ ($M+H^+$) là 525,23, được quan sát thấy là 525,2.
17-178		1H -NMR (400MHz, CD_2Cl_2): δ 12,48 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,42 (s, 0,6H), 7,33 (s, 0,4H), 6,93 (s, 0,4H), 6,89 (s, 0,6H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,60-6,53 (m, 1H), 4,76-4,58 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,85 & 3,83 (s & s, 3H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1,4H), 2,87-2,80 (m, 0,6H), 2,53 & 2,52 (s&s, 3H), 2,34 (s, 3,6H), 2,08 (s, 2,4H), 2,05-1,76 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H); MS được tính toán cho $C_{27}H_{34}ClN_6O_3$ ($M+H^+$) là 525,23, được quan sát thấy là 525,2.
17-179		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 12,45 (br s, 1H), 7,66 (s, 1,2H), 7,62 (s, 0,8H), 7,42 (s, 0,6H), 7,30 (s, 0,4H), 6,92 (0,4H), 6,88 (s, 0,6H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,44-6,40 (m, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,84 & 3,82 (s & s, 3H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,60-3,55 (0,6H), 3,24-3,20 (0,4H), 3,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H), 2,48 & 2,47 (s & s, 6H), 2,18 (s, 3,6 H), 1,95 (s, 2,4H), 2,04-1,78 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 2H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{36}ClN_6O_3$ ($M+H^+$) là 539,25, được quan sát thấy là 539,2.
17-180		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 1H), 5,82-5,79 (m, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 4,19-3,93 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (br, 2H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,06 (br, 2H), 1,50-1,35 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); MS

		được tính toán cho $C_{31}H_{40}N_7O_3$ ($M+H^+$) là 558,31, được quan sát thấy là 558,3.
17-181		1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,86-4,79 (m, 1H), 6,23-6,27 (m, 1H), 5,82-5,79 (m, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,68 (br, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,21 (br, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (br, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS được tính toán cho $C_{32}H_{42}N_7O_3$ ($M+H^+$) là 572,33, được quan sát thấy là 572,3.
17-182	 58% ee	1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,62 (dd, $J = 5,8, 21,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,59-6,45 (m, 1H), 5,73-5,58 (m, 1H), 4,85 (dd, $J = 10,7, 14,7$ Hz, 0,5H), 4,56 (dd, $J = 10,5, 13,0$ Hz, 0,5H), 4,44 (dd, $J = 3,9, 13,0$ Hz, 0,5H), 4,27-4,15 (m, 0,5H), 4,06 (dd, $J = 3,1, 14,6$ Hz, 0,5H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 0,5H), 3,04 (dd, $J = 6,0, 50,1$ Hz, 2H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21-1,99 (m, 5H), 1,77 (dd, $J = 3,5, 13,5$ Hz, 7H), 1,58-1,41 (m, 1H). MS được tính toán cho $C_{28}H_{37}ClN_6O_3P$ ($M+H^+$) là 571,23, được quan sát thấy là 571,3.
17-183	 58% ee	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,04-8,87 (m, 1H), 8,87-8,74 (m, 1H), 8,34-8,09 (m, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,8, 11,4$ Hz, 1H), 7,42-7,15 (m, 2H), 6,94-6,78 (m, 1H), 6,78-6,60 (m, 1H), 5,77-5,56 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 0,5H), 4,66-4,57 (m, 0,5H), 4,38 (d, $J = 9,7$ Hz, 0,5H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,06-3,86 (m, 1H), 3,86-3,69 (m, 1H), 3,55-3,39 (m, 0,5H), 3,15 (dd, $J = 6,5, 50,0$ Hz, 2H), 2,89-

		2,70 (m, 1H), 2,29 (d, $J = 14,7$ Hz, 3H), 2,25-2,01 (m, 5H), 1,86 (d, $J = 13,7$ Hz, 6H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 1H). MS được tính toán cho $C_{27}H_{35}ClN_6O_3P$ ($M+H^+$) là 557,21, được quan sát thấy là 557,1.
17-184		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,64 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,41-7,16 (m, 3H), 6,88-6,73 (m, 1H), 6,47-6,30 (m, 1H), 5,71-5,57 (m, 1H), 4,85 (dd, $J = 10,6, 14,7$ Hz, 0,5H), 4,62-4,49 (m, 0,5H), 4,46-4,36 (m, 0,5H), 4,26-4,07 (m, 0,5H), 4,04 (s, 1,5H), 3,96-3,78 (m, 1,5H), 3,74-3,60 (m, 0,5H), 3,51-3,33 (m, 0,5H), 2,90 (s, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,10 (m, 5H), 1,49 (s, 6H), 1,34 (s, 3H); MS được tính toán cho $C_{30}H_{38}ClN_6O_4$ ($M+H^+$) là 581,26, được quan sát thấy là 581,2.
17-185		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,51 (dd, $J = 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,30-7,05 (m, 3H), 6,88-6,78 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 5,68-5,58 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 0,5H), 4,45-4,39 (m, 0,5H), 4,29-4,26 (m, 0,5H), 4,03-3,86 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 0,5H), 3,57-3,51 (s, 0,6H), 3,35-3,31 (m, 0,4H), 3,29 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,89-2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,35 (s, 1,5H), 2,17 (s, 1,5H), 2,13-1,76 (m, 5H), 1,45-1,35 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{25}H_{30}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 481,20, được quan sát thấy là: 481,2.
17-186		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,63-7,55 (m, 2H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,47-6,28 (m, 1H), 5,60-5,41 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 0,5H), 4,51-4,37 (m, 0,5H), 4,32-4,15 (m, 0,5H), 4,09-3,97 (m, 0,5H), 3,95-3,85 (m, 0,5H), 3,84-3,68 (m, 0,5H), 3,61-

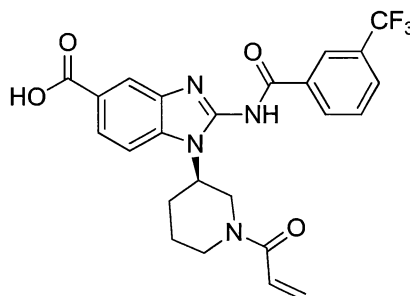
		3,47 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,50-2,29 (m, 6,5H), 2,27-1,78 (m, 6,5H), 1,49-1,29 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{26}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 495,22, được quan sát thấy là: 495,25.
17-187		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 – 8,17 (m, 1H), 7,84 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 1H), 6,78 – 6,66 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 15,0 Hz, 0,6H), 6,29 (dd, J = 15,0 Hz, 0,4H), 4,88 – 4,77 (m, 0,6H), 4,68 – 4,51 (m, 1,4H), 4,29 – 4,12 (m, 1H), 3,90 – 3,44 (m, 3H), 2,98 (d, J = 5,33 Hz, 2H), 2,86 – 2,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,10-1,72 (m, 3H), 1,44-1,31(m, 1H). MS được tính toán cho $C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$) là 529,25, được quan sát thấy là: 529,2.
17-188		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,65-7,47 (m, 4H), 7,36-7,20 (m, 1H), 6,80-6,64 (m, 1H), 6,45-6,22 (m, 1H), 4,91-4,77 (m, 0,6H), 4,67-4,52 (m, 1,4H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 1,2H), 3,52-3,37 (m, 0,7H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 3H), 1,44-1,32 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{34}F_3N_6O_2$ ($M+H^+$) là 543,26, được quan sát thấy là: 543,2.
17-189		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,51-8,47 (m, 1H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78-7,70 (s, 1H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 5,59-5,42 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 0,5H), 4,47-4,36 (m, 0,5H), 4,34-4,21 (m, 0,5H), 4,13-3,96 (m, 0,5H), 3,96-3,86 (m, 0,5H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 0,5H), 2,98 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H),

		2,78-2,59 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,03 (s, 4H), 1,43-1,29 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{26}H_{26}D_6ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 501,26, được quan sát thấy là: 501,3.
17-190		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,52 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,26-7,08 (m, 3H), 6,90-6,76 (m, 1H), 6,43-6,29 (m, 1H), 5,60-5,42 (m, 1H), 4,77-4,66 (m, 0,5H), 4,47-4,37 (m, 0,5H), 4,32-4,22 (m, 0,5H), 4,06-3,95 (m, 0,5H), 3,94-3,84 (m, 0,5H), 3,83-3,70 (m, 0,5H), 3,60-3,50 (m, 0,6H), 3,39 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,35-3,27 (m, 0,4H), 3,25 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,77-2,61 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,47-1,31 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 1H), 0,28-0,22 (m, 1H), 0,21-0,15 (m, 1H), 0,04-0,02 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{27}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 507,22, được quan sát thấy là: 507,2.
17-191		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,53-8,47 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 5,83$ Hz, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,28-7,09 (m, 3H), 6,94-6,78 (m, 1H), 6,51-6,34 (m, 1H), 5,60-5,43 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 0,5H), 4,46-4,34 (m, 0,5H), 4,34-4,21 (m, 0,7H), 4,08-3,96 (m, 0,5H), 3,96-3,85 (m, 0,3H), 3,85-3,69 (m, 0,5H), 3,59-3,47 (m, 0,7H), 3,34-3,26 (m, 1,3H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,50-1,28 (m, 1H), 1,03 (s, 5H), 0,85 (s, 4H); MS được tính toán cho $C_{28}H_{36}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 523,25, được quan sát thấy là: 523,2.
17-192		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,53-8,50 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,26-7,07 (m, 3H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,47-6,29 (m, 1H), 5,59-5,42 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 0,5H), 4,47-4,35 (m, 0,5H), 4,33-4,24 (m, 0,5H), 4,06-3,94 (m, 0,4H), 3,93-3,83 (m, 0,5H), 3,83-3,68 (m, 0,6H), 3,60-

		3,60-3,49 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 0,5H), 2,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 6H), 1,77-1,51 (m, 7H), 1,45-1,30 (m, 1H); MS calc, for $C_{31}H_{40}ClN_6O_3$ ($M+H^+$) là 579,28, được quan sát thấy là: 579,3.
17-196		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,67-8,50 (m, 1H), 7,90 (dd, $J = 10,3, 17,3$ Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,42-7,10 (m, 3H), 6,94-6,72 (m, 1H), 6,62-6,35 (m, 1H), 5,73-5,48 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 0,5H), 4,59-4,42 (m, 0,5H), 4,40-4,36 (m, 0,5H), 4,19-3,92 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 0,5H), 3,68-3,61 (m, 0,5H), 3,46-3,35 (m, 0,5H), 3,07 (dd, $J = 6,6, 15,3$ Hz, 1H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20-2,01 (m, 4H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,62-1,38 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{26}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 495,22, được quan sát thấy là 495,10.
17-197		1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,77-7,66 (m, 2H), 7,38-7,10 (m, 3H), 6,94-6,75 (m, 1H), 6,50 (ddt, $J = 1,4, 6,9, 15,2$ Hz, 1H), 5,74-5,49 (m, 1H), 4,86 (ddd, $J = 5,9, 8,5, 25,4$ Hz, 0,5H), 4,61-4,48 (m, 0,5H), 4,43-4,30 (m, 0,5H), 4,22-4,09 (m, 0,5H), 4,01 (dd, $J = 3,5, 14,7$ Hz, 0,5H), 3,87 (dt, $J = 8,6, 14,4$ Hz, 0,5H), 3,73-3,53 (m, 0,5H), 3,44-3,28 (m, 0,5H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,93 (dd, $J = 1,3, 6,0$ Hz, 1H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,21-1,85 (m, 7H), 1,57-1,41 (m, 1H); MS được tính toán cho $C_{27}H_{34}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) là 509,24, được quan sát thấy là: 509,2.

Ví dụ 18

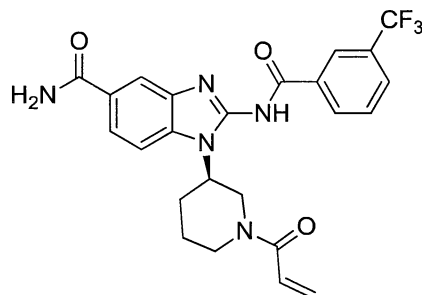
Axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxylic



Khuấy dung dịch gồm hợp chất ví dụ 17-109 (50mg, 0,1mmol) và LiOH·H₂O (12mg, 0,25mmol) trong 1:1 THF/H₂O (6mL) ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp với nước, điều chỉnh đến độ pH 3,5 bằng axit xitric lỏng và chiết bằng CH₂Cl₂ (2x 30mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô trên Na₂SO₄ và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng TLC được pha chế (10% MeOH trong CH₂Cl₂) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 18). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,08 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 3H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96-6,79 (m, 1H), 6,22-6,13 (m, 1H), 5,77-5,61 (m, 1H), 4,85-72 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 0,5H), 3,75-3,68 (m, 0,5H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS được tính toán cho C₂₄H₂₂F₃N₄O₄ (M+H⁺) là 487,15, được quan sát thấy là 487,3.

Ví dụ 19

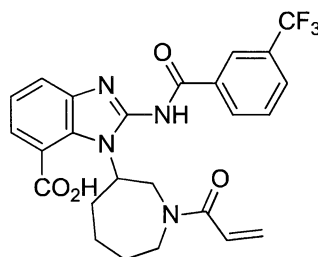
(R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-5-cacboxamit



Cho dung dịch gồm hợp chất ví dụ 18 (50mg, 0,1mmol) và NH_4Cl (7mg, 0,11mol) trong DMF (4mL) vào hydroxybenzotriazol (15mg, 0,11mmol) và 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (21mg, 0,11mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ (theo dõi hoàn thành phản ứng bằng TLC). Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng (3x 20mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng phương pháp sắc ký cột (10% MeOH trong CH_2Cl_2) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 19). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,0 (br s, 1H), 8,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,06-7,73 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,75-5,60 (m, 1H), 4,81-4,60 (m, 2H), 4,29-4,10 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,17-1,94 (m, 3H), 1,65 (s, 2H); MS được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) là 486,17, được quan sát thấy là 486,3.

Ví dụ 20

Axit 1-(1-acryloylazepan-3-yl)-2-(3-(triflometyl)benzamido)-1H-benzo[d]imidazol-7-cacboxylic



Hợp chất nêu trong đề mục này (ví dụ 20) được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ 19, thay thế ví dụ 17-95 cho ví dụ 17-109. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,8, 14,9$ Hz, 1H), 7,62 (dd,

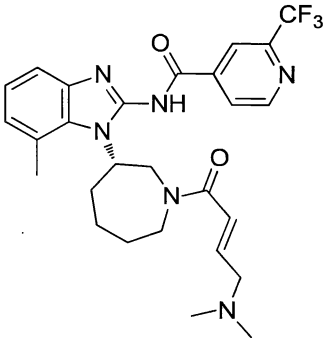
$J = 4,0, 10,7$ Hz, 2H), 7,55–7,41 (m, 1H), 7,33–7,26 (m, 1H), 6,84–6,56 (m, 1H), 6,50–6,37 (m, 1H), 5,84–5,66 (m, 1H), 4,88–4,81 (m, 1H), 4,36–4,30 (m, 1H), 4,06–4,02 (m, 1H), 3,70 – 3,28 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 11,6$, 1H), 2,30–2,00 (m, 4H), 1,48–1,37 (m, 2H). MS được tính toán cho $C_{25}H_{24}F_3N_4O_4$ ($M+H^+$) là 501,17, được quan sát thấy là 501,2.

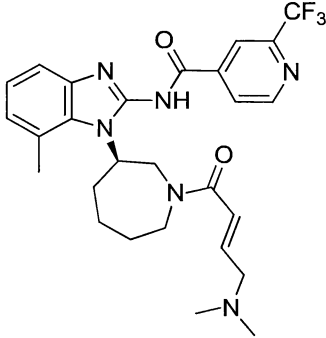
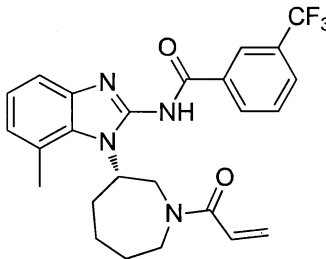
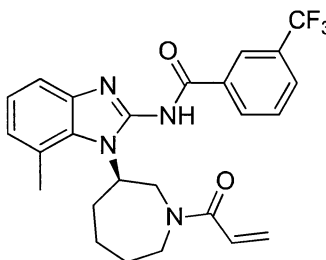
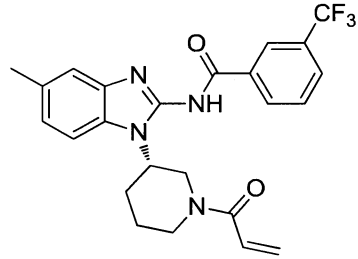
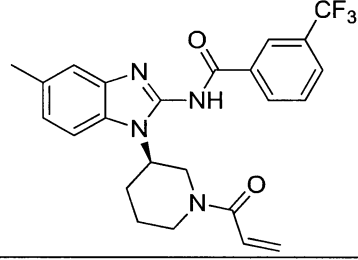
Ví dụ 21

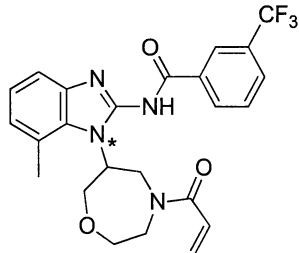
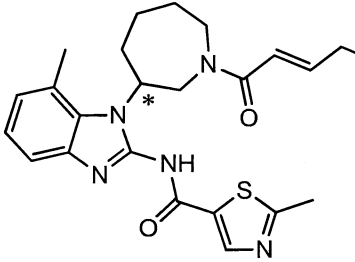
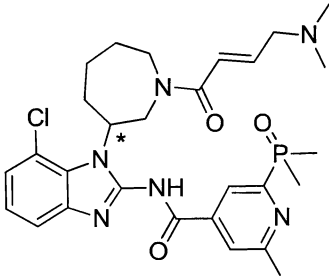
Phương pháp A: Thực hiện sắc ký bất đối xứng một mẫu raxemat hoặc hợp chất đồng phân đối ảnh đã được làm giàu với hệ đẳng dòng, sử dụng hệ thống tinh chế Gilson gồm bơm 306, modul áp kế 806, bộ cảm biến 119 UV/Vis, thiết bị gom phân đoạn mẫu tự động 215 và phần mềm UniPoint v3,30 hoặc Trilution v2,1. Thu lại và tái phân tích các đỉnh rửa giải một cách phù hợp.

Phương pháp B: Thực hiện sắc ký bất đối xứng một mẫu raxemat hoặc hợp chất đồng phân đối ảnh đã được làm giàu với hệ đẳng dòng, sử dụng hệ thống Công nghệ Thar SFC Prep 80 với phần mềm SuperChrom v,5,3. Thu lại và tái phân tích các đỉnh rửa giải một cách phù hợp.

Bằng cách lặp lại phương pháp sắc ký tách đồng phân quang học được mô tả trong phương pháp A hoặc B ở trên, thu được các ví dụ sau đây. Tùy ý xem các hợp chất đã rửa giải trong ví dụ 7A và 7B; 8A và 8B; 9A và 9B; và 10A và 10B tương ứng là các đỉnh 1 và 2, mà không cần xác nhận cấu hình tuyệt đối. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể sử dụng bất kỳ phương pháp đã biết nào để xác định hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân đối ảnh.

Ví dụ	Cấu trúc	Cột	Pha di động	Phương pháp
21-1		ChiralCel OD-H	Hexan/iPrOH 95/5 đến 80/20	A Đỉnh 1

Ví dụ	Cấu trúc	Cột	Pha di động	Phương pháp
21-2		ChiralCel OD-H	Hexan/iPrOH 95/5 đến 80/20	A Đỉnh 2
21-3		ChiralCel OD-H	Hexan/iPrOH 80/20	A Đỉnh 1
21-4		ChiralCel OD-H	Hexan/iPrOH 80/20	A Đỉnh 2
21-5		ChiralCel OD-H	Hexan/iPrOH 75/25	A Đỉnh 1
21-6		ChiralCel OD-H	Hexan/iPrOH 75/25	A Đỉnh 2

Ví dụ	Cấu trúc	Cột	Pha di động	Phương pháp
21-7A (Đỉnh 1) 21-7B (Đỉnh 2)		ChiralCel OD-H	Hexan/EtOH/ MeOH 90/5/5	A
21-8A (Đỉnh 1) 21-8B (Đỉnh 2)		ChiralCel OD-H	Hexan/(1:1 EtOH/MeOH) 85/15	A
21-9A (Đỉnh 1) 21-9B (Đỉnh 2)		ChiralCel OD-H	CO ₂ /(MeOH+0, 5% HNEt ₂) 85/15	B

Thử nghiệm

Thử nghiệm hóa sinh EGFR

Xác định IC₅₀:

Thực hiện các thử nghiệm hóa sinh EGFR bằng phương pháp HTRF. Lấy enzym EGFR(L858R/T790M) của hãng Carna (GST-a.a. 669-1210). Lấy cơ chất peptit Biotin-TK-peptit của hãng Cis-Bio. Hỗn hợp phản ứng gồm 1μM cơ chất peptit, 10μM ATP, và 0,036 nM EGFR(L858R/T790M) trong đệm phản ứng (50mM HEPES có độ pH là 7,1, 10mM MgCl₂, 0,01% BSA, 1mM TCEP và 0,1mM Na₃VO₄) ở thể tích cuối là 10μL. Thực hiện các phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong các đĩa trắng ProxiPlate™ 384-giếng Plus (của hãng PerkinElmer) và được tối bằng 5μL của 0,2M EDTA trong thời gian 60 phút. Thêm 5μL thuốc thử phát hiện (2,5ng PT66K và 0,05μg SAXL mỗi giếng), các đĩa này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó đọc kết quả bằng máy đọc EnVision. Pha loãng hợp chất thành hỗn hợp thử nghiệm (nồng

độ cuối của DMSO là 0,5%), và xác định giá trị IC_{50} bằng đường cong ức chế 12-điểm (từ 50 đến 0,000282 μ M) lặp lại hai lần trong các điều kiện của thử nghiệm này như được mô tả trên đây. Với trường hợp không ủ trước, thêm các hợp chất này với dung dịch thử nghiệm chứa ATP và peptit, và bổ sung enzym để bắt đầu phản ứng này. Với trường hợp ủ trước, thêm các hợp chất này với dung dịch thử nghiệm chứa enzym và peptit, và ủ trước ở nhiệt độ trong phòng đến thời gian mong muốn, sau đó bổ sung ATP để bắt đầu phản ứng này.

Điều biến EGFR đích trong dòng tế bào được thiết kế NIH/3T3

Nuôi cấy mô:

Bảo quản dòng tế bào NIH/3T3 biểu hiện EGFR của người (WT, L858R, và L858R/T790M) (thu được từ phòng thí nghiệm của Matthew Meyerson ở DFCI) trong 10% FBS/DMEM bổ sung thêm 100 μ g/ml Penicillin/Streptomycin (Hyclone #SV30010) và 2 μ g/ml Puromycin. Thu các tế bào này bằng 0,05% Trypsin/EDTA (Hyclone #SH30236,01), tái huyền phù trong 5% FBS/DMEM Pen/Strep không chứa Puromycin và trải ra đĩa nuôi cấy ở nồng độ 9.000 tế bào mỗi giếng trong 50 μ l môi trường vào đĩa tối 384-giếng với đáy trong (Greiner #789068G). Ủ ấm các tế bào này qua đêm ở nhiệt độ 37°C, độ ẩm là 5% CO₂ trong tủ ấm nuôi cấy mô. Chuẩn bị đường cong 12-điểm của hợp chất xét nghiệm bằng cách pha loãng liên tục dung dịch gốc 10 μ M theo tỷ lệ 1:3 trong DMSO vào đĩa 384-giếng chứa hợp chất (Greiner #789201L). Dùng thiết bị 50nl Pin Head (Perkin Elmer) để chuyển hợp chất pha loãng liên tục này vào đĩa tế bào và sau đó tiếp tục ủ các tế bào này trong 3 giờ. Cảm ứng các tế bào biểu hiện EGFR WT bằng 50ng/ml EGF (Preprotech #AF-100-15) trong thời gian 5 phút trước khi ly giải tế bào. Loại bỏ môi trường và ly giải tế bào trong 25 μ l đệm ly giải chứa các chất ức chế proteaza và phosphataza (1% Triton X-100, 20mM Tris, độ pH là 7,5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 150mM NaCl, 1X cocktail chất ức chế hoàn toàn (Roche #11 697 498 001), 1X cocktail chất ức chế Phosphataza loại II và loại III (Sigma #P5726 và #P0044)). Lắc các đĩa này với miếng giấy kim loại ở trên với tốc độ cao nhất. Chuyển phần phân ước 5 μ l từ mỗi giếng sang đĩa ProxiPlate™ 384-giếng Plus (PE #6008289). Đậy kín các đĩa này bằng miếng dán kim loại ở trên và giữ đông lạnh ở nhiệt độ -80°C và làm tan giá khi cần.

AlphaLISA:

Làm tan giá và ly tâm nhanh các phần phân ước đông lạnh được làm. Pha loãng các kháng thể và hạt từ trong đệm 1X AlphaLISA HiBlock (PE #AL004C). Ủ dịch tan với kháng thể kháng-phospho-EGFR gắn biotin (Y1068) (Cell Signaling #4031) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng ở nồng độ cuối là 1nM. Bổ sung kháng thể kháng EGFR tổng số từ dê (R&D Systems #AF231) và làm cân bằng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng ở nồng độ cuối là 1nM. Sau đó, cân bằng 10 μ l hỗn hợp trộn hạt từ (Hạt từ cho AlphaScreen Streptavidin (PE #6760002S) và hạt từ nhận AlphaLISA anti-goat IgG (PE #AL107C)) trong thời gian 1,5 giờ trước khi đọc kết quả bằng máy đọc EnVision dùng chương trình cài đặt cho sàng lọc AlphaScreen.

Phân tích kết quả:

Các tế bào không xử lý (L858R and L858R/T790M) hoặc cảm ứng bằng EGF (WT) được đặt là có đáp ứng cao nhất là 100%. Với đối chứng âm, dùng 10 μ M HKI-272 để chuẩn tắc hóa số liệu thành có đáp ứng cao nhất là 0% . Với các tham số này, tính giá trị IC_{50} của mỗi hợp chất cho mỗi dòng tế bào sử dụng phép phân tích điều chỉnh đường cong không tuyến tính.

Điều biến EGFR đích trong các dòng tế bào H1975, H3255 và HCC827

Nuôi cấy mô: Bảo quản các tế bào trong 10% FBS/RPMI bổ sung thêm 100 μ g/ml Penicillin/Streptomycin (Hyclone #SH30236,01). Thu các tế bào này bằng 0,25% Trypsin/EDTA (Hyclone #SH30042.1), tái huyền phù trong 5% FBS/DMEM Pen/Strep và trải ra đĩa nuôi cấy ở nồng độ 10,000 tế bào mỗi giếng trong 50 μ l môi trường vào đĩa tối 384-giếng với đáy trong (Greiner #789068G). Ủ ấm các tế bào này qua đêm ở nhiệt độ 37°C, độ ẩm là 5% CO₂ trong tủ ấm nuôi cấy mô. Chuẩn bị đường cong 12-điểm của hợp chất xét nghiệm bằng cách pha loãng liên tục dung dịch gốc 10 μ M theo tỷ lệ 1:3 trong DMSO vào đĩa 384-giếng chứa hợp chất (Greiner #789201L). Dùng thiết bị 50nl Pin Head (Perkin Elmer) để chuyển hợp chất pha loãng liên tục này vào đĩa tế bào và sau đó tiếp tục ủ các tế bào này trong 3 giờ.

Thử nghiệm điều biến Phospho-EGFR (Y1173) đích:

Giảm thể tích môi trường nuôi cấy này tới 20ul sử dụng máy rửa đĩa Bio-Tek ELx 405 SelectTM. Ly giải tế bào bằng 20 μ l của 2X đệm ly giải chứa chất ức chế proteaza và phosphatase (2% Triton X-100, 40mM Tris, có độ pH là 7,5, 2mM EDTA, 2mM EGTA,

300mM NaCl, 2X cocktail chất ức chế hoàn toàn (Roche #11 697 498 001), 2X cocktail chất ức chế Phosphatase loại II và loại III (Sigma #P5726 và #P0044)). Lắc các đĩa này ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 20 phút. Chuyển 25µl phần phân ước từ mỗi giếng sang đĩa ELISA pEGFR(Y1173) để phân tích.

ELISA Phospho-EGFR (Y1173):

Phủ lên bề mặt các giếng của đĩa ELISA cứng trắng độ gắn kết cao (Greiner #781074) 5µg/ml kháng thể bắt giữ kháng-EGFR (R&D Systems #AF231) qua đêm trong 50mM đệm cacbonate/bicarbonate có độ pH là 9,5. Các đĩa được cố định bằng 1% BSA (Sigma #A7030) trong PBS trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thực hiện các bước rửa với máy Bio-Tek ELx405 Select™ dùng 4 chu kỳ của 100ul TBS-T (20mM Tris, 137mM NaCl, 0,05% Tween-20) mỗi giếng. Loại bỏ môi trường và ly giải tế bào trong 40ul đệm ly giải chứa chất ức chế proteaza and phosphatase (1% Triton X-100, 20mM Tris, có độ pH là 7,5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 150mM NaCl, 1X cocktail chất ức chế hoàn toàn (Roche #11 697 498 001), 1X cocktail chất ức chế Phosphatase loại II và loại III (Sigma #P5726 và #P0044)). Phản ứng ly giải diễn ra trong thời gian 20 phút trên đá. Thêm 25 µl phần phân ước vào mỗi giếng của đĩa ELISA được cố định và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C và lắc nhẹ. Thêm theo tỷ lệ 1:500 kháng thể kháng-phospho-EGFR (Cell Signaling #4407) trong 0,2% BSA/TBS-T và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa, thêm theo tỷ lệ 1:2,000 kháng thể của tổ kháng-HRP (Cell Signaling #7074) trong 0,2% BSA/TBS-T và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thực hiện phát hiện sự phát quang hóa học bằng cơ chất SuperSignal ELISA Pico (ThermoScientific #37069). Đọc tín hiệu trên máy đọc EnVision dùng chương trình cài đặt cho sàng lọc UltraLUM.

Phân tích kết quả:

Các tế bào đối chứng được xử lý với EGF được đặt là có đáp ứng cao nhất là 100%. Với đối chứng âm, dùng 10µM CHV999 để chuẩn tắc hóa số liệu thành có đáp ứng cao nhất là 0%. Với các tham số này, tính giá trị IC₅₀ của mỗi hợp chất cho mỗi dòng tế bào sử dụng phép phân tích điều chỉnh đường cong không tuyến tính.

Điều biến EGFR đích trong dòng tế bào HEK_n (EGFR-WT)

Nuôi cấy mô:

Bảo quản các tế bào gốc sinh keratin lớp biểu bì của trẻ sơ sinh (Invitrogen #C-001-5C) trong môi trường EpiLife (Invitrogen #M-EPI-500-CA) bổ sung thêm các yếu tố tăng trưởng (Invitrogen #S-001-5). Thu các tế bào này bằng 0,05% Trypsin/EDTA (Hyclone #SH30236,01) và tãi các tế bào bằng môi trường EpiLife chứa 5% FBS/EpiLife. Trãi ra đĩa nuôi cấy với nồng độ là 7500 tế bào trong 50ul môi trường EpiLife (không có yếu tố tăng trưởng) vào mỗi giếng của đĩa tãi nuôi cấy mô 384-giếng (Greiner #789168G) và nuôi các tế bào này qua đêm ở nhiệt độ 37°C, độ ẩm là 5% CO₂ trong tủ ẩm nuôi cấy mô. Chuẩn bị đường cong 12-điểm của hợp chất xét nghiệm bằng cách pha loãng liên tục dung dịch gốc 10 µM theo tỷ lệ 1:3 trong DMSO vào đĩa 384-giếng chứa hợp chất (Greiner #789201L). Dùng thiết bị 50nl Pin Head (Perkin Elmer) để chuyển hợp chất pha loãng liên tục này vào đĩa tế bào và sau đó tiếp tục ủ các tế bào này trong 3 giờ. Thực hiện kích thích sự tự phosphoryl hóa của EGFR bằng 10ng/ml EGF (Preprotech #AF-100-15) trong thời gian 5 phút trong tủ ẩm nuôi cấy mô.

ELISA Phospho-EGFR (Y1173):

Phủ lên bề mặt các giếng của đĩa ELISA cứng trắng độ gắn kết cao (Greiner #781074) 5ug/ml kháng thể bắt giữ kháng-EGFR (R&D Systems #AF231) qua đêm trong 50mM đệm cacbonate/bicarbonate có độ pH là 9,5. Các đĩa được cố định bằng 1% BSA (Sigma #A7030) trong PBS trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thực hiện các bước rửa với máy Bio-Tek ELx405 SelectTM dùng 4 chu kỳ của 100ul TBS-T (20mM Tris, 137mM NaCl, 0,05% Tween-20) mỗi giếng. Loại bỏ môi trường và ly giải tế bào trong 40ul đệm ly giải chứa chất ức chế proteaza and phosphatasa (1% Triton X-100, 20mM Tris, có độ pH là 7,5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 150mM NaCl, 1X cocktail chất ức chế hoàn toàn (Roche #11 697 498 001), 1X cocktail chất ức chế Phosphatasa loại II và loại III (Sigma #P5726 và #P0044)). Phản ứng ly giải diễn ra trong thời gian 20 phút trên đá. Thêm 25 ul phần phân ước vào mỗi giếng của đĩa ELISA được cố định và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C và lắc nhẹ. Thêm theo tỷ lệ 1:500 kháng thể kháng-phospho-EGFR (Cell Signaling #4407) trong 0,2% BSA/TBS-T và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa, thêm theo tỷ lệ 1:2,000 kháng thể của thỏ kháng-HRP (Cell Signaling #7074) trong 0,2% BSA/TBS-T và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thực hiện phát hiện sự phát quang hóa học bằng cơ chất SuperSignal

ELISA Pico (ThermoScientific #37069). Đọc tín hiệu trên máy đọc EnVision dùng chương trình cài đặt cho sàng lọc UltraLUM.

Phân tích kết quả:

Các tế bào đối chứng được xử lý với EGF được đặt là có đáp ứng cao nhất là 100%. Với đối chứng âm, dùng 10uM CHV999 để chuẩn tắc hóa số liệu thành có đáp ứng cao nhất là 0% . Với các tham số này, tính giá trị IC_{50} của mỗi hợp chất cho mỗi dòng tế bào sử dụng phép phân tích điều chỉnh đường cong không tuyến tính.

Điều biến EGFR đích trong dòng tế bào HaCaT (EGFR-WT)

Nuôi cấy mô:

Bảo quản các tế bào HaCaT trong 10% FBS/RPMI bổ sung thêm 100µg/ml Penicillin/Streptomycin (Hyclone #SH30236,01). Thu các tế bào này bằng 0,25% Trypsin/EDTA (Hyclone #SH30042.1), tái huyền phù trong 5% FBS/DMEM Pen/Strep và trải ra đĩa nuôi cấy với nồng độ là 10,000 tế bào mỗi giếng trong 50µl môi trường vào đĩa tối 384-giếng với đáy trong (Greiner #789068G). Nuôi các tế bào này qua đêm ở nhiệt độ 37°C, độ ẩm là 5% CO₂ trong tủ ẩm nuôi cấy mô. Chuẩn bị đường cong 12-điểm của hợp chất xét nghiệm bằng cách pha loãng liên tục dung dịch gốc 10 µM theo tỷ lệ 1:3 trong DMSO vào đĩa 384-giếng chứa hợp chất (Greiner #789201L). Dùng thiết bị 50nl Pin Head (Perkin Elmer) để chuyển hợp chất pha loãng liên tục này vào đĩa tế bào và sau đó tiếp tục ủ các tế bào này trong 3 giờ. Thực hiện kích thích sự tự phosphoryl hóa của EGFR bằng 10ng/ml EGF (Preprotech #AF-100-15), được điều chế trong 2% FBS/PBS trong thời gian 5 phút trong tủ ẩm nuôi cấy mô.

ELISA Phospho-EGFR (Y1173):

Phủ lên bề mặt các giếng của đĩa ELISA cứng trắng độ gắn kết cao (Greiner #781074) 5ug/ml kháng thể bắt giữ kháng-EGFR (R&D Systems #AF231) qua đêm trong 50mM đệm cacbonate/bicarbonate có độ pH là 9,5. Các đĩa được cố định bằng 1% BSA (Sigma #A7030) trong PBS trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thực hiện các bước rửa với máy Bio-Tek ELx405 Select™ dùng 4 chu kỳ của 100ul TBS-T (20mM Tris, 137mM NaCl, 0,05% Tween-20) mỗi giếng. Loại bỏ môi trường và ly giải tế bào trong 40ul đệm ly giải chứa chất ức chế proteaza and phosphatasa (1% Triton X-100, 20mM Tris, có độ pH là 7,5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 150mM NaCl, 1X cocktail

chất ức chế hoàn toàn (Roche #11 697 498 001), 1X cocktail chất ức chế Phosphatase loại II và loại III (Sigma #P5726 và #P0044)). Phản ứng ly giải diễn ra trong thời gian 20 phút trên đá. Thêm 25 μ l phân phân ước vào mỗi giếng của đĩa ELISA được cố định và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C và lắc nhẹ. Thêm theo tỷ lệ 1:500 kháng thể kháng-phospho-EGFR (Cell Signaling #4407) trong 0,2% BSA/TBS-T và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi rửa, thêm theo tỷ lệ 1:2,000 kháng thể của thỏ kháng-HRP (Cell Signaling #7074) trong 0,2% BSA/TBS-T và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thực hiện phát hiện sự phát quang hóa học bằng cơ chất SuperSignal ELISA Pico (ThermoScientific #37069). Đọc tín hiệu trên máy đọc EnVision dùng chương trình cài đặt cho sàng lọc UltraLUM.

Phân tích kết quả:

Các tế bào đối chứng được xử lý với EGF được đặt là có đáp ứng cao nhất là 100%. Với đối chứng âm, dùng 10 μ M CHV999 để chuẩn tắc hóa số liệu thành có đáp ứng cao nhất là 0% . Với các tham số này, tính giá trị IC_{50} của mỗi hợp chất cho mỗi dòng tế bào sử dụng phép phân tích điều chỉnh đường cong không tuyến tính.

Kết quả sinh học

Bảng 1 gồm các giá trị IC_{50} xác định được từ các thử nghiệm hóa sinh của EGFR như mô tả trên đây. Trong bảng 1, Cột A và B biểu diễn các giá trị IC_{50} xác định được từ EGFR (L858R/T790M) tương ứng là không có hoặc có bước tiền ủ trong thời gian 90 phút. Đại diện hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC_{50} trong khoảng từ < 1nM đến 10 μ M, cụ thể hơn là trong khoảng từ < 1nM đến 1 μ M.

Bảng 1

Ví dụ	IC_{50} (μ M) Cột A*	IC_{50} (μ M) Cột B**	Ví dụ	IC_{50} (μ M) Cột A*	IC_{50} (μ M) Cột B**
1	0,007	<0,001	17-90	0,199	0,013
2	0,010	<0,001	17-91	0,198	0,007
3-1	0,005	<0,001	17-92	0,213	0,012
3-2	0,007	<0,001	17-93	0,390	0,059
3-3	0,156	0,011	17-94	0,002	<0,001
3-4	0,005	<0,001	17-95	0,002	<0,001
3-5	0,007	<0,001	17-96	0,106	0,011
3-6	0,010	<0,001	17-97	0,204	0,400
3-7	0,006	<0,001	17-98	0,840	0,058
3-8	0,009	<0,001	17-99	1,220	0,097
3-9	0,008	<0,001	17-101	0,990	0,193

Ví dụ	IC50 (μM) Cột A*	IC50 (μM) Cột B**	Ví dụ	IC50 (μM) Cột A*	IC50 (μM) Cột B**
3-10	0,006	<0,001	17-102	0,002	<0,001
3-11	0,005	<0,001	17-103	<0,001	<0,001
3-12	0,133	0,011	17-104	0,018	<0,001
3-13	0,007	<0,001	17-105, 21-6	0,100	0,002
3-14	0,012	<0,001	17-106	0,038	0,002
3-15	0,084	0,005	17-107	0,320	0,380
3-16	0,352	0,36	17-108	0,048	0,005
3-17	0,676	1,204	17-109	0,025	<0,001
3-18	0,135	0,108	17-110	10,8	0,119
4, 21-5	0,410	0,071	17-111	0,004	<0,001
5	0,008	<0,001	17-112	0,040	0,003
6	0,010	<0,001	17-113	0,003	<0,001
7	0,002	<0,001	17-114	0,001	<0,001
8, 21-2	<0,001	<0,001	17-115	3,500	0,013
9	0,006	<0,001	17-116	0,011	<0,001
10	0,390	0,009	17-117	0,036	0,004
11	0,012	<0,001	17-118	0,680	0,005
12	0,271	0,016	17-119	0,062	0,008
13	1,63	0,113	17-120	0,690	0,028
14	0,16	0,009	17-121	0,127	<0,001
15	0,004	<0,001	17-122	0,062	<0,001
16	0,045	0,005	17-123	0,115	0,004
17-1	0,012	<0,001	17-124	0,200	0,008
17-2	0,018	0,002	17-125	0,068	0,003
17-3	0,026	<0,001	17-126	0,001	<0,001
17-4	0,135	0,006	17-127	0,002	<0,001
17-5	0,022	0,001	17-128	0,007	<0,001
17-6	0,189	0,010	17-129	0,002	<0,001
17-7	0,005	<0,001	17-130	0,119	0,006
17-8	7,000	0,137	17-131	0,005	<0,001
17-9	4,100	0,218	17-132	0,041	0,001
17-10	0,014	<0,001	17-133	0,018	0,001
17-11	<0,001	<0,001	17-134	0,930	0,010
17-12	0,064	0,003	17-135	0,620	0,008
17-13	0,006	<0,001	17-136	1,760	0,030
17-14	0,033	0,005	17-137	1,550	0,044
17-15	0,012	<0,001	17-138	0,147	0,009
17-16	0,007	<0,001	17-139	0,147	0,005
17-17	0,004	<0,001	17-140	0,940	0,043
17-18	0,014	<0,001	17-141	0,247	0,010
17-19	0,330	0,007	17-142	0,320	0,010
17-20	0,430	0,032	17-143	0,233	0,014

Ví dụ	IC50 (μM) Cột A*	IC50 (μM) Cột B**	Ví dụ	IC50 (μM) Cột A*	IC50 (μM) Cột B**
17-21	0,005	<0,001	17-144	0,002	<0,001
17-22	0,003	<0,001	17-145	0,001	<0,001
17-23	0,003	<0,001	17-146	0,002	<0,001
17-24	0,006	<0,001	17-147	0,002	<0,001
17-25	<0,002	<0,001	17-148	0,002	<0,001
17-26	0,005	<0,001	17-149	0,002	<0,001
17-27	0,021	0,002	17-150	0,003	<0,001
17-28	0,014	<0,001	17-151	0,001	<0,001
17-29	0,020	<0,001	17-152	0,002	<0,001
17-30	0,005	<0,001	17-153	0,002	<0,001
17-31	0,016	<0,001	17-154	0,002	<0,001
17-32	0,014	<0,001	17-155	0,002	<0,001
17-33	0,008	<0,001	17-156	0,001	<0,001
17-34	1,050	0,038	17-157	0,003	<0,001
17-35	0,006	<0,001	17-158	0,002	<0,001
17-36	10,6	0,350	17-159	0,002	<0,001
17-37	0,062	0,005	17-160	0,007	<0,001
17-38	0,117	0,006	17-161	0,008	<0,001
17-39	0,120	0,007	17-162	0,054	0,004
17-40	0,007	<0,001	17-163	0,070	0,005
17-41	0,008	<0,001	17-164	0,055	0,005
17-42	<0,002	<0,001	17-165	0,054	0,004
17-43	0,006	<0,001	17-166	0,039	0,003
17-44	0,007	<0,001	17-167	2,620	0,128
17-45	0,006	<0,001	17-168	1,110	0,095
17-46	0,092	0,005	17-169	1,750	0,186
17-47	0,009	<0,001	17-170	0,660	0,006
17-48	0,007	<0,001	17-171	2,400	0,316
17-49	0,029	0,001	17-172	1,750	0,268
17-50	0,009	<0,001	17-173	6,600	0,285
17-51	1,950	0,048	17-174	0,210	0,010
17-52	0,002	<0,001	17-175	0,004	<0,001
17-53	0,002	<0,001	17-176	0,018	<0,001
17-54	0,090	0,005	17-177	0,003	<0,001
17-55	0,007	<0,001	17-178	0,097	0,006
17-56	0,020	0,002	17-179	0,230	0,012
17-57	<0,001	<0,001	17-180	0,003	<0,001
17-58	0,005	<0,001	17-181	0,003	<0,001
17-59	0,105	0,006	17-182	0,472	0,022
17-61	0,004	<0,001	17-184	16,13	5,84
17-62	0,140	0,006	17-185	0,002	<0,001
17-63	0,003	<0,001	17-186	0,004	<0,001
17-64	0,020	0,001	17-187	0,022	0,001

Ví dụ	IC ₅₀ (μM) Cột A*	IC ₅₀ (μM) Cột B**	Ví dụ	IC ₅₀ (μM) Cột A*	IC ₅₀ (μM) Cột B**
17-65	0,004	<0,001	17-188	0,04	0,003
17-66	0,005	<0,001	17-189	0,005	<0,001
17-67	0,003	<0,001	17-190	0,003	<0,001
17-68	0,003	<0,001	17-191	0,004	<0,001
17-69	0,002	<0,001	17-192	0,003	<0,001
17-70	<0,001	<0,001	17-193	0,002	<0,001
17-71	0,002	<0,001	17-194	0,068	0,006
17-72	0,004	<0,001	17-195	0,116	0,007
17-73	<0,001	<0,001	17-196	0,374	0,025
17-74	0,003	<0,001	17-197	1,666	0,117
17-75	0,017	<0,001	18	2,590	0,041
17-76	<0,001	<0,001	19	0,218	0,010
17-77	0,003	<0,001	20	0,110	0,005
17-78	0,006	<0,001	21-1	0,171	0,012
17-79	0,005	<0,001	21-3	0,700	0,098
17-80	<0,001	<0,001	21-4	0,006	<0,001
17-81	0,002	<0,001	21-7A	2,010	0,560
17-82	0,007	<0,001	21-7B	0,008	<0,001
17-83	0,020	0,001	21-8A	0,620	0,033
17-84	0,049	0,003	21-8B	0,006	<0,001
17-85	0,038	0,003	21-9A	32,35	3,7
17-86	0,040	0,004	21-9B	0,894	0,024
17-87	<0,001	<0,001	21-10A	6,05	0,572
17-88	0,390	0,040	21-10B	0,222	0,014
17-89	1,010	2,320			

* Cột A - EGFR (L858R/T790M) không có bước tiền ủ

**Cột B - EGFR (L858R/T790M) có bước tiền ủ trong thời gian 90 phút

Bảng 2 gồm các giá trị IC₅₀ xác định được từ các thử nghiệm điều biến EGFR đích trong dòng tế bào được thiết kế NIH/3T3. Hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC₅₀ với L858R/T790M và L858R trong khoảng từ < 1nM đến 10μM, cụ thể hơn là trong khoảng từ < 1nM đến 1μM. Mặt khác, hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC₅₀ với dòng tế bào NIH3T3 EGFR WT trong khoảng từ < 1nM đến 10μM, và trong một số trường hợp là trong khoảng từ 1nM đến >10μM.

Bảng 2

Ví dụ	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R/T790M)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (WT)
1	0,004	0,004	0,152
2	0,011	0,008	0,183
3-1	0,004	0,003	0,235
3-2	0,006	0,006	0,303
3-3	0,174	0,157	>7,6
3-4	0,005	0,003	0,058
3-5	0,006	0,006	0,259
3-6	0,032	0,018	0,114
3-7	0,021	0,009	0,890
3-12	0,123	0,050	1,130
3-13	0,022	0,014	0,410
3-14	0,012	0,011	0,780
3-15	0,148	0,111	7,300
5	0,011	0,015	0,259
6	0,002	0,004	0,340
7	0,001	0,001	0,019
8	0,001	0,001	0,021
9	0,002	0,008	0,101
10	0,037	0,340	>10,0
11	0,002	0,002	0,120
17-1	0,011	0,081	>10,0
17-2	0,015	0,018	0,380
17-3	0,015	0,034	0,860
17-4	0,058	0,062	1,400
17-5	0,011	0,008	0,172
17-6	0,244	0,700	6,000
17-7	0,003	0,015	0,550
17-8	0,370	5,500	>10,0
17-9	0,194	8,600	>10,0
17-10	0,003	0,007	1,650
17-11	0,002	0,015	1,540
17-12	0,008	0,052	4,400
17-13	0,001	0,008	0,430
17-14	0,003	0,016	1,080
17-15	0,006	0,017	0,204
17-16	0,017	0,015	0,282
17-17	0,005	0,008	0,211
17-18	0,004	0,020	2,480
17-19	0,044	0,330	>10,0
17-20	0,073	0,750	>10,0
17-21	0,004	0,007	0,320

Ví dụ	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R/T790M)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (WT)
17-22	0,002	0,004	0,271
17-23	0,003	0,004	0,149
17-24	0,006	0,005	0,094
17-25	<0,001	0,002	0,057
17-26	0,005	0,003	0,139
17-27	0,005	0,012	0,670
17-28	0,010	0,004	0,283
17-29	0,017	0,028	0,820
17-30	0,004	0,003	0,167
17-31	0,005	0,019	0,750
17-32	0,004	0,007	0,206
17-33	0,005	0,002	0,224
17-34	0,221	0,530	>10,0
17-35	0,005	0,005	0,140
17-36	2.960	3,500	>10,0
17-37	0,042	0,032	1,650
17-38	0,049	0,093	1,920
17-39	0,072	0,221	5,200
17-40	0,008	0,017	0,490
17-41	0,004	0,012	0,440
17-42	0,002	0,002	0,053
17-43	0,004	0,014	0,480
17-44	0,003	0,015	0,390
17-45	0,003	0,002	0,057
17-46	0,031	0,002	0,057
17-47	0,003	0,002	0,052
17-48	0,004	0,005	0,122
17-49	0,027	0,006	0,330
17-50	0,009	0,005	0,086
17-51	0,650	0,470	7,600
17-52	<0,001	0,003	0,103
17-53	0,002	0,003	0,058
17-54	0,041	0,022	0,560
17-55	0,003	0,002	0,022
17-56	0,008	0,017	0,263
17-57	0,002	<0,001	0,020
17-58	0,002	0,002	0,026
17-59	0,019	0,020	0,370
17-60	0,002	0,002	0,012
17-61	0,003	<0,001	0,011
17-62		0,234	2,500
17-63		0,003	0,038
17-64	0,005	0,002	0,021

Ví dụ	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R/T790M)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (WT)
17-65	0,002	0,002	0,012
17-66	0,009	0,005	0,129
17-67	0,001	0,004	0,050
17-68	0,001	0,002	0,023
17-69	<0,001	0,001	0,020
17-70	<0,001	0,001	0,035
17-71	0,002	0,002	0,029
17-72	0,001	0,004	0,063
17-73	<0,001	0,001	0,016
17-74	0,002	0,004	0,076
17-75	0,007	0,025	0,218
17-76	<0,001	<0,001	0,004
17-77	0,001	0,001	0,008
17-78	0,006	0,005	0,152
17-79	0,002	0,005	0,062
17-80	<0,001	<0,001	0,002
17-81	0,002	0,003	0,067
17-82	0,007	0,007	0,187
17-83	0,027	0,022	0,600
17-84	0,028	0,040	1,940
17-85	0,020	0,043	0,600
17-86	0,008	0,030	0,450
17-87	<0,001	<0,001	0,013
17-88	0,209	0,158	8,400
17-89	7,500	0,460	0,700
17-90	0,055	0,054	0,760
17-91	0,042	0,033	1,010
17-92	0,057	0,043	1,830
17-93	0,350	0,281	4,200
17-94	<0,001	0,001	0,031
17-95	0,002	0,002	0,026
17-96	0,004	0,016	1,980
17-100	0,026	0,340	>10,0
17-102	0,002	0,001	0,047
17-103	<0,001	<0,001	0,019
17-104	0,020	0,023	0,610
17-105	0,012	0,149	>10,0
17-106	0,007	0,124	>10,0
17-108	0,021	0,306	>10,0
17-109	0,028	0,032	0,880
17-110	0,460	4,700	>10,0
17-111	0,001	0,003	0,047
17-112	0,006	0,040	>10,0

Ví dụ	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R/T790M)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (L858R)	NIH3T3 IC50 (μM) EGFR (WT)
17-113	0,001	0,001	0,081
17-114	<0,001	0,002	0,143
17-115	0,165	1,600	>10,0
17-116	0,008	0,019	0,470
17-117	0,006	0,050	6,400
17-118	0,005	0,156	>10,0
17-119	0,008	0,051	5,000
17-120	0,860	8,200	>10,0
17-121	0,016	0,259	>10,0
17-122	0,020	0,176	>10,0
17-123	0,017	0,174	>10,0
17-124	0,023	0,271	>10,0
17-125	0,013	0,087	>7,6
17-126	<0,001	<0,001	0,024
17-127	0,001	0,004	0,099
17-128	0,002	0,006	0,186
17-129	0,002	0,002	0,045
17-130	0,016	0,094	1,410
17-131	0,002	0,010	0,311
17-132	0,012	0,047	2.870
17-133	0,006	0,041	1,290
17-134	0,073	0,630	>10,0
17-135	0,045	0,400	>10,0
17-136	6,500	>10,0	8,200
17-137	7,900	>10,0	>10,0
17-138	0,067	0,450	>10,0
17-139	0,043	0,305	>9,1
17-140	0,181	1,640	7,900
17-141	0,097	0,680	7,800
17-142	0,090	0,340	5,200
17-143	0,046	0,313	>10,0
17-144	<0,001	<0,001	0,029
17-145	0,001	<0,001	0,026
17-146	0,004	0,003	0,137
17-147	<0,001	<0,001	0,025
17-148	0,002	0,001	0,083
17-149	<0,001	<0,001	0,015
17-150	0,001	0,001	0,042
17-151	0,001	<0,001	0,014
17-152	0,001	<0,001	0,032
17-153	0,001	0,001	0,037
17-154	0,001	<0,001	0,010
17-155	0,002	0,002	0,065

Ví dụ	NIH3T3 IC ₅₀ (μM) EGFR (L858R/T790M)	NIH3T3 IC ₅₀ (μM) EGFR (L858R)	NIH3T3 IC ₅₀ (μM) EGFR (WT)
17-161	0,009	0,006	0,281
17-167	0,140	4,800	>10,0
17-168	0,072	0,600	>2,77
17-169	0,140	1,750	8,200
17-170	0,010	0,390	>10,0
17-171	0,160	1,860	9,900
17-172	0,173	1,400	8,700
17-173	0,840	0,670	>10,0
18	6,300	>10,0	>10,0
19	0,026	0,226	>10,0
20	0,820	3,300	>10,0
21-1	0,120	2,230	>10,0
21-3	0,450	2,200	>10,0
21-4	0,002	0,004	0,239
21-7A	0,490	3,200	>10,0
21-7B	0,002	0,012	0,650
21-8A	0,138	0,211	0,980
21-8B	0,002	0,001	0,016

Bảng 2 gồm các giá trị IC₅₀ xác định được từ các thử nghiệm điều biến EGFR đích trong dòng tế bào được thiết kế NIH/3T3. Hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC₅₀ với L858R/T790M và L858R trong khoảng từ <1nM đến 10μM, cụ thể hơn là trong khoảng từ < 1nM đến 1μM. Mặt khác, hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC₅₀ với dòng tế bào NIH3T3 EGFR WT trong khoảng từ < 1nM đến 10μM, và trong một số trường hợp là trong khoảng từ 1nM đến >10μM.

Bảng 3 gồm các giá trị IC₅₀ xác định được từ các thử nghiệm điều biến EGFR đích trong các dòng tế bào H1975 (EGFR L858/T790M), H3255 (EGFR L858R), HCC827 (Del E746-A750), HEK_n (EGFR WT) và HaCaT (EGFR WT). Hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC₅₀ trong khoảng từ 1nM đến 10μM, cụ thể hơn là trong khoảng từ < 1nM đến 1μM. Mặt khác, hợp chất theo sáng chế cho thấy sự ức chế IC₅₀ với các dòng tế bào HEK_n (EGFR WT) và/hoặc HaCaT (EGFR WT) trong khoảng từ 0,01μM đến 10μM, và trong một số trường hợp là trong khoảng từ 0,01μM đến >10μM.

Bảng 3

Ví dụ	H1975 IC50 (μM)	H3255 IC50 (μM)	HCC827 IC50 (μM)	HEKn (HaCaT) IC50 (μM)
1	0,008	0,012	0,002	0,450
2	0,010	0,015	<0,001	0,910
3-1	0,006	0,007		0,340
3-2	0,009	0,011		0,720
3-3	0,249	0,320	0,108	6,400
3-4	0,006	0,007	<0,001	0,320
3-5	0,008	0,012	<0,001	0,580
3-6	0,025	0,022	0,018	1,250
3-8	0,009	0,010	0,004	0,194
3-9	0,007	0,012	0,005	0,590
3-10	0,008	0,013		0,620
3-11	0,007	0,009		0,169
3-12	0,186	0,200		>10,0
3-13	0,019	0,012		0,900
3-15	0,086	0,090	0,040	4,500
3-16	0,899	2,532		(>10,0)
3-17	3,48	6,4		(>10,0)
3-18	1,054	0,719	0,48	(>10,0)
5	0,013	0,030		1,180
6	0,016	0,034	0,007	1,520
7	0,001	0,002		0,074
8	0,001	0,002		0,082
9	0,003	0,008		0,152
12	0,05	0,111		(>10,0)
13	0,113	0,312		(>10,0)
14	0,027	0,071		(2,064)
15	0,001	0,003	0,001	(0,139)
16	0,058	0,06		(1,099)
17-1	0,005	0,033	0,014	0,730
17-2	0,076	0,170		2,340
17-4	0,105	0,156		>10,0
17-12	0,010	0,147	0,030	>10,0
17-15	0,006	0,022		0,259
17-16	0,010	0,028		0,295
17-17	0,003	0,008		0,176
17-24	0,007	0,009		0,225
17-25	0,002	0,026		0,251
17-26	0,005	0,015		0,190
17-27	0,012	0,088		1,000
17-28	0,024	0,081		0,370
17-29	0,093	0,290		2,610

Ví dụ	H1975 IC50 (μM)	H3255 IC50 (μM)	HCC827 IC50 (μM)	HEKn (HaCaT) IC50 (μM)
17-30	0,010	0,037		0,313
17-33	0,005	0,065		0,259
17-35	0,004	0,005		0,285
17-37	0,128	0,135		>10,0
17-40	0,007	0,130		0,760
17-42	0,002	0,013		0,206
17-45	0,007	0,003		0,142
17-46	0,132	0,005		0,212
17-47	0,017	0,004		0,186
17-48	0,010	0,007		0,380
17-52	0,002	0,005		0,320
17-53	0,002	0,004		0,261
17-54	0,078	0,081		4,900
17-58	0,003	0,009		0,154
17-67	0,002	0,015		0,249
17-68	0,002	0,008		0,203
17-69	0,001	0,006		0,071
17-70	<0,001	0,007		0,185
17-71	0,002	0,003		0,134
17-72	0,003	0,012		0,220
17-74	0,002	0,011		0,261
17-75	0,026	0,085		3,140
17-76	<0,001	0,001		0,014
17-77	0,002	0,001		0,024
17-78	0,134	0,037		1,680
17-79	0,002	0,007		0,176
17-80	<0,001	<0,001		0,004
17-81	0,002	0,004		0,162
17-82	0,010	0,029		0,370
17-83	0,029	0,072		2,330
17-84	0,037	0,137		1,660
17-85	0,038	0,111		2,080
17-86	0,012	0,057		0,710
17-87	0,002	<0,001		0,037
17-94	0,001	0,002		0,045
17-95	0,003	0,003		0,127
17-103	0,001	0,002	<0,001	0,098
17-105	0,027	0,243	0,207	>10,0
17-106	0,009	0,083	0,153	>10,0
17-108	0,014	0,044		>10,0
17-109	0,014	0,043		1,680
17-111	<0,001	0,008		0,203
17-112	0,015	0,155	0,135	>10,0

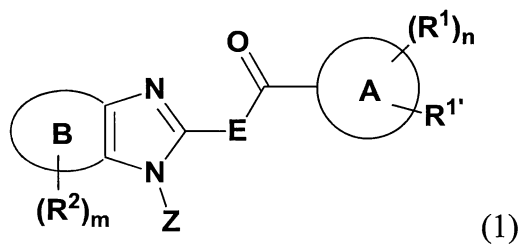
Ví dụ	H1975 IC50 (μM)	H3255 IC50 (μM)	HCC827 IC50 (μM)	HEKn (HaCaT) IC50 (μM)
17-113	0,002	0,004	<0,001	0,265
17-114	<0,001	0,004		0,100
17-117	0,013	0,290	0,243	>10,0
17-118	0,640	>10,0		>10,0
17-119	0,010	0,118	0,071	>6,9
17-122	0,016	0,390	0,090	>10,0
17-123	0,022	0,199	0,291	>10,0
17-124	0,022	0,490		>10,0
17-126	<0,001	0,002	<0,001	0,065
17-129	0,001	0,004		0,028
17-132	0,009	0,108		2.850
17-142	0,105	0,640		>10,0
17-144	<0,001	0,001	<0,001	0,072
17-145	0,001	0,002	<0,001	0,095
17-147	<0,001	0,002	<0,001	0,079 (0,044)
17-148	0,001	0,002	<0,001	0,077 (0,052)
17-149	<0,001	0,002	<0,001	0,076 (0,048)
17-150	0,002	0,003	<0,001	0,129 (0,059)
17-151	<0,001	0,001	<0,001	0,036
17-152	0,001	0,002	<0,001	0,112 (0,046)
17-153	<0,001	0,002	<0,001	0,061
17-154	<0,001	0,002	<0,001	0,079 (0,038)
17-155	0,002	0,002	<0,001	0,061
17-156	<0,001	0,002	<0,001	0,128
17-157	0,002	0,007	0,002	0,308
17-158	<0,001	0,002		0,082 (0,067)
17-159	<0,001	0,002		0,070 (0,084)
17-160	0,001	0,017		0,237
17-161	0,008	0,009		0,269
17-162	0,038	0,145	0,023	4,600
17-163	0,043	0,051	0,011	1,260
17-164	0,058	0,073	0,009	2,270
17-165	0,039	0,050	0,031	4,500
17-166	0,033	0,060	0,007	1,540
17-174	0,093	0,202		>10,0 (>10,0)
17-175	0,002	0,004		0,289 (0,522)
17-176	0,014	0,020	0,004	0,870
17-177	0,004	0,004		0,093
17-178	0,117	0,106	0,038	4,200
17-179	0,234	0,188		5.400
17-180	0,001	0,001	0,001	(0,092)
17-181	0,001	0,001	0,001	(0,077)

Ví dụ	H1975 IC50 (μM)	H3255 IC50 (μM)	HCC827 IC50 (μM)	HEKn (HaCaT) IC50 (μM)
17-182	0,77	0,422		(>10,0)
17-184	3,74	4,84		(>10,0)
17-185	0,001	0,002	0,001	0,044 (0,044)
17-186	0,002	0,01	0,002	0,291 (0,213)
17-187	0,013	0,014	0,002	(0,475)
17-188	0,016	0,039	0,01	(0,87)
17-189	0,003	0,005		(0,083)
17-190	0,002	0,003		(0,047)
17-191	0,002	0,003		(0,059)
17-192	0,002	0,002		(0,037)
17-193	0,001	0,002	0,001	(0,044)
17-194	0,041	0,067	0,016	(0,576)
17-195	0,036	0,181	0,045	(7,12)
17-196	0,277	0,295		(>10,0)
17-197	0,935	2,0		(>10,0)
19	0,168	2,020		>10,0
21-4	0,001	0,013		0,285
21-8B	0,004	0,002		0,095
21-9A	>10	6.58		(>10,0)
21-9B	0,314	0,312		(>10,0)
21-10A	>10	1,539		(>10,0)
21-10B	0,421	0,077		(6,09)

Cần hiểu rằng các ví dụ và phương án mô tả trên đây chỉ với mục đích minh họa sáng chế và các biến đổi hoặc thay đổi nhỏ khác của chúng có thể được tạo ra bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và nằm trong phạm vi và tầm ảnh hưởng của việc ứng dụng này và phạm vi bảo hộ được đề cập. Các công bố, sáng chế và ứng dụng sáng chế được trích dẫn trong bản mô tả này bằng cách kết hợp bằng việc tham khảo cho mọi mục đích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1) hoặc chất hỗ biến của nó:



trong đó vòng A là aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 4 đến 12 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

vòng B là phenyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

E là NH hoặc CH₂;

R¹ và R^{1'} độc lập là hydro; halo; xyano; C₁₋₆ alkyl; C₁₋₆ haloalkyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; phenyl, dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng oxo; -X¹-C(O)OR³; -X¹-O-C(O)R³; -X¹-C(O)R³;

-X¹-C(O)NR⁴R⁵; -X¹-C(O)NR⁴-X³-C(O)OR³; -X¹-C(O)NR⁴-X³-S(O)₀₋₂ R⁶; -X¹-NR⁴R⁵;

-X¹NR⁴-X²-C(O)R³; -X¹-NR⁴-X²-C(O)OR³; -X¹-NR⁴-X²-C(O)NR⁴R⁵;

-X¹-NR⁴-X³-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-NR⁴S(O)₂R⁶; -X¹-OS(O)₂R⁶; -X¹-OR³; -X¹-O-X⁴-OR³;

-X¹-O-X⁴-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-O-X⁴-NR⁴R⁵; -X¹-S(O)₀₋₂R⁶; -X¹-S(O)₀₋₂-X³-NR⁴R⁵;

-X¹-C(O)NR⁴-X³-P(O)R^{6a}R^{6b}; -X¹-NR⁴-X¹-P(O)R^{6a}R^{6b}; -X¹-O-X¹-P(O)R^{6a}R^{6b};

$-X^1-P(O)R^{6a}-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$ hoặc $-X^1-S(O)_2NR^4R^5$; trong đó mỗi phenyl, heteroaryl, hoặc dị vòng trong R^1 không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

R^2 được chọn từ hydro; halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; phenyl, dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng oxo; $-X^1-C(O)OR^3$; $-X^1-O-C(O)R^3$; $-X^1-C(O)R^3$;

$-X^1-C(O)NR^4R^5$; $-X^1-C(O)NR^4-X^3-C(O)OR^3$; $-X^1-C(O)NR^4-X^3-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-NR^4R^5$;

$-X^1NR^4-X^2-C(O)R^3$; $-X^1-NR^4-X^2-C(O)OR^3$; $-X^1-NR^4-X^2-C(O)NR^4R^5$;

$-X^1-NR^4-X^3-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-NR^4S(O)_2R^6$; $-X^1-OS(O)_2R^6$; $-X^1-OR^3$; $-X^1-O-X^4-OR^3$;

$-X^1-O-X^4-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-O-X^4-NR^4R^5$; $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-S(O)_{0-2}-X^3-NR^4R^5$;

$-X^1-C(O)NR^4-X^3-P(O)R^{6a}R^{6b}$; $-X^1-NR^4-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$; $-X^1-O-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$;

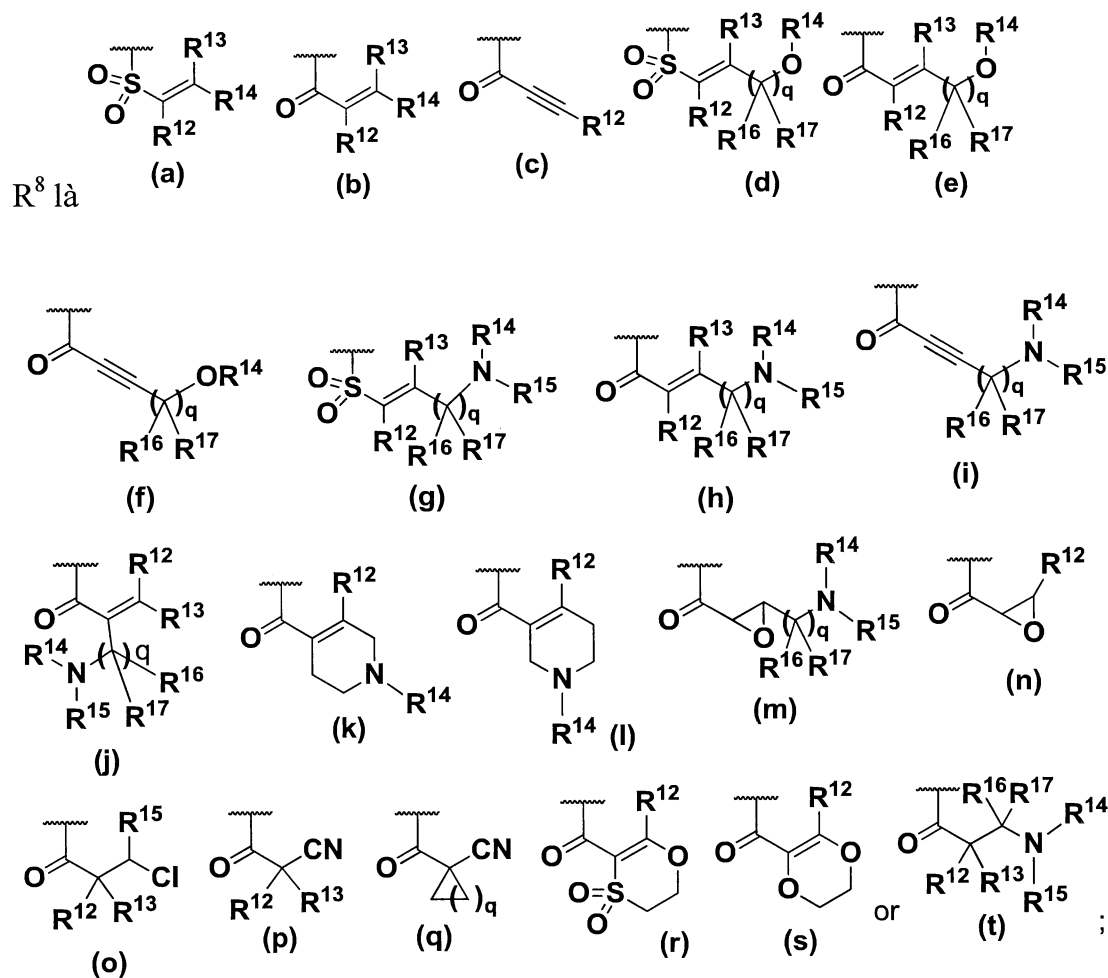
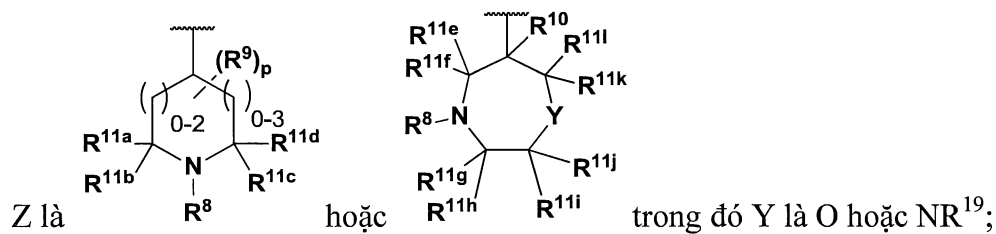
$-X^1-P(O)R^{6a}-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$; $-X^1-S(O)_2NR^4R^5$ và ((4-axetypiperazin-1-yl)metyl); trong đó mỗi phenyl, heteroaryl, hoặc dị vòng R^2 không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 R^7 ;

R^6 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{6a} và R^{6b} độc lập là hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng

có 4 đến 12 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;



R⁹ và R¹⁰ độc lập là hydro, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, xyano, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy;

R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{11h}, R¹¹ⁱ, R^{11j}, R^{11k} và R^{11l} độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ haloalkyl;

R^{12} và R^{13} độc lập là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, $-L^1-R^{23}$, $-(CR^aR^b)_{2-3}-R^c$ hoặc $-L^2-R^d$; hoặc R^{14} và R^{15} cùng với N trong $NR^{14}R^{15}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{18} ;

R^{16} và R^{17} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{16} và R^{17} cùng với cacbon mà chúng được gắn vào có thể tạo ra C_{3-6} xycloalkyl;

X^1 và X^2 độc lập là liên kết hoặc C_{1-6} alkyl;

X^3 là C_{1-6} alkyl;

X^4 là C_{2-6} alkyl;

R^{19} là hydro, C_{1-6} alkyl, COR^{20} , $COOR^{20}$, $CONR^{20}R^{21}$ hoặc $S(O)_2R^{20}$;

R^{20} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl hoặc xycloalkyl;

R^{21} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; hoặc R^{20} và R^{21} cùng với N trong $NR^{20}R^{21}$ có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, P và tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{22} ;

R^7 , R^{18} và R^{22} độc lập là oxo, halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy hoặc C_{1-6} haloalkoxy;

R^{23} độc lập là C_{3-7} xycloalkyl, hoặc dị vòng có 4 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo; và R^{23} không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^3-R^e$ hoặc $-L^4-R^f$;

R^c và R^e độc lập là halo, xyano, hydroxy, $-OR^{24}$, $-NRR^{25}$, $-NR-CO_2R^{24}$, $-NR-SO_2-R^{26}$, $-NR-COR^{26}$, $-NR-C(O)-NRR^{25}$, $-OC(O)-NRR^{25}$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng halo, C_{1-6} alkoxy, hydroxy hoặc xyano;

R^d và R^f độc lập là $-SO_2NRR^{25}$, $-CONRR^{25}$, $-C(O)OR^{24}$, $-SO_2R^{26}$ hoặc $C(O)R^{26}$;

R^{24} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^2-R^{23a}$ hoặc $-(CR^aR^b)_{2-3}-N(R^aR^b)_2$;

R^{25} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^2-R^{23b}$ hoặc $-(CR_2)_{2-3}-N(R^aR^b)_2$;

R^{26} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-L^2-R^{23c}$ hoặc $-(CR^aR^b)_{1-3}-N(R^aR^b)_2$;

R^{23a} , R^{23b} và R^{23c} độc lập là được chọn từ R^{23} ;

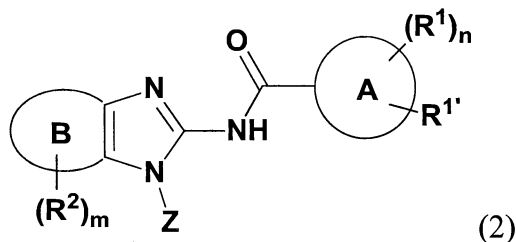
R , R^a và R^b độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

L^1 , L^2 , L^3 và L^4 độc lập là liên kết hoặc $-(CR^aR^b)_{1-3}$; và

n và m độc lập là 1-3; và p và q là 1 đến 4;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (2):



trong đó vòng A là aryl một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh; heteroaryl có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; hoặc dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tùy ý được thế bằng oxo;

R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl;

$-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-OR^3$; $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$; $-X^1-P(O)R^{6a}R^{6b}$; phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S;

R^2 được chọn từ hydro, halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl;

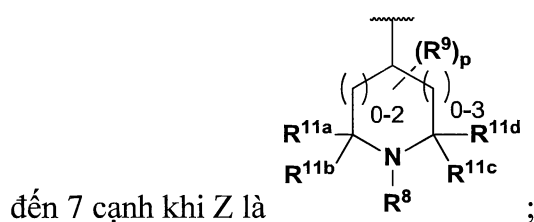
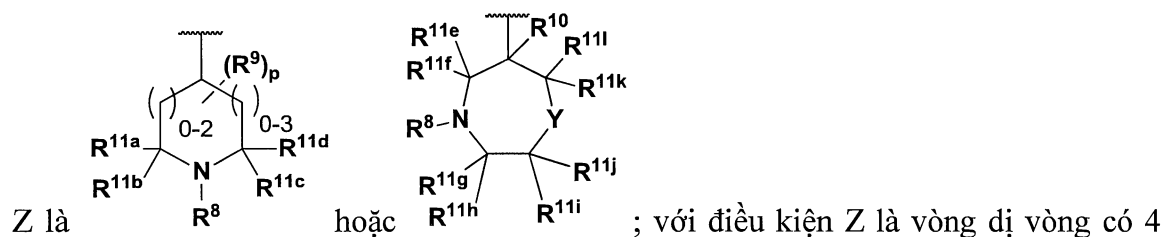
- $X^1-C(O)OR^3$; - $X^1-C(O)R^3$; - $X^1-C(O)NR^4R^5$; - $X^1-C(O)NR^4-X^3-C(O)OR^3$;

- $X^1-C(O)NR^4-X^3-S(O)_{0-2}R^6$; - $X^1-NR^4R^5$; - $X^1NR^4-X^2-C(O)R^3$; - $X^1-NR^4-X^3-S(O)_{0-2}R^6$;

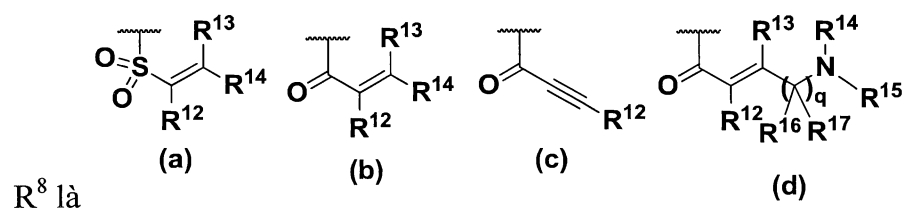
- X^1-OR^3 ; - $X^1-O-X^4-OR^3$; - $X^1-S(O)_{0-2}R^6$; - $X^1-O-X^4-NR^4R^5$; hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl;

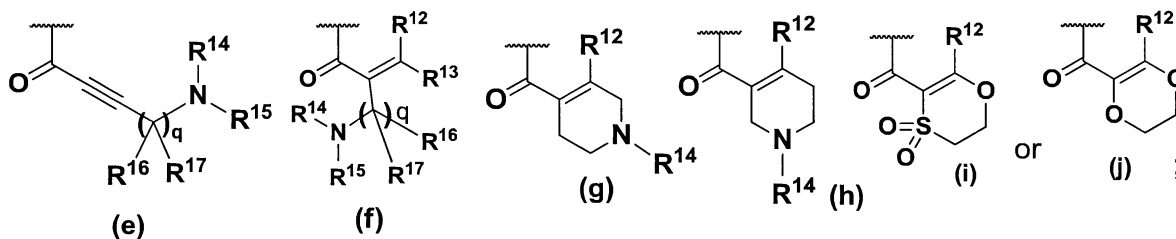
R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng 1-4 nhóm R^7 ;

R^6 , R^{6a} và R^{6b} là C_{1-6} alkyl;



Y là O hoặc NR^{19} ;





R⁹, R¹⁰, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{11h}, R¹¹ⁱ, R^{11j}, R^{11k} và R^{11l} là hydro;

R¹², R¹³, R¹⁶ và R¹⁷ độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

R¹⁴ và R¹⁵ độc lập là hydro; C₁₋₆ alkyl; -C(O)O-(C₁₋₆ alkyl); C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆ alkyl; hoặc R¹⁴ và R¹⁵ cùng với N trong NR¹⁴R¹⁵ có thể tạo ra có thể tạo ra vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1-2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và P, và tùy ý được thế bằng nhóm 1-4 R¹⁸;

R⁷ và R¹⁸ độc lập là oxo, halo, hydroxy, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ alkoxy;

R¹⁹ hydro, COR²⁰ hoặc COOR²⁰;

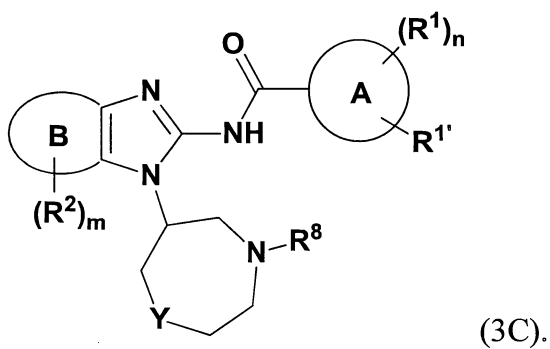
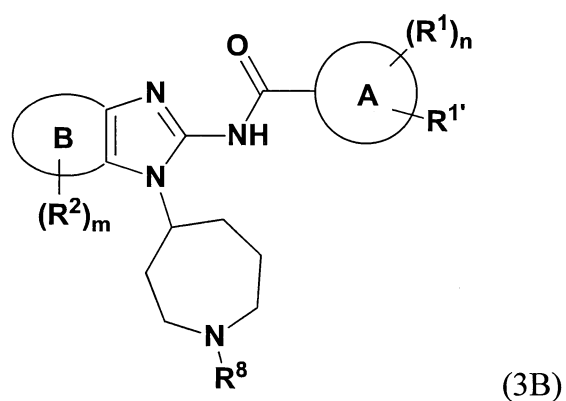
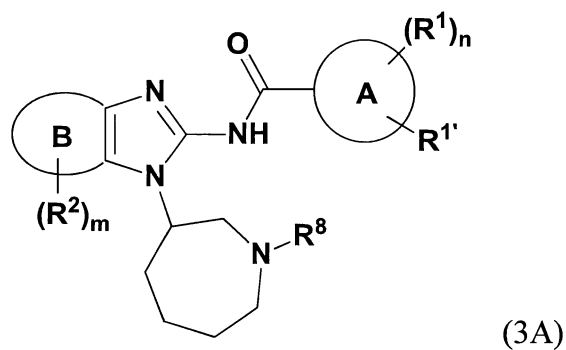
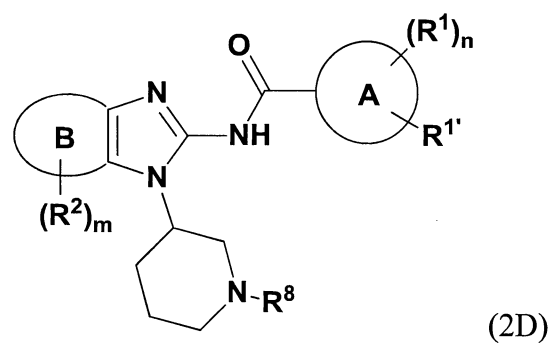
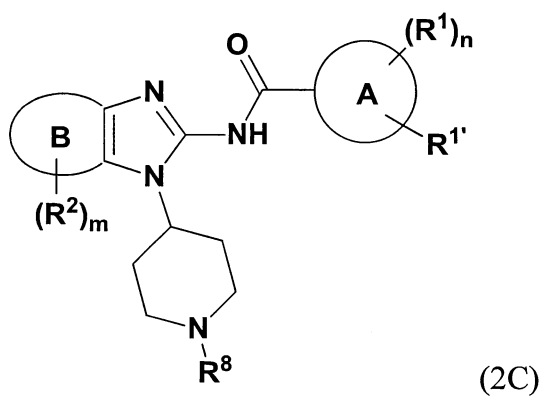
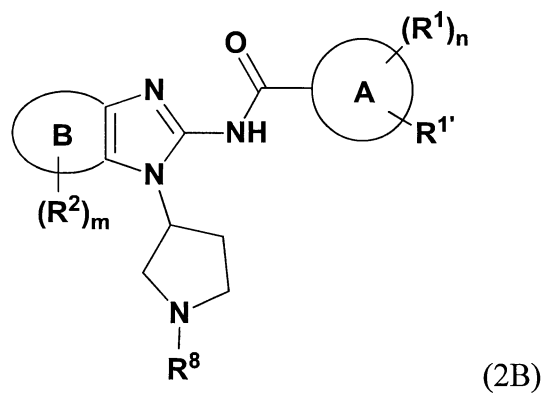
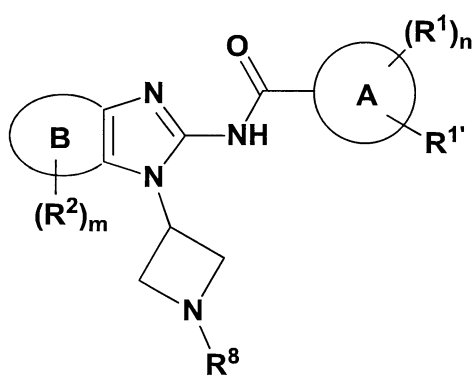
R²⁰ là C₁₋₆ alkyl;

p là 1;

m và q độc lập là 1 đến 2; và

vòng B, X¹, X², X³ và X⁴ và n là như được xác định ở điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (2A), (2B), (2C), (2D), (3A), (3B) hoặc (3C):



4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó vòng B cùng với nguyên tử mà nó được gắn vào tạo ra phenyl,

pyridyl hoặc piperidyl được ngưng tụ, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng $(R^2)_m$; và

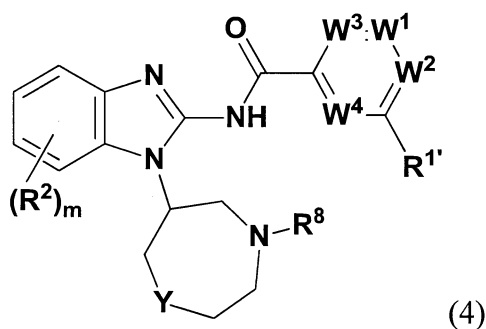
m và R^2 là như được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

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

vòng A là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridin-2-onyl, oxazolyl, furanyl, thiazolyl, imidazol[2,1-*b*]thiazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, imidazo[1,5-*a*]pyridinyl hoặc naphthyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng $(R^1)_n$ và $R^{1'}$;

R^1 , $R^{1'}$ và n là như được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

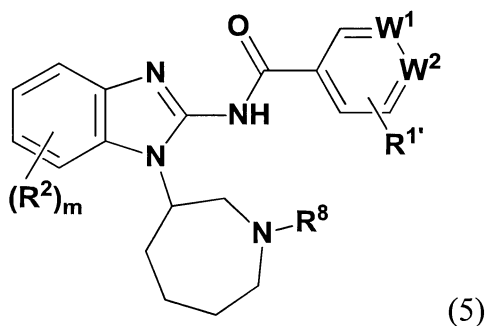
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (4):



trong đó W^1 , W^2 , W^3 và W^4 độc lập là CR^1 hoặc N; và

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^8 , Y và m được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này có công thức (5):



trong đó W^1 và W^2 độc lập là CR^1 hoặc N; và

$R^1, R^{1'}, R^2, R^8$ và m là như được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; halo; xyano; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} haloalkyl; $-X^1-NR^4R^5$; $-X^1-OR^3$; $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$; phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl; tetrazolyl hoặc pyrolyl;

mỗi X^1 là liên kết hoặc CH_2 ;

R^3, R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 tạo ra piperidinyl; và

R^6 là như được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, tetrazolyl, pyrolyl, $-X^1-NR^4R^5$, $-X^1-OR^3$, $-X^1-S(O)_{0-2}R^6$ hoặc phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-6} alkyl;

$R^{1'}$ là hydro, halo hoặc C_{1-6} alkyl;

R^3, R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; hoặc trong đó R^4 và R^5 cùng với N trong NR^4R^5 tạo ra piperidinyl;

X^1 là liên kết hoặc CH_2 ; và

R^6 là như được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và $R^{1'}$ độc lập là hydro; metyl; t-butyl; triflometyl; methoxy; ethoxy; triflomethoxy; diflomethoxy; flo; chloro; xyano; dimethylamino; metylsulfonyl; dimethylphosphoryl; tetrazolyl; pyrolyl; phenyl không được thế hoặc được thế bằng metyl; hoặc piperidinyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^2 là hydro; clo; metyl; triflometyl; metoxy; isopropoxy; xyano; hydroxymetyl; metoxymetyl; etoxymetyl; metylsulfonyl; metylcacbonyl; cacboxy; metoxycacbonyl;

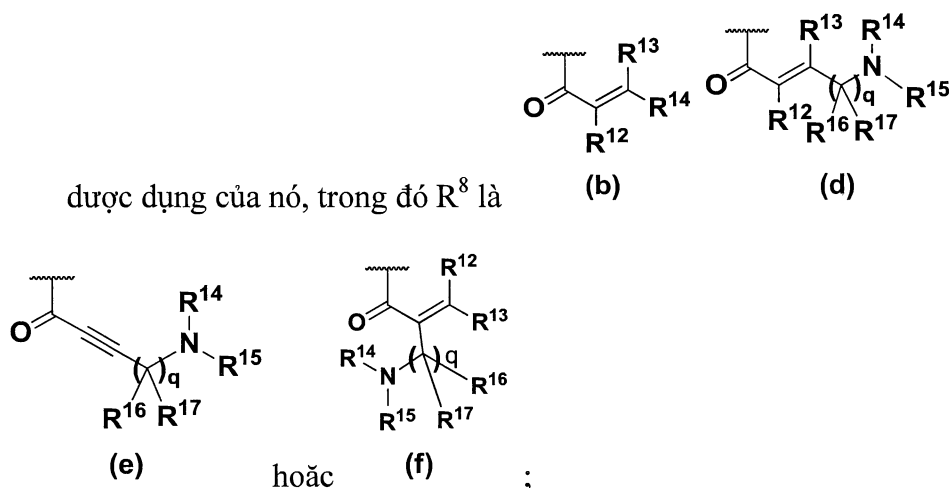
carbamoyl; dimethylaminometyl; pyrrolidinylmetyl không được thế hoặc được thế bằng 1-2 hydroxy, halo hoặc metoxy; morpholinometyl; azeditinylmetyl không được thế hoặc được thế bằng 1-2 halo hoặc metoxy; piperidinylmetyl; ((4-metyl-3-oxo-piperazin-1-yl)metyl); ((4-axetyl-piperazin-1-yl)metyl); (1,1-dioxidothiomorpholin-4-cacbonyl); pyrrolidinyl cacbonyl không được thế hoặc được thế bằng 1-2 hydroxy; pyrrolidinyletoxy; (1,1-dioxidothiomorpholino)metyl; hoặc 1,2,4-oxadiazolyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆ alkyl;

theo cách khác, R² là -CH₂-N(CH₃)-C(O)-CH₃; -CH₂-O-(CH₂)₂-OCH₃;

-CH₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO₂(CH₃); -C(O)NH-(CH₂)₁₋₂-C(O)-OCH₃;

-C(O)NH-(CH₂)₁₋₂-C(O)OH; hoặc -C(O)NH-(CH₂)₂-SO₂(CH₃).

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối



trong đó R¹⁴ và R¹⁵ độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl; hoặc R¹⁴ và R¹⁵ cùng với N trong NR¹⁴R¹⁵ có thể tạo ra azetidinyl, piperidyl, pyrrolidinyl hoặc morpholinyl; trong đó azetidinyl hoặc pyrrolidinyl này có thể tùy ý được thế bằng 1-2 halo, metoxy hoặc hydroxyl; và

R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷ và q là như được xác định ở điểm 1 hoặc 2.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[4-(3-floazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-{4-[3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-{4-[3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-{4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-{4-[3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl}azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-[3-hydroxypyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamid;

N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 2-metyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamit;
 2-metyl-N-{7-metyl-1-[1-[(2E)-4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-[3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-[3-flopyrolidin-1-yl]but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[4-(azetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[4-(azetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-clo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[1-[4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(3-metoxiazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-carboxamit;

N-{5-metyl-1-[(3S)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-4-cacboxamid;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-6-metoxi-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-6-metoxi-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;
 N-{1-[(3R)-1-(etensulfonyl)azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[1-(etensulfonyl)azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{7-chloro-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamide;
 N-{7-chloro-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamide;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-fluorobenzamide;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamide;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-methylpyridin-4-carboxamide;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-1,3-oxazol-5-carboxamide;
 N-{1-[(6R)-4-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{1-[4-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{1-[(6S)-4-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamide;
 N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(trifluoromethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(trifluoromethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamide;

N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{7-metyl-1-[4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamid;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{7-clo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[(3R)-1-(but-2-ynoyl)azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[1-(but-2-ynoyl)azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-flobenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3,5-diflobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-3-carboxamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamit;
 N-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-4-florobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,3-diflobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,4-diflobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,5-diflobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3,4-diflobenzamit;
 3-chloro-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-florobenzamit;
 3-chloro-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,4-diflobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3,4,5-triflobenzamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-2-carboxamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-4-carboxamit;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyrimidine-2-carboxamit;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyrimidine-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyrazin-2-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridazin-3-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-methylbenzamid;
 3-cyano-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;
 3-clo-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-methoxybenzamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-6-metoxypyridin-3-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-6-methylpyridin-3-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metoxypyridin-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-carboxamid;
 2-(dimethylamino)-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-methanesulfonylbenzamid;

N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)benzamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyrimidine-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)furan-2-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-(piperidin-1-yl)pyridin-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-flopyridin-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-4,5-dimethylfuran-2-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)pyridin-4-carboxamid;
 2-tert-butyl-N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)pyridin-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyridin-3-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-7-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methyl-1,3-thiazol-5-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-ethoxypyridin-4-carboxamid;
 N-(1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)naphthalene-2-carboxamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxamid;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-methylpyridin-3-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-methylpyridin-3-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-flopyridin-3-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-flopyridin-3-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-3-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-(1H-pyrol-1-yl)pyridin-3-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metoxypyridin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metoxypyridin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimethylpyridin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimethylpyridin-4-carboxamit;
 2-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamit;
 2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamit;
 2-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-methylpyridin-4-carboxamit;
 2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-methylpyridin-4-carboxamit;
 2-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metoxypyridin-4-carboxamit;
 2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-metoxypyridin-4-carboxamit;

N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-phenylpyridin-4-carboxamide;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-phenylpyridin-4-carboxamide;
 6-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-carboxamide;
 6-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-carboxamide;
 5,6-dichloro-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-carboxamide;
 5,6-dichloro-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-3-carboxamide;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-metoxypyridin-3-carboxamide;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-5-metoxypyridin-3-carboxamide;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(2-methylphenyl)pyridin-4-carboxamide;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(2-methylphenyl)pyridin-4-carboxamide;
 6-methyl-N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamide;
 6-methyl-N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamide;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-methylpyridazin-4-carboxamide;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-methylpyridazin-4-carboxamide;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamide;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamide;

N-{7-metoxo-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-metoxo-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 (R)-N-(7-metyl-1-(1-(2-metyl-4,4-dioxido-5,6-dihydro-1,4-oxathiin-3-carbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-carboxamit;
 N-(7-metyl-1-(1-(2-metyl-4,4-dioxido-5,6-dihydro-1,4-oxathiin-3-carbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(5,6-dihydro-1,4-dioxin-2-yl)carbonyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[(5,6-dihydro-1,4-dioxin-2-yl)carbonyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-metyl-1-[(3R)-1-[2-(piperidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-metyl-1-[1-[2-(piperidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-metyl-1-[(3R)-1-[2-(pyrolidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-metyl-1-[1-[2-(pyrolidin-1-ylmetyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;

N-{1-[(3R)-1-{2-[(diethylamino)methyl]prop-2-enoyl}azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-{2-[(diethylamino)methyl]prop-2-enoyl}azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-methyl-1-[(3R)-1-[2-(morpholin-4-ylmethyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-methyl-1-[1-[2-(morpholin-4-ylmethyl)prop-2-enoyl]azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-carboxamit;
 methyl 1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-2-{[3-(trifluoromethyl)benzene]amido}-1H-1,3-benzodiazol-7-carboxylat;
 N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamid;
 N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamid;
 N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azetidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamid;
 N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamid;
 N-{1-[1-(but-2-enoyl)azetidin-3-yl]-5-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(trifluoromethyl)benzamid;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(trifluoromethoxy)pyridin-4-carboxamid;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(trifluoromethoxy)pyridin-4-carboxamid;

2-(diflometoxy)-N-{1-[(3R)-1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamid;

2-(diflometoxy)-N-{1-[1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamid;

2-clo-N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-(triflometoxy)pyridin-4-carboxamid;

2-clo-N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-6-(triflometoxy)pyridin-4-carboxamid;

N-{5-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{5-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-4-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;

N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

2-methyl-N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamid;

2-methyl-N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamid;

methyl 1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-[[3-(triflometyl)benzene]amido]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxylat;

methyl 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-[[3-(triflometyl)benzene]amido]-1H-1,3-benzodiazol-5-carboxylat;

N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;
 N-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 2,6-dimethyl-N-{7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamid;
 2,6-dimethyl-N-{7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-carboxamid;
 N-{7-[(3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;
 N-{7-[(3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;
 N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-carbonyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamid;
 N-(7-cyano-1-{1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl}-5-(hydroxymethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-[(N-methylacetamido)methyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-[(N-methylacetamido)methyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-(5-{[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl]methyl}-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid;

N-(5-{[3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl]metyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(hydroxymetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(hydroxymetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(metoxymetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(metoxymetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(etoxymetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-[5-(etoxymetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 2-metyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamid;
 2-metyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridin-4-cacboxamid;
 N-(5-{[(2-methanesulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;
 N-(5-{[(2-methanesulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamid;
 N-{5-[(2-metoxyetoxy)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamid;

N-{5-[(2-metoxietoxy)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamidit;
 N-{7-[(dimetylamino)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamidit;
 N-{7-[(dimetylamino)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamidit;
 N-{7-[(2-metoxietoxy)metyl]-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamidit;
 N-{7-[(2-metoxietoxy)metyl]-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}benzamidit;
 N-[7-(hydroxymetyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamidit;
 N-[7-(hydroxymetyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamidit;
 (R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamidit;
 N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamidit;
 N-(7-{[(2-methanesulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;
 N-(7-{[(2-methanesulfonyletyl)(metyl)amino]metyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;
 metyl 3-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)propanoat;
 metyl 2-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)axetat;
 axit 3-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)propanoic;
 axit 2-({2-benzamido-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-7-yl}formamido)axetic;
 N-[7-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamidit;

1-(1-acryloylazepan-3-yl)-2-benzamido-N-(2-(methylsulfonyl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamit;

N-(7-{[(3R,4R)-3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

N-(7-{[3,4-dihydroxypyrolidin-1-yl]carbonyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

N-[7-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]benzamidit;

N-(1-{4-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-1,4-oxazepan-6-yl}-7-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamidit;

N-{1-[1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-5-(hydroxymethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl]-5-(hydroxymethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-3-(trifluoromethyl)benzamidit;

2-methyl-N-[7-methyl-5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamidit;

2-methyl-N-[7-methyl-5-(piperidin-1-ylmethyl)-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]pyridin-4-carboxamidit;

N-[5-(azetidin-1-ylmethyl)-7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-[5-(azetidin-1-ylmethyl)-7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl]-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-(5-{[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]methyl}-7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-(5-{[3-hydroxypyrolidin-1-yl]methyl}-7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-(5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]methyl}-7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-(5-{[3-flopyrolidin-1-yl]methyl}-7-methyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-(5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]methyl}-7-methyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-methylpyridin-4-carboxamidit;

N-(5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3,3-difloazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3-metoxiazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{5-[(3-metoxiazetidin-1-yl)metyl]-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 (R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-5-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-5-((1,1-dioxidothiomorpholino)metyl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;
 N-(5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;

N-(5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 2,3-diflo-N-(5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;
 2,3-diflo-N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)benzamit;
 6-metyl-N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;
 6-metyl-N-{7-metyl-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}pyridazin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-5-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[3-flopyrolidin-1-yl]metyl}-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 metyl 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzene]amido}-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-cacboxylat;
 N-{5-methanesulfonyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{5-axetyl-1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-1H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 metyl 3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzene]amido}-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-cacboxylat;
 N-{5-methanesulfonyl-3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{5-axetyl-3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{5-metyl-3-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-3-(triflometyl)benzamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[(3S)-3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-(5-{[3-metoxypyrolidin-1-yl]metyl}-1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{7-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{7-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimetylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-6-metoxy-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;

N-{6-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{6-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{6-clo-1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 N-{6-clo-1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-5-metoxo-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2,6-dimetylpyridin-4-cacboxamit;
 axit 1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzene]amido}-1H-1,3-benzodiazol-5-cacboxylic;
 axit 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzene]amido}-1H-1,3-benzodiazol-5-cacboxylic;
 1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-C-[3-(triflometyl)benzene]-1H-1,3-benzodiazol-2,5-dicacboxamit;
 1-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-3-yl]-2-C-[3-(triflometyl)benzene]-1H-1,3-benzodiazol-2,5-dicacboxamit;
 axit 1-[1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-2-{[3-(triflometyl)benzene]amido}-1H-1,3-benzodiazol-7-cacboxylic;
 N-{7-metyl-1-[(6R)-4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{7-metyl-1-[(6S)-4-(prop-2-enoyl)-1,4-oxazepan-6-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid;
 N-{1-[(3S)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-(triflometyl)pyridin-4-cacboxamit;
 N-{1-[(3S)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;
 N-{1-[(3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;
 N-{1-[1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl]-7-metyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-2-metyl-1,3-thiazol-5-cacboxamit;
 N-{7-metyl-1-[(3S)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid; và

N-{7-metyl-1-[(3R)-1-(prop-2-enoyl)azepan-3-yl]-1H-1,3-benzodiazol-2-yl}-3-(triflometyl)benzamid; hoặc muối được dùng của nó.

(R)-N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

(N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

(R)-N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

N-(7-clo-1-(1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-cacbonyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetyl-amino)-4-metyl-pent-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetyl-amino)-4-metyl-pent-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

tert-butyl 4-acryloyl-6-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4-diazepan-1-cacboxylat;

N-(1-(1-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

N-(1-(1-axetyl-4-acryloyl-1,4-diazepan-6-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamid;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamid;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dicyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dicyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamid;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-5-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamid;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-5-((4-metyl-3-oxopiperazin-1-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamid;

(R)-N-(5-((4-axetyl piperazin-1-yl)metyl)-1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(5-((4-axetyl piperazin-1-yl)metyl)-1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimetylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimetyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimetylphosphoryl)-6-metylisonicotinamit;

(R,E)-tert-butyl 4-(3-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-yl)-4-oxobut-2-enyl(metyl)carbamat;

tert-butyl 4-(3-(7-clo-2-(2-metylisonicotinamido)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)azepan-1-yl)-4-oxobut-2-enyl(metyl)carbamat;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(metyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(metyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(metyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(metyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-(4-(dimetyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(dimetyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-(4-(dimetyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(dimetyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(xyclopropyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(xyclopropyl amino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-(4-(tert-butylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(1-(1-(4-(tert-butylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-clo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(1-methylcyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(1-methylcyclopropylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(R,E)-N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit;

N-(1-(1-but-2-enoylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit;

(S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit;

(S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit;

N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit;

(S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)-6-methylisonicotinamit;

(R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)-6-methylisonicotinamit;

(S,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit;
 N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit; và
 (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(dimethylphosphoryl)isonicotinamit;
 hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R,E)-N-(1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R)-N-(1-(1-acryloylazepan-3-yl)-7-clo-6-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,6-dimethylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(methylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó hợp chất này ở dạng muối được chọn từ muối của axit clohydric, mesylat, tosylat, bromua, maleat và nitrat.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

22. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, và chất hóa trị liệu.
23. Hợp chất (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu.
24. Hợp chất (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị tình trạng bệnh trung gian bởi thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), trong đó tình trạng bệnh trung gian bởi EGFR là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).
25. Hợp chất (R,E)-N-(7-clo-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamit, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị tình trạng bệnh trung gian bởi thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), trong đó EGFR này là EGFR thể đột biến, và EGFR thể đột biến này bao gồm G719S, G719C, G719A, L858R, L861Q, đột biến xóa exon 19 hoặc đột biến chèn thêm exon 20; và tùy ý trong đó EGFR thể đột biến này còn chứa đột biến kháng EGFR T790M, T854A hoặc D761Y.