



(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)



1-0024113

(51)⁷ A61K 31/407

(13) B

(21) 1-2013-02766

(22) 01/02/2012

(86) PCT/US2012/023543 01/02/2012

(87) WO2012/109075 16/08/2012

(30) 61/440,339 07/02/2011 US

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/02/2015 323A

(73) Plexxikon Inc. (US)

91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, United States of America

(72) IBRAHIM, Prabha N. (US); ZHANG, Chao (US); SPEVAK, Wayne (US); ZHANG, Jiazhong (CN); WU, Guoxian (US); LIN, Jack (US); CHO, Hanna (US); NESPI, Marika (IT); SHI, Songyuan (US); EWING, Todd (US); ZHANG, Ying. (CN).

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

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính trên protein kinaza để sử dụng để điều trị bệnh và tình trạng đi kèm với hoạt tính bất thường của protein kinaza và phương pháp điều chế các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kinaza và hợp chất điều biến chọn lọc kinaza. Các phương án cụ thể thể hiện các bệnh có thể được điều trị bằng cách điều biến hoạt tính kinaza bởi các hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza thụ thể điều hòa tăng tải nạp tín hiệu chủ chốt kiểm soát hoặc liên quan đến quá trình kiểm soát tình trạng đa huyết của các chức năng sinh lý bao gồm tăng trưởng tế bào, biệt hóa tế bào, phát triển tế bào, phân chia tế bào, bám dính tế bào, đáp ứng stress, định hướng sợi trục qua trung gian tiếp xúc tầm ngắn, điều hòa phiên mã, gây phân bào bất thường, tạo mạch, tương tác tế bào-tế bào hoặc tế bào-chất nền nội mô bất thường trong quá trình phát triển mạch, viêm, hoạt tính tế bào mầm tạo huyết lymphô, miễn dịch bảo vệ chống lại các vi khuẩn đặc hiệu, bệnh hen dị ứng, đáp ứng đặc hiệu mô bất thường với sự hoạt hóa con đường tải nạp tín hiệu JNK, biến đổi tế bào, trí nhớ, chết tế bào tiền định, biến đổi synap phụ thuộc hoạt tính cạnh tranh tại synap thần kinh-cơ, trung gian miễn dịch học của bệnh, và điều tiết canxi.

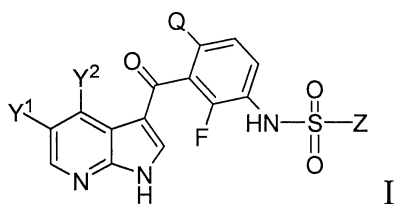
Các trạng thái bệnh cụ thể liên quan đến sự điều hòa bất thường protein kinaza ví dụ, bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, tật đầu hình tháp dính ngón tay typ I, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, u lymphô không Hodgkin do bệnh AIDS gây ra, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh viêm khớp, bệnh hen, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm da cơ địa, bệnh tự miễn dịch, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư vòm họng, bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh suy tim, bệnh bạch cầu

dạng tủy mạn tính, carxinom kết tràng, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: chronic obstructive pulmonary disease), hội chứng Crouzon, bệnh đái tháo đường, bệnh thận đái tháo đường, tràn khí, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh ung thư biểu bì, rối loạn xơ hóa, u mô đệm dạ dày-ruột (GIST: gastrointestinal stromal tumor), viêm thận-tiểu cầu, bệnh Graves, tổn thương đầu, carxinom tế bào gan, bệnh Hirschsprung, u thần kinh đệm ở người, bệnh suy giảm miễn dịch, rối loạn viêm, bệnh đột quỵ do thiếu máu cục bộ, hội chứng Jackson-Weiss, sarcom cơ trơn, bệnh bạch cầu, viêm thận lupus, u melanin ác tính, bệnh xơ cứng thận ác tính, bệnh tế bào bón, khối u tế bào bón, u melanin kết tràng, hội chứng MEN2, rối loạn chuyển hóa, chứng đau nửa đầu, bệnh xơ cứng rải rác, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh viêm thận, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh chấn thương thần kinh, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, tình trạng thái ghép cơ quan, bệnh loãng xương, chứng đau, bệnh Parkinson, hội chứng Pfeiffer, bệnh thận đa nang, bệnh phù bạch huyết nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh vảy nến, tình trạng tái phát hẹp mạch, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, tạo sẹo da và mô, tình trạng thiếu hụt tế bào T chọn lọc (STD: selective T-cell defect), bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp trầm trọng (SCID: severe combined immunodeficiency), bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, tổn thương tủy sống, carxinom tế bào vảy, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh ung thư tinh hoàn, hội chứng bệnh lý vi mạch huyết khối, bệnh u hạt Wegener, bệnh vô gamaglobulin-huyết liên quan tới giới tính (X-linked agamaglobulinemia), bệnh nhiễm virus, bệnh vồng mạc đái tháo đường, bệnh rụng lông tóc, loạn chức năng cương, bệnh thoái hóa điểm vàng, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL: chronic lymphocytic bệnh bạch cầu), hội chứng loạn sản tủy (MDS: myelodysplastic syndrome), bệnh u xơ thần kinh, và bệnh xơ cứng củ. Do đó, trong lĩnh vực kỹ thuật này cần có các hợp chất và phương pháp để sử dụng chúng để điều biến protein kinaza thụ thể. Sáng chế đáp ứng các yêu cầu này và khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm giải quyết các vấn đề kỹ thuật còn tồn tại như được xác định ở trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất để sử dụng để điều biến protein kinaza thụ thể.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



và muối, hydrat, solvat, tautome và chất đồng phân được dùng của nó;

trong đó:

Y¹ được chọn từ nhóm bao gồm CN, halogen, -OH, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế, C₃₋₆cycloalkyl tùy ý được thế, C₁₋₆ haloalkyl tùy ý được thế, C₁₋₆ haloalkoxy tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế và heteroaryl tùy ý được thế; trong đó tùy ý hai nhóm thế liền kề trên vòng aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ N, O hoặc S;

Y² là H, halogen, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C₃₋₈ xycloalkyl-C₀₋₄ alkyl hoặc (R²)(R³) N-, trong đó mỗi nhóm R² và R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C₃₋₈ xycloalkyl-C₀₋₄ alkyl, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl-C₁₋₄ alkyl; hoặc R² và R³ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 3 đến 8 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S; trong đó Y² tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ R^e;

Q được chọn từ H, F, Cl hoặc CH₃;

Z là -N(R⁴)(R⁵) hoặc -C(R⁶)(R⁷)(R⁸), trong đó

mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế và heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó từ 4 đến 8 nguyên tử trong vòng tùy ý được thế;

mỗi nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ độc lập là H, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, tùy ý được thế, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkylalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, heteroarylalkyl tùy ý được thế hoặc -X²R⁹, trong đó X² là -NR¹⁰, O hoặc S; R¹⁰ là H, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl; và R⁹ là H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, trong đó R⁹ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^e; hoặc

hai trong số các nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng thiom có từ 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế có từ 0 đến 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S; với điều kiện trong mỗi trường hợp, ít nhất hai trong số các nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ không đồng thời là hydro; và với điều kiện nếu (i) Y¹ là halogen, -CH₃, -CN, -OMe hoặc 2-metoxypyrimidin-5-yl, thì Z không phải là dimetylamino, dietylamino, 1-pyrrolidin, 1-piperidiny, 4-morpholiny, isopropyl, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl; và (ii)

nếu Y^1 là 1-metyl-4-pyrazolyl, 3-metylsulfonylphenyl hoặc 3-metylsulfonylaminophenyl, thì Z không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án,

Y^1 là CN, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi phần béo hoặc thơm của Y^1 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế R^1 ;

mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl- C_{1-4} alkyl hoặc $-R^a$, trong đó R^a được chọn từ halogen, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHR}^b$ hoặc $-\text{NR}^b\text{R}^b$,

mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogen, $-\text{CN}$, C_{1-6} alkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, $-\text{OH}$, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl; hoặc hai nhóm thế R^b khi gắn với cùng một nguyên tử nitơ thì cùng với nguyên tử nitơ này tạo thành vòng có từ 3 đến 8 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S; trong đó phần béo hoặc thơm của R^1 tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6}

haloalkoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl-C₁₋₄alkyl hoặc -R^c,

mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OH, -CH=CH₂, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^d, -SR^d, -OC(O)R^d, -OC(S)R^d, -C(O)R^d, -C(S)R^d, -C(O)OR^d, -C(S)OR^d, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -C(O)NHR^d, -C(S)NHR^d, -C(O)NR^dR^d, -C(S)NR^dR^d, -S(O)₂NHR^d, -S(O)₂NR^dR^d, -C(NH)NHR^d, -C(NH)NR^dR^d, -NHC(O)R^d, -NHC(S)R^d, -NR^dC(O)R^d, -NR^dC(S)R^d, -NHS(O)₂R^d, -NR^dS(O)₂R^d, -NHC(O)NHR^d, -NHC(S)NHR^d, -NR^dC(O)NH₂, -NR^dC(S)NH₂, -NR^dC(O)NHR^d, -NR^dC(S)NHR^d, -NHC(O)NR^dR^d, -NHC(S)NR^dR^d, -NR^dC(O)NR^dR^d, -NR^dC(S)NR^dR^d, -NHS(O)₂NHR^d, -NR^dS(O)₂NH₂, -NR^dS(O)₂NHR^d, -NHS(O)₂NR^dR^d, -NR^dS(O)₂NR^dR^d, -NHR^d, R^f hoặc -NR^dR^d,

mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl; và trong đó phần thơm của R¹ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^c,

R^e được chọn từ nhóm bao gồm halogen, -CN, -CH=CH₂, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^f, -SR^f, -OC(O)R^f, -OC(S)R^f, -C(O)R^f, -C(S)R^f, -C(O)OR^f, -C(S)OR^f, -S(O)R^f, -S(O)₂R^f, -C(O)NHR^f, -C(S)NHR^f, -C(O)NR^fR^f, -C(S)NR^fR^f, -S(O)₂NHR^f, -S(O)₂NR^fR^f, -C(NH)NHR^f, -C(NH)NR^fR^f, -NHC(O)R^f, -NHC(S)R^f, -NR^fC(O)R^f, -NR^fC(S)R^f, -NHS(O)₂R^f, -NR^fS(O)₂R^f, -NHC(O)NHR^f, -NHC(S)NHR^f, -NR^fC(O)NH₂, -NR^fC(S)NH₂, -NR^fC(O)NHR^f, -NR^fC(S)NHR^f, -NHC(O)NR^fR^f, -NHC(S)NR^fR^f, -NR^fC(O)NR^fR^f, -NR^fC(S)NR^fR^f, -NHS(O)₂NHR^f, -NR^fS(O)₂NH₂, -NR^fS(O)₂NHR^f, -NHS(O)₂NR^fR^f, -NR^fS(O)₂NR^fR^f, -NHR^f, -NR^fR^f và R^f,

R^f là C_{1-6} alkyl hoặc aryl; hoặc hai nhóm R^1 liền kề trên vòng aryl hoặc heteroaryl cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ;

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl, trong đó R^4 hoặc R^5 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^c ; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng có từ 4 đến 8 cạnh này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl hoặc R^c ; và

mỗi nhóm R^6 , R^7 và R^8 độc lập là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc $-X^2R^9$; trong đó mỗi phần béo hoặc thơm của R^6 , R^7 và R^8 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^c ; hoặc

hai trong số các nhóm R^6 , R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6}

haloalkoxy, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng R^e , C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl hoặc R^e .

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm. Dược phẩm này chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ I tới In, hợp chất như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, muối hoặc solvat được dụng của chúng, và tá dược hoặc chất mang được dụng. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất nêu trong các yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, tá dược hoặc chất mang được dụng, và chất điều trị khác.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ I tới In, hợp chất nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng. Sáng chế còn đề xuất bộ kit chứa dược phẩm chứa hợp chất có các công thức từ I đến In, hợp chất nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) và công thức bất kỳ trong số các công thức phụ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ I tới In, hợp chất nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng với lượng hữu hiệu, hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ I tới In, hợp chất nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ và được mô tả ở đây, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng để sử dụng trong điều trị đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng qua trung gian protein kinaza.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, các định nghĩa dưới đây áp dụng trừ khi được nêu rõ theo cách khác:

“Halogen” hoặc “halo” được dùng để chỉ tất cả các nguyên tử halogen, đó là clo (Cl), flo (F), brom (Br), hoặc iốt (I).

“Hydroxyl” hoặc “hydroxy” được dùng để chỉ nhóm -OH.

“Thiol” được dùng để chỉ nhóm -SH.

Thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa, trừ khi được nêu theo cách khác, hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có số nguyên tử cacbon xác định (*nghĩa là*, C₁₋₆ là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon). Nhóm alkyl đại diện bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl đại diện khác bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, và các nhóm tương tự. Đối với mỗi định nghĩa ở đây (ví dụ, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, alkylen, haloalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl), khi một tiền tố không được đưa vào để thể hiện số nguyên tử cacbon trong phần alkyl, thì gốc hoặc phần alkyl của nó sẽ có số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 12 hoặc ít hơn hoặc bằng 8 hoặc ít hơn hoặc bằng 6. Ví dụ, C₁₋₈ alkyl được dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C₁₋₂ alkyl, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkyl, C₂₋₄ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₈ alkyl, C₁₋₇ alkyl, C₂₋₇ alkyl và C₃₋₆ alkyl. “Alkyl được thế bằng flo” là nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, như perfloalkyl, trong đó, tốt hơn là nhóm alkyl thấp được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử flo, ngoài ra, còn bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo. Trong lúc được hiểu là nhóm thế được gắn vào nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, nếu alkyl tùy ý được thế là nhóm R của gốc như -OR

(ví dụ alkoxy), -SR (ví dụ thioalkyl), -NHR (ví dụ alkylamino), -C(O)NHR, và các nhóm tương tự, thì nhóm thế của nhóm alkyl R là nhóm sao cho nhóm thế của nguyên tử cacbon (trong nhóm alkyl) gắn kết với O, S, hoặc N bất kỳ của gốc (ngoại trừ khi N là nguyên tử trong vòng heteroaryl) loại trừ nhóm thế tạo ra O, S, hoặc N bất kỳ của nhóm thế (ngoại trừ khi N là nguyên tử trong vòng heteroaryl) được gắn kết với nguyên tử cacbon (trong alkyl) gắn kết với O, S, hoặc N bất kỳ của gốc.

Thuật ngữ "alkylen", một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, nghĩa là gốc hydrocacbon no hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh được tạo ra từ alkan có số nguyên tử cacbon được thể hiện trong tiền tố. Ví dụ, (nghĩa là, C₁₋₆ nghĩa là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; C₁₋₆ alkylen nghĩa là bao gồm metylen, etylen, propylen, 2-metylpropylen, pentylen, hexylen và các nhóm tương tự). C₁₋₄ alkylen bao gồm metylen -CH₂-, etylen -CH₂CH₂-, propylen -CH₂CH₂CH₂-, và isopropylen -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂CH(CH₃)-. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, trong đó các nhóm có số nguyên tử cacbon ít hơn hoặc bằng 10, ít hơn hoặc bằng 8, hoặc ít hơn hoặc bằng 6 là được ưu tiên theo sáng chế. Khi một tiền tố không được đưa vào để thể hiện số nguyên tử cacbon trong phần alkylen, thì gốc hoặc phần alkylen của nó sẽ có số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 12 hoặc ít hơn hoặc bằng 8, ít hơn hoặc bằng 6 hoặc ít hơn hoặc bằng 4.

Thuật ngữ "alkenylen" được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hóa trị hai hoặc gốc hydrocacbon mạch nhánh hóa trị một có số nguyên tử cacbon được thể hiện trong tiền tố và chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, nghĩa là, C₂₋₆ nghĩa là có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon; C₂₋₆ alkenylen có nghĩa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃)-, -CH=CH-CH=CH-, và các nhóm tương tự. Tương tự, thuật ngữ "alkynylen" được dùng để chỉ gốc

hydrocacbon mạch thẳng hóa trị hai hoặc gốc hydrocacbon mạch nhánh hóa trị một chứa ít nhất một liên kết ba và có số nguyên tử cacbon được thể hiện trong tiền tố. Ví dụ, nghĩa là, C_{2-6} là có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon; C_{2-6} alkylen nghĩa là bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, $-CH_2-C\equiv CCH_2-$, $-C\equiv CCH(CH_3)-$, và các nhóm tương tự. Khi một tiền tố không được đưa vào để thể hiện số nguyên tử cacbon trong alkenylen hoặc phần alkylen, gốc hoặc phần alkenylen của nó sẽ có số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 12 hoặc ít hơn hoặc bằng 8 hoặc ít hơn hoặc bằng 6, hoặc ít hơn hoặc bằng 4.

"Xycloalkyl", một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, được dùng để chỉ hệ vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no hoặc không no, không thơm có từ 3 đến 10, ngoài ra còn có từ 3 đến 8, tốt hơn nữa là từ 3 đến 6, nguyên tử trong vòng trong mỗi vòng, như xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, adamantyl, và các nhóm tương tự. Xycloalkyl được dùng để chỉ vòng hydrocacbon có nguyên tử cacbon trong vòng đã cho (ví dụ, C_{3-8} xycloalkyl có nghĩa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng).

"Xycloalkylalkyl" được dùng để chỉ nhóm $-(alkylen)-xycloalkyl$, trong đó alkylen là như được xác định ở đây, có số nguyên tử cacbon đã cho hoặc nếu chưa được xác định thì có số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 6, tốt hơn là ít hơn hoặc bằng 4; và xycloalkyl là như được xác định ở đây có số nguyên tử cacbon đã cho. $C_{3-8}xycloalkylalkyl$ nghĩa là có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ về xycloalkylalkyl bao gồm, ví dụ, xyclopropylmetylen, xyclobutyletylen, xyclobutylmetylen, và các nhóm tương tự.

"Haloalkyl" nghĩa là bao gồm alkyl được thế bằng từ 1 đến 7 nguyên tử halogen. Haloalkyl bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ " C_{1-6} haloalkyl" nghĩa là bao gồm triflometyl, diflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-brompropyl, và các nhóm tương tự.

"Haloalkoxy" được dùng để chỉ nhóm -O-haloalkyl, trong đó haloalkyl là như được xác định ở đây, ví dụ, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxi, diflometoxy, và các nhóm tương tự.

"Alkoxy" được dùng để chỉ nhóm -O-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định ở đây. "Xycloalkoxy" được dùng để chỉ nhóm-O-xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là như được xác định ở đây. "Alkoxy được thế bằng flo" là alkoxy trong đó alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, trong đó tốt hơn là alkoxy được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử flo, ngoài ra còn được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo. Trong lúc hiểu được rằng nhóm thế trên alkoxy được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, thì nhóm thế của alkoxy là nhóm sao cho O, S, hoặc N (ngoại trừ trong đó N là nguyên tử trong vòng của heteroaryl) không được gắn vào nguyên tử cacbon trong alkyl gắn với O trong alkoxy. Ngoài ra, nếu alkoxy được mô tả là nhóm thế của gốc khác thì nguyên tử oxy trong alkoxy không được gắn với nguyên tử cacbon liên kết với O, S, hoặc N của gốc khác (ngoại trừ trường hợp N là nguyên tử trong vòng heteroaryl), hoặc với nguyên tử cacbon trong alken hoặc alkyn của gốc khác.

"Amino" hoặc "amin" là nhóm -NH₂.

"Alkylamino" được dùng để chỉ nhóm -NH-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định ở đây. Nhóm alkylamino được lấy làm ví dụ bao gồm CH₃NH-, etylamino, và các nhóm tương tự.

"Dialkylamino" được dùng để chỉ nhóm -N(alkyl)(alkyl), trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập như được xác định ở đây. Nhóm dialkylamino lấy làm ví dụ bao gồm dimethylamino, diethylamino, etylmethylamino, và các nhóm tương tự.

"Xycloalkylamino" là nhóm -NR^{dd}R^{ee}, trong đó R^{dd} và R^{ee} phối hợp với nguyên tử nitơ tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có thể chứa dị nguyên tử bổ sung trong vòng, như O, N, hoặc S,

và còn có thể được thế tiếp bằng alkyl. Theo cách khác, “xycloalkylamino” được dùng để chỉ nhóm -NH-xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là như được xác định ở đây.

“Alkylthio” được dùng để chỉ -S-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định ở đây. Nhóm alkylthio lấy làm ví dụ bao gồm CH₃S-, etylthio, và các nhóm tương tự.

“Aryl”, một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon thơm, không no, một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Ví dụ không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế về nhóm aryl không được thế bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl và 4-biphenyl. Nhóm aryl lấy làm ví dụ, như phenyl hoặc naphtyl, mà có thể tùy ý ngưng tụ với xycloalkyl, tốt hơn là có từ 5 đến 7, tốt hơn nữa là từ 5 đến 6, nguyên tử trong vòng.

"Arylalkyl" được dùng để chỉ -(alkylen)-aryl, trong đó nhóm alkylen là như được xác định ở đây và có số nguyên tử cacbon đã cho, hoặc nếu không được xác định thì có số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 6, hoặc ít hơn hoặc bằng 4; và aryl là như được xác định ở đây. Ví dụ về arylalkyl bao gồm benzyl, phenetyl, và các nhóm tương tự.

“Heteroaryl”, một mình hoặc là một phần của nhóm thế khác, được dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm có một vòng chứa 5 hoặc 6 nguyên tử trong vòng, hoặc nhóm thơm có hai vòng có từ 8 đến 10 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 2, dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S, và N. Heteroaryl cũng được dự tính để bao gồm S hoặc N được oxy hóa, như sulfinyl, sulfonyl và N-oxit của nguyên tử nitơ bậc ba trong vòng. Nguyên tử cacbon hoặc nitơ là điểm gắn của cấu trúc vòng heteroaryl sao cho tạo ra hợp chất ổn định. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolizinyl, benzo[b]thienyl, quinazolinyl, purinyl, indolyl, quinolinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl,

pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, isoxazolyl, oxathiadiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furanyl, benzofuryl, indolyl, triazinyl, quinoxaliny, xinnoliny, phthalazinyl, benzotriazinyl, benzimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, isobenzofuryl, isoindolyl, indoliziny, benzotriazinyl, thienopyridiny, thienopyrimidiny, pyrazolopyrimidiny, imidazopyridins, benzothiazolyl, benzothienyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, pteridiny và thiadiazolyl. “Heteroaryl chứa nito” được dùng để chỉ heteroaryl trong đó dĩ nguyên tử bất kỳ là N.

“Heteroarylalkyl” được dùng để chỉ -(alkylen)-heteroaryl, trong đó nhóm alkylen là như được xác định ở đây và có số nguyên tử cacbon đã cho, hoặc nếu không được chỉ rõ thì có số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 6 hoặc ít hơn hoặc bằng 4; và heteroaryl là như được xác định ở đây. Ví dụ về heteroarylalkyl bao gồm 2-pyridylmetyl, 2-thiazolyletyl, và các nhóm tương tự.

“Heteroxycloalkyl” được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl không thơm no hoặc không no chứa từ 1 đến 5 dĩ nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử nito và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và nguyên tử nito tùy ý được tạo thành bazơ bậc bốn, các nguyên tử trong vòng còn lại là C, trong đó một hoặc hai nguyên tử C có thể tùy ý được thay thế bằng nhóm carbonyl. Heteroxycloalkyl có thể là hệ vòng có một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng có từ 3 đến 12, tốt hơn là từ 4 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 8 nguyên tử trong vòng, trong đó từ 1 đến 5 nguyên tử trong vòng là dĩ nguyên tử được chọn từ -N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)-, hoặc -S(O)₂- và hơn nữa trong đó một hoặc hai nguyên tử trong vòng tùy ý được thay thế bằng nhóm -C(O)-. Heteroxycloalkyl còn có thể là vòng alkyl dĩ vòng ngưng tụ với xycloalkyl, vòng aryl hoặc heteroaryl. Ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm pyrrolidiny, piperidiny, imidazolidiny, pyrazolidiny, gốc butyrolactam, gốc valerolactam, gốc imidazolidinon, hydantoin, gốc dioxolan, gốc phthalimit, piperidin, gốc 1,4-dioxan,

morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl-S-oxit, thiomorpholinyl-S,S-oxit, piperazinyl, pyranlyl, gốc pyridin, 3-pyrolinyl, thiopyranlyl, gốc pyron, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, quinuclidinyl, và các nhóm tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon trong vòng hoặc dị nguyên tử.

"Heteroxycloalkylalkyl" được dùng để chỉ -(alkylen)-heteroxycloalkyl, trong đó nhóm alkylen là như được xác định ở đây và có số nguyên tử cacbon đã cho, hoặc nếu không được thể hiện thì số nguyên tử cacbon trong mạch chính ít hơn hoặc bằng 6 hoặc ít hơn hoặc bằng 4; và heteroxycloalkyl là như được xác định ở đây. Ví dụ về heteroxycloalkylalkyl bao gồm 2-pyridylmetyl, 2-thiazolyletyl, và các nhóm tương tự.

Nhóm thế đối với alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylen, alkenylen, alkynlen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, R', halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR', -SR', -OC(O)R', -OC(S)R', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -C(S)OR', -S(O)R', -S(O)₂R', -C(O)NHR', -C(S)NHR', -C(O)NR'R'', -C(S)NR'R'', -S(O)₂NHR', -S(O)₂NR'R'', -C(NH)NHR', -C(NH)NR'R'', -NHC(O)R', -NHC(S)R', -NR'C(O)R', -NR'C(S)R'', -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R'', -NHC(O)NHR', -NHC(S)NHR', -NR'C(O)NH₂, -NR'C(S)NH₂, -NR'C(O)NHR'', -NR'C(S)NHR'', -NHC(O)NR'R'', -NHC(S)NR'R'', -NR'C(O)NR'R'', -NR'C(S)NR'R'', -NHS(O)₂NHR', -NR'S(O)₂NH₂, -NR'S(O)₂NHR'', -NHS(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂NR'R'', -NHR', và -NR'R'' với số lượng nằm trong khoảng từ 0 đến (2m'+1), trong đó m' là tổng số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm này. Mỗi nhóm R', R'' và R''' độc lập là hydro, C₁₋₈ alkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aryl được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, C₁₋₈ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy hoặc nhóm C₁₋₈ thioalkoxy, hoặc nhóm aryl-C₁₋₄ alkyl không được thế. Nếu R' và

R'' được gắn vào cùng một nguyên tử nitơ thì chúng có thể phối hợp với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh. Ví dụ, -NR'R'' nghĩa là bao gồm 1-pyrrolidinyl và 4-morpholinyl. R', R'' và R''' có thể được thế tiếp bằng R^{a1}, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(S)R^{a1}, -C(O)R^{a1}, -C(S)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(S)OR^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -C(O)NHR^{a1}, -C(S)NHR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -C(S)NR^{a1}R^{a2}, -S(O)₂NHR^{a1}, -S(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -C(NH)NHR^{a1}, -C(NH)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(O)R^{a1}, -NHC(S)R^{a1}, -NR^{a2}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}C(S)R^{a2}, -NHS(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a2}, -NHC(O)NHR^{a1}, -NHC(S)NHR^{a1}, -NR^{a1}C(O)NH₂, -NR^{a1}C(S)NH₂, -NR^{a1}C(O)NHR^{a2}, -NR^{a1}C(S)NHR^{a2}, -NHC(O)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(S)NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a3}C(S)NR^{a1}R^{a2}, -NHS(O)₂NHR^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂NH₂, -NR^{a1}S(O)₂NHR^{a2}, -NHS(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -NR^{a1}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}, -NHR^{a1}, và -NR^{a1}R^{a2} với số lượng nằm trong khoảng từ 0 đến (2n'+1), trong đó n' là tổng số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm này. Mỗi nhóm R^{a1}, R^{a2} và R^{a3} độc lập là hydro, C₁₋₈ alkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aryl được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, C₁₋₈ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy hoặc nhóm C₁₋₈ thioalkoxy, hoặc nhóm aryl-C₁₋₄ alkyl không được thế. R^{a1}, R^{a2} và R^{a3} có thể được thế tiếp bằng R^{b1}, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{b1}, -SR^{b1}, -OC(O)R^{b1}, -OC(S)R^{b1}, -C(O)R^{b1}, -C(S)R^{b1}, -C(O)OR^{b1}, -C(S)OR^{b1}, -S(O)R^{b1}, -S(O)₂R^{b1}, -C(O)NHR^{b1}, -C(S)NHR^{b1}, -C(O)NR^{b1}R^{b2}, -C(S)NR^{b1}R^{b2}, -S(O)₂NHR^{b1}, -S(O)₂NR^{b1}R^{b2}, -C(NH)NHR^{b1}, -C(NH)NR^{b1}R^{b2}, -NHC(O)R^{b1}, -NHC(S)R^{b1}, -NR^{b2}C(O)R^{b1}, -NR^{b1}C(S)R^{b2}, -NHS(O)₂R^{b1}, -NR^{b1}S(O)₂R^{b2}, -NHC(O)NHR^{b1}, -NHC(S)NHR^{b1}, -NR^{b1}C(O)NH₂, -NR^{b1}C(S)NH₂, -NR^{b1}C(O)NHR^{b2}, -NR^{b1}C(S)NHR^{b2}, -NHC(O)NR^{b1}R^{b2}, -NHC(S)NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -NR^{b3}C(S)NR^{b1}R^{b2}, -NHS(O)₂NHR^{b1}, -NR^{b1}S(O)₂NH₂, -NR^{b1}S(O)₂NHR^{b2}, -NHS(O)₂NR^{b1}R^{b2}, -NR^{b1}S(O)₂NR^{b2}R^{b3},

-NHR^{b1}, và -NR^{b1}R^{b2} với số lượng nằm trong khoảng từ 0 đến (2p'+1), trong đó p' là tổng số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm này. Mỗi nhóm R^{b1}, R^{b2} và R^{b3} độc lập là hydro, C₁₋₈ alkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aryl được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, C₁₋₈ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy hoặc nhóm C₁₋₈ thioalkoxy, hoặc nhóm aryl-C₁₋₄ alkyl không được thế.

Nhóm thế đối với nhóm aryl và heteroaryl được thay đổi và nói chung được chọn từ: R', halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR', -SR', -OC(O)R', -OC(S)R', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -C(S)OR', -S(O)R', -S(O)₂R', -C(O)NHR', -C(S)NHR', -C(O)NR'R'', -C(S)NR'R'', -S(O)₂NHR', -S(O)₂NR'R'', -C(NH)NHR', -C(NH)NR'R'', -NHC(O)R', -NHC(S)R', -NR'C(O)R', -NR'C(S)R'', -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R'', -NHC(O)NHR', -NHC(S)NHR', -NR'C(O)NH₂, -NR'C(S)NH₂, -NR'C(O)NHR'', -NR'C(S)NHR'', -NHC(O)NR'R'', -NHC(S)NR'R'', -NR'C(O)NR''R''', -NR'''C(S)NR'R'', -NHS(O)₂NHR', -NR'S(O)₂NH₂, -NR'S(O)₂NHR'', -NHS(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂NR''R''', -NHR', -NR'R'', -N₃, perflo(C₁₋₄)alkoxy, và perflo(C₁₋₄)alkyl, với số lượng nằm trong khoảng từ 0 đến tổng số lượng hóa trị mở trên hệ vòng thơm; và trong đó R', R'' và R''' độc lập được chọn từ hydro, haloalkyl, haloalkoxy, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, xycloalkylalkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl-C₁₋₄ alkyl, và aryloxy-C₁₋₄ alkyl. Các nhóm thế thích hợp khác bao gồm mỗi nhóm trong số các nhóm thế aryl nêu trên gắn vào nguyên tử trong vòng bởi nhóm alkylen có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. R', R'' và R''' có thể được thế tiếp bằng R^{a1}, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(S)R^{a1}, -C(O)R^{a1}, -C(S)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(S)OR^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -C(O)NHR^{a1},

$-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a1}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$,
 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{a1}}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$,
 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a1}}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a1}}$,
 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a2}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a2}}$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$, $-\text{NR}^{\text{a3}}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a2}}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$,
 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$, $-\text{NHR}^{\text{a1}}$, $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{N}_3$, perflo(C_1 - C_4)alkoxy, và perflo(C_1 - C_4)alkyl, với số lượng nằm trong khoảng từ 0 đến tổng số lượng hóa trị mở trên hệ vòng thơm; và trong đó mỗi nhóm R^{a1} , R^{a2} và R^{a3} độc lập được chọn từ hydro, haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, xycloalkylalkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl- C_{1-4} alkyl, hoặc aryloxy- C_{1-4} alkyl. Các nhóm thế thích hợp khác bao gồm mỗi nhóm trong số các nhóm thế aryl nêu trên gắn vào nguyên tử trong vòng bởi nhóm alkylen có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Khi hai nhóm thế có mặt trên các nguyên tử liền kề của vòng aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế, các nhóm thế này có thể tùy ý được thay thế bằng nhóm thế có công thức $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$, trong đó T và U độc lập là $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ hoặc liên kết đơn, và q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2. Theo cách khác, nếu hai nhóm thế có mặt trên các nguyên tử liền kề của vòng aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế, thì các nhóm thế này có thể tùy ý được thế bằng nhóm thế có công thức $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$, trong đó A và B độc lập là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ hoặc liên kết đơn, và r là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Một trong số các liên kết đơn của vòng mới được tạo thành theo cách như vậy có thể tùy ý được thay thế bằng liên kết đôi. Theo cách khác, nếu hai nhóm thế có mặt trên các nguyên tử liền kề của vòng aryl được thế hoặc vòng heteroaryl được thế, thì các nhóm thế này có thể tùy ý được thế bằng nhóm thế có công thức $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$, trong đó s và t độc lập là số nguyên nằm trong

khoảng từ 0 đến 3, và X là -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, hoặc -S(O)₂NR'-. Nhóm thế R' trong -NR'- và -S(O)₂NR'- được chọn từ hydro hoặc C₁₋₆ alkyl không được thế.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" được dùng để chỉ nhóm nguyên tử gắn vào nhóm dễ phản ứng trong mặt nạ phân tử, để làm giảm hoặc ngăn ngừa khả năng phản ứng. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong tài liệu T.W. Greene and P.G. Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY*, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992), và Harrison and Harrison *et al.*, *COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS*, Vols. 1-8 (John Wiley và Sons. 1971-1996). Nhóm bảo vệ amino đại diện bao gồm formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (CBZ), *tert*-butoxycarbonyl (Boc), trimethylsilyl (TMS), 2-trimethylsilyl-ethanesulfonyl (SES), trityl và nhóm trityl được thế, alyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (FMOC), nitroveratryloxycarbonyl (NVOC), tri-isopropylsilyl (TIPS), phenylsulfonyl và các nhóm tương tự (xem tài liệu Boyle, A. L. (Editor), carbamat, amit, dẫn xuất N-sulfonyl, nhóm có công thức -C(O)OR, trong đó R, ví dụ, là methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, phenylethyl, CH₂=CHCH₂-, và các nhóm tương tự, nhóm có công thức -C(O)R', trong đó R', ví dụ, là methyl, phenyl, triflomethyl, và các nhóm tương tự, nhóm có công thức -SO₂R'', trong đó R'', ví dụ, là tolyl, phenyl, triflomethyl, 2,2,5,7,8-pentamethylcroman-6-yl, 2,3,6-trimethyl-4-methoxyphenyl, và các nhóm tương tự, và nhóm chứa silanyl, như 2-trimethylsilylethoxymethyl, t-butyltrimethylsilyl, triisopropylsilyl, và các nhóm tương tự, *CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY*, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được phẩm" được dùng để chỉ chế phẩm thích hợp để sử dụng cho đối tượng động vật được dự định cho mục đích điều trị chứa ít nhất một hợp chất có được tính và ít nhất một chất mang hoặc tá dược được dùng.

Thuật ngữ “dược dụng” cho biết rằng chất đó không có các tính chất có thể làm cho bác sỹ thận trọng một cách hợp lý để tránh sử dụng chất này cho bệnh nhân, để cân nhắc bệnh hoặc tình trạng được điều trị và đường sử dụng tương ứng. Ví dụ, thường yêu cầu rằng chất này phải vô khuẩn, ví dụ, để có thể tiêm được.

"Muối dược dụng" được dùng để chỉ muối chấp nhận được để sử dụng cho bệnh nhân, như động vật có vú (ví dụ, muối an toàn chấp nhận được đối với động vật có vú ở chế độ liều dùng đã cho). Các muối này có thể được tạo ra từ bazơ vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng và từ axit vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng, phụ thuộc vào nhóm thế cụ thể có mặt trong hợp chất được mô tả ở đây. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức tương đối axit, muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ bazơ cần thiết, hoặc tinh khiết hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Muối được tạo ra từ bazơ vô cơ dược dụng bao gồm nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), liti, magie, mangan, mangan (II), kali, natri, kẽm và các nhóm tương tự. Muối được tạo ra từ bazơ vô cơ dược dụng bao gồm muối của amin bậc một, bậc hai, bậc ba và bậc bốn, bao gồm amin được thế, amin vòng, amin có trong tự nhiên và các nhóm tương tự, như arginin, betain, caffein, cholin, N, N'- dibenzyletylendiamin, dietylamín, 2-dietylaminooctanol, 2-dimetylaminooctanol, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiiperidin, glucamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglucamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin và các nhóm tương tự. Nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức tương đối bazơ, muối cộng axit dược dụng có thể được chứa bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ axit mong muốn, hoặc tinh khiết hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Muối được tạo ra từ axit dược dụng bao gồm axetic, ascorbic, benzensulfonic, benzoic, camphosulfonic, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glucoronic, glutamic, hippuric, hydrobromic, hydrocloric,

isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, muxic, naphthalensulfonic, nicotinic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartric, p-toluensulfonic và các nhóm tương tự.

Cũng được tính đến là muối của axit amin như arginat và các nhóm tương tự, và muối của axit hữu cơ kiểu axit glucuronic hoặc galactunoric và các nhóm tương tự (ví dụ xem tài liệu, Berge, S. M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1 -19). Một số hợp chất cụ thể theo sáng chế chứa cả nhóm chức bazơ và nhóm chức axit cho phép hợp chất hoặc được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc axit.

Dạng trung tính của hợp chất có thể được tạo ra bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc bằng phương pháp thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác với các dạng muối khác ở một số tính chất vật lý, như độ hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng mặt khác muối là tương đương với dạng gốc của hợp chất cho mục đích của sáng chế.

Trong ngữ cảnh hiện tại, thuật ngữ “có tác dụng điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu” cho biết chất hoặc lượng chất hữu hiệu để phòng ngừa, làm giảm thiểu, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc kéo dài sự sống của bệnh nhân được điều trị.

Theo ngữ cảnh hiện tại, thuật ngữ “có tác dụng hiệp đồng” hoặc “tác dụng hiệp đồng” dùng để chỉ hai hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị, khi được sử dụng phối hợp, mang lại tác dụng điều trị cải thiện lớn hơn tác dụng cộng được mong đợi dựa trên tác dụng của mỗi hợp chất khi được sử dụng một mình.

Thuật ngữ “thử nghiệm” nghĩa là việc tạo ra các điều kiện thí nghiệm và thu thập số liệu về kết quả cụ thể của việc tiếp xúc với các điều kiện thí nghiệm cụ thể. Ví dụ, enzym có thể được thử nghiệm dựa trên khả năng của chúng có tác động lên

cơ chất có thể nhận ra được. Hợp chất có thể được thử nghiệm dựa trên khả năng gắn kết của nó với phân tử hoặc các phân tử đích cụ thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phối tử” và “chất điều biến” được sử dụng tương đương dùng để chỉ hợp chất làm thay đổi (nghĩa là, tăng hoặc giảm) hoạt tính của phân tử sinh học đích, *ví dụ*, enzym như kinaza. Nói chung, phối tử hoặc chất điều biến là phân tử nhỏ, trong đó thuật ngữ “phân tử nhỏ” được dùng để chỉ hợp chất có trọng lượng phân tử nhỏ hơn hoặc bằng 1500 dalton, hoặc tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 1000 dalton, nhỏ hơn hoặc bằng 800 dalton, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 600 dalton. Do đó, “phối tử cải tiến” là phối tử có các tính chất được lý và/hoặc được động học tốt hơn hợp chất tham chiếu, trong đó “tốt hơn” có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực có liên quan đối với hệ sinh học hoặc sử dụng điều trị cụ thể.

Thuật ngữ “gắn kết” liên quan đến sự tương tác giữa đích và hợp chất gắn kết tiềm năng cho biết hợp chất gắn kết tiềm năng kết hợp với đích ở mức đáng kể về mặt thống kê so sánh với kết hợp với các protein nói chung (*nghĩa là*, gắn kết không đặc hiệu). Do đó, thuật ngữ “hợp chất gắn kết” được dùng để chỉ hợp chất có sự kết hợp đáng kể về mặt thống kê với phân tử đích. Tốt hơn, nếu hợp chất gắn kết tương tác với đích đặc hiệu với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn hoặc bằng 1mM, nhỏ hơn hoặc bằng 1 μ M, nhỏ hơn hoặc bằng 100nM, nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1nM.

Trong ngữ cảnh của hợp chất gắn kết với đích, thuật ngữ “ái lực lớn hơn” và “chọn lọc” cho biết rằng hợp chất đó gắn kết chặt hơn hợp chất tham chiếu, hoặc hơn hợp chất tương tự trong điều kiện tham chiếu, *nghĩa là*, với hằng số phân ly thấp hơn. Theo một số phương án, ái lực lớn hơn là ái lực ít nhất lớn hơn 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, hoặc 10000 lần.

Như được sử dụng ở đây, về hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ “tổng hợp” và các thuật ngữ tương tự có nghĩa là việc tổng hợp hóa học từ một hoặc nhiều chất

ban đầu. Ngoài ra, bằng cách “thử nghiệm” nghĩa là việc tạo ra các điều kiện thí nghiệm và thu thập số liệu về kết quả cụ thể của việc tiếp xúc với các điều kiện thí nghiệm cụ thể. Ví dụ, enzym có thể được thử nghiệm dựa trên khả năng của chúng tác động lên chất nền có thể nhận ra được. Hợp chất có thể được thử nghiệm dựa trên khả năng của nó gắn kết với phân tử hoặc các phân tử đích cụ thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều biến” được dùng để chỉ tác dụng làm thay đổi hoạt tính sinh học, đặc biệt là hoạt tính sinh học liên quan đến phân tử sinh học cụ thể như protein kinaza. Ví dụ, chất chủ vận hoặc đối kháng của một phân tử sinh học cụ thể điều chỉnh hoạt tính của phân tử sinh học này, *ví dụ*, enzym, bằng cách làm tăng (ví dụ chất chủ vận, chất hoạt hóa), hoặc làm giảm (ví dụ chất đối kháng, chất ức chế) hoạt tính của phân tử sinh học, như enzym. Thông thường, hoạt tính này được thể hiện dưới dạng nồng độ ức chế (IC_{50}) hoặc nồng độ kích thích (EC_{50}) của hợp chất đối với chất ức chế hoặc chất hoạt hóa, tương ứng, đối với, ví dụ, enzym chẳng hạn.

Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa hợp chất bất kỳ giải phóng dược chất gốc hoạt tính có công thức I *in vivo* khi tiền dược chất này được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú. Tiền dược chất của hợp chất có công thức I được điều chế bằng cách biến đổi các nhóm chức có mặt trong hợp chất có công thức I theo cách sao cho các chất biến đổi này có thể được tách ra *in vivo* để giải phóng hợp chất gốc. Tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách làm biến đổi các nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách sao cho các chất biến đổi được tách ra, hoặc theo cách thông thường hoặc *in vivo*, thành hợp chất gốc. Tiền dược chất bao gồm hợp chất có công thức I, trong đó nhóm hydroxy, amino, carboxyl hoặc sulfhydryl trong hợp chất có công thức I được gắn kết với nhóm bất kỳ mà có thể được tách ra *in vivo* để tái tạo nhóm hydroxyl, amino, hoặc sulfhydryl tự do tương ứng. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở este (*ví dụ*, dẫn xuất axetat, format, và benzoat), amit, guanidin, carbamat (*ví dụ*, N,N-dimetylaminocarbonyl)

của nhóm chức hydroxy trong hợp chất có công thức I, và các nhóm tương tự. Việc điều chế, chọn lọc và sử dụng tiền dược chất được bàn luận trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; và tài liệu Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987.

"Tautome" nghĩa là hợp chất được tạo ra bởi hiện tượng trong đó proton của một nguyên tử của phân tử dịch chuyển tới nguyên tử khác. Xem tài liệu Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992). Tautome cũng được dùng để chỉ một trong số hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng được chuyển hóa từ dạng đồng phân này thành dạng đồng phân khác. Ví dụ bao gồm tautome keto-enol, như axeton/propen-2-ol, tautome imin-enamin và các tautome tương tự, tautome mạch vòng, như glucoza/2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexanal và các tautome tương tự, dạng tautome của nhóm heteroaryl chứa sự sắp xếp nguyên tử trong vòng $-N=C(H)-NH-$, như pyrazol, imidazol, benzimidazol, triazol, và tetrazol. Trong đó hợp chất chứa, ví dụ, nhóm keto hoặc oxim hoặc gốc thơm, thì hiện tượng đồng phân tautome ('hiện tượng tautome') có thể xảy ra. Hợp chất được mô tả ở đây có thể có một hoặc nhiều tautome và do đó bao gồm các chất đồng phân khác nhau. Chuyên gia trong lĩnh vực này thừa nhận rằng sự sắp xếp nguyên tử trong vòng tautome khác là có thể. Tất cả các dạng đồng phân như vậy của các hợp chất này đều thuộc phạm vi của sáng chế.

"Chất đồng phân" nghĩa là hợp chất có công thức phân tử giống hệt nhưng khác về tính chất hoặc trình tự gắn kết các nguyên tử của chúng hoặc sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian. Chất đồng phân khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "chất đồng phân lập thể". "Chất đồng phân lập thể" được dùng để chỉ hợp chất tồn tại ở các dạng đồng

phân lập thể khác nhau nếu chúng có một hoặc nhiều tâm không đối xứng hoặc liên kết đôi với sự thể không đối xứng và, do đó, có thể được tạo ra dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp. Chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân lập thể mà không phải là ảnh gương của một chất đồng phân lập thể khác thì được gọi là “chất đồng phân không đối quang” và các chất đồng phân lập thể mà ảnh gương của chúng không chồng khít lên nhau được gọi là “chất đồng phân đối ảnh”. Nếu hợp chất có tâm không đối xứng, ví dụ, nó được gắn kết với 4 nhóm khác nhau, thì cặp chất đồng phân đối ảnh là có thể. Một chất đồng phân đối ảnh có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng của nó và được mô tả bởi quy tắc sắp xếp R và S của Cahn và Prelog, hoặc bằng cách trong đó phân tử quay mặt phẳng ánh sáng phân cực và được ký hiệu là quay phải hoặc quay trái (*nghĩa là*, tương ứng dưới dạng chất đồng phân (+) hoặc (-)). Hợp chất không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chứa tỷ lệ bằng nhau của chất đồng phân đối ảnh được gọi là hỗn hợp racemic. Trừ khi có quy định khác, bản mô tả này được dự tính để bao gồm chất đồng phân lập thể riêng rẽ cũng như các hỗn hợp. Phương pháp để xác định hóa học lập thể và tách các chất đồng phân lập thể là đã biết rõ trong lĩnh vực này (xem thảo luận trong Chương 4 của tài liệu ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 6th edition J. March, John Wiley và Sons, New York, 2007) khác nhau về độ không đối xứng của một hoặc nhiều tâm lập thể.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như dạng được solvat hóa. "Hydrat" được dùng để chỉ phức chất được tạo thành bởi tổ hợp của phân tử nước và phân tử hoặc ion chất tan. "Solvat" được dùng để chỉ phức chất được tạo thành bởi tổ hợp của phân tử dung môi và phân tử hoặc ion chất tan. Dung môi có thể là hợp chất hữu cơ, hợp chất vô cơ hoặc hỗn hợp bao gồm cả hai. Solvat nghĩa là bao gồm cả hydrat. Một số ví dụ về dung môi

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, và nước. Nói chung, dạng solvat hóa là tương đương với dạng không được solvat hóa và đều thuộc phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đa tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương để sử dụng như được dự định bởi sáng chế và được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Trong ngữ cảnh của việc sử dụng, thử nghiệm hoặc sàng lọc hợp chất là hoặc có thể là chất điều biến, thuật ngữ “cho tiếp xúc” nghĩa (các) hợp chất được làm cho gần ở mức vừa đủ với một phân tử, phức chất, tế bào, mô, cơ quan cụ thể hoặc chất xác định khác trong đó các tương tác gắn kết tiềm tàng và/hoặc phản ứng hóa học giữa hợp chất và chất xác định khác này có thể xảy ra.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” được dùng để chỉ cơ thể sống được điều trị bằng hợp chất như được mô tả ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật có vú bất kỳ, như người, động vật linh trưởng khác, động vật trong thể thao, động vật để buôn bán, như gia súc, động vật nuôi trong trang trại như ngựa, hoặc thú cảnh như chó và mèo.

“Dạng rắn” được dùng để chỉ chế phẩm rắn (nghĩa là chế phẩm này không phải là chất khí mà cũng không phải là chất lỏng) của hợp chất có hoạt tính dược lý thích hợp để sử dụng cho động vật dự định với mục đích điều trị. Dạng rắn bao gồm phức chất bất kỳ, như muối, đồng tinh thể hoặc phức chất vô định hình, cũng như dạng vô định hình bất kỳ của hợp chất. Dạng rắn có thể gần như tinh thể, bán tinh thể hoặc gần như vô định hình. Dạng rắn có thể được sử dụng trực tiếp hoặc được sử dụng để bào chế được phẩm thích hợp có các tính chất dược học cải thiện. Ví dụ, dạng rắn có thể được sử dụng trong chế phẩm chứa ít nhất một chất mang hoặc tá dược được dụng.

“Chứng đau” hoặc “tình trạng đau” có thể là đau cấp tính và/hoặc mạn tính, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm màng nhện; bệnh viêm khớp (ví dụ bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh gút); đau lưng (ví dụ đau dây thần kinh hông, thoát vị đĩa đệm, trượt đốt sống, bệnh rễ thần kinh); chứng đau chày; đau trong bệnh ung thư; chứng đau kinh; đau đầu (ví dụ đau nửa đầu, chứng nhức đầu từng chập, chứng nhức đầu do căng thẳng); đau đầu và mặt (ví dụ đau dây thần kinh sọ, đau dây thần kinh sinh ba); chứng tăng cảm giác đau; chứng tăng cảm đau; đau do viêm (ví dụ đau liên quan đến hội chứng ruột dễ bị kích thích, bệnh viêm ruột, viêm kết tràng mạn loét, bệnh Crohn, viêm bàng quang, đau do nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus); hình thành u sùi hoặc mô sẹo; đau trong quá trình sinh nở; đau cơ (ví dụ, là hậu quả của viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm cơ thể vùi, tổn thương do stress đi lặp lại (ví dụ chứng chuột rút mùa đông, hội chứng ống cổ tay, viêm gân, viêm bao gân)); hội chứng đau cơ mặt (ví dụ đau cơ xơ hóa); đau trong bệnh thần kinh (ví dụ bệnh thần kinh đái tháo đường, chứng đau chày, bệnh thần kinh do bị chèn ép, nhỏ đám rối thần kinh cánh tay, đau dây thần kinh chẩm, bệnh gút, hội chứng loạn dưỡng giao cảm phản xạ, chứng đau chi ảo hoặc đau sau thủ thuật cắt cụt, đau dây thần kinh sau ecpet, hội chứng đau thần kinh trung ương, hoặc đau dây thần kinh do chấn thương (ví dụ tổn thương dây thần kinh), bệnh (ví dụ đái tháo đường, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng Guillan-Barre, bệnh nhược cơ năng, bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, hoặc bệnh ung thư); đau liên quan đến rối loạn da (ví dụ bệnh zona, ecpet, khối u ở da, nang, bệnh u xơ thần kinh); chấn thương trong thể thao (ví dụ vết thương, bong gân, căng cơ quá mức, vết thâm tím, trật khớp, gãy xương, dây tủy sống, đầu); chít hẹp tủy sống; đau do phẫu thuật; dị giác xúc giác; rối loạn thái dương-hàm dưới; bệnh hoặc tổn thương mạch (ví dụ bệnh viêm mạch, bệnh động mạch vành, tổn thương do tái tưới máu (ví dụ sau thiếu máu cục bộ, đột quy, hoặc nhồi máu cơ tim)); đau mô hoặc cơ quan cụ thể khác (ví dụ đau mắt, đau giác mạc, đau xương, đau tim, đau nội tạng (ví dụ thận, túi mật, dạ

dày-ruột), đau khớp, đau răng, tăng nhạy cảm chậu hông, đau chậu hông, đau bụng do thận, đái dầm); bệnh khác liên quan tới đau (ví dụ bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh AIDS, bệnh zona, bệnh vảy nến, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh bụi phổi silic, bệnh sáo phổi, viêm thực quản, chứng ợ nóng, rối loạn hồi lưu dạ dày-thực quản, loét dạ dày và tá tràng, chứng khó tiêu chức năng, bệnh tái hấp thu xương, bệnh loãng xương, sốt rét thể não, viêm màng não do vi khuẩn); hoặc đau do sự đào thải mô ghép chống lại vật chủ hoặc đào thải dị ghép.

Thuật ngữ "dạng phân liều đơn vị" được dùng để chỉ dược phẩm được dự định để sử dụng duy nhất để điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Mỗi dạng phân liều đơn vị thường chứa mỗi thành phần hoạt tính theo sáng chế cộng với các tá dược được dùng. Ví dụ về dạng phân liều đơn vị là viên nén riêng rẽ, viên nang riêng rẽ, bột, dung dịch lỏng, thuốc mỡ, kem, thuốc nhỏ mắt, hỗn dịch, nhũ tương hoặc huyền dịch. Việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể đòi hỏi việc sử dụng định kỳ các dạng phân liều đơn vị, ví dụ: một dạng phân liều đơn vị 2 hoặc nhiều lần một ngày, một dạng phân liều đơn vị trong mỗi bữa ăn, một dạng phân liều đơn vị mỗi 4 giờ hoặc các khoảng cách thời gian khác, hoặc chỉ một dạng phân liều đơn vị mỗi ngày. Thuật ngữ "dạng phân liều đơn vị dùng qua đường miệng" được dùng để chỉ dạng đơn vị được bào chế để sử dụng qua đường miệng.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể chứa các tỷ lệ không có trong tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử tại một hoặc nhiều nguyên tử tạo nên hợp chất này. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, như ví dụ triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C). Tất cả các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính phóng xạ hoặc không, đều được dự định để được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, liên quan tới trình tự axit amin hoặc axit nucleic, thuật ngữ “tách” được dùng để chỉ trình tự này được tách ra từ ít nhất một phần trình tự axit amino và/hoặc axit nucleic mà có thường được kết hợp.

Liên quan tới trình tự axit amin hoặc axit nucleic, thuật ngữ “tinh chế” cho biết rằng phân tử đó tạo ra một tỷ lệ lớn hơn đáng kể phân tử sinh học trong được phẩm so với tỷ lệ quan sát được trong được phẩm trước đó, ví dụ, trong môi trường nuôi cấy tế bào. Tỷ lệ lớn hơn này có thể gấp 2 lần, 5 lần, 10 lần hoặc trên 1 lần, so với tỷ lệ tìm thấy trong được phẩm trước đó.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị giống như các hợp chất đã được chỉ ra ở đây, ngoại trừ sự thật là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitro, oxy, phosphor, flo, và clo, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H (đotori, D), ^3H (triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , và ^{125}I . Trừ khi được nêu theo cách khác, khi một vị trí được ký hiệu cụ thể là "H" hoặc "hydro", thì vị trí đó được hiểu là có nguyên tử hydro ở nồng độ dư thừa của nó trong tự nhiên trong được phẩm đồng vị hoặc các đồng vị của nó, như đotori (D) hoặc triti (^3H). Một số hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị (ví dụ, hợp chất được đánh dấu bằng ^3H và ^{14}C) có thể được sử dụng trong thử nghiệm phân bố hợp chất trong mô. Chất đồng vị được triti hóa (nghĩa là, ^3H) và cacbon-14 (nghĩa là, ^{14}C) có thể được sử dụng vì chúng dễ điều chế và phát hiện. Hơn nữa, việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đotori (nghĩa là, ^2H) có thể tạo ra một số thuật lợi về mặt điều trị do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn (ví dụ, thời gian bán hủy in vivo gia tăng hoặc nhu cầu về liều lượng giảm) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị có thể được điều chế bằng các phương pháp dưới đây tương tự như các phương pháp được

thể hiện trên các Sơ đồ và trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, bằng cách dùng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

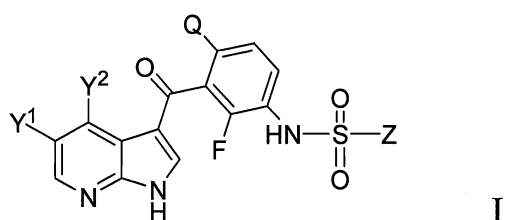
Tổng quát

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I và tất cả các công thức phụ, hợp chất như được thể hiện trong phần yêu cầu bảo hộ, và hợp chất được mô tả ở đây là chất điều biến protein kinaza, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất là chất điều biến ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm ABL1, ABL2, ACK, ADRBK1, AKT1, AMPK_A2, A-RAF, ARK5, Aurora_A-C, BMX, CDC42_BPA, CAMK2A, CDK5_p35, CSF1R, DYRK1B, EPHA5, EPHA8, EPHB4, FES, FLT3, FYN, GSK3 β , JAK1, KDR, KIT, MAP4K2, MAPK3, MARK2, MARK4, MATK, MET, MINK1, NEK1, NEK2, PAK3, PAK6, PDGFRb, PHKG1, PKC_beta_I, PKC_beta_II, PKC_delta, PKC_gama, PKC_zeta, SRC, STK24, STK4, ACVR1B_(ALK4), ADRBK2_(GRK3), AKT2_(PKBb), AKT3_(PKBg), ALK, AMPK_A1/B1/G1, ARK5, ASK1, AXL, BRSK1_(SAD1), BrSK2, BTK, CAMK1, CAMK1D, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CaMKIdelta, CaMKIIdelta, CaMKIIdelta, CaMKIIdelta, CDC42_BPB, CDK1/XyclinB, CDK2/XyclinA, CDK2/xyclinE, CDK3/xyclinE, CDK5_p25, CDK6/xyclinD3, CDK7/XyclinH/MNAT1, CDK9/XyclinT1, CHEK1, CHEK2, CK1delta, CK1gama1, CK1gama2, CK1gama3, CK2alpha2, CLK1, CLK2, CLK3, CSNK1A1, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G1, CSNK1G2, CSNK1G3, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK1, DAPK2, DAPK3_(ZIPK), DCAMKL2_(DCK2), DDR2, DMPK, DRAK1, DYRK1A, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EEF2K, EGFR, EPHA1, EPHA2, EPHA3 EPHA4, EphA7, EPHB1, EPHB2, EPHB3, ERBB2, ERBB4, FER, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT1, FLT4, FRAP1, GCK, GRK4, GRK5, GRK6, GRK7, GSK3A, GSK3B, Haspin, HCK, Hck hoạt hóa, HIPK, HIPK2, HIPK3, HIPK4, IGF1R, IGF-1R-hoạt hóa, IKBKB, IKBKE, IKKalpha,

IKKbeta, INSR, INSR, IR- hoạt hóa, IRAK1, IRAK4, ITK, JAK2, JAK2_JH1_JH2, JAK3, JNK1alpha1, JNK2alpha2, Lck- hoạt hóa, LIMK1, LKB1, LOK, LTK, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K6, MAP3K8, MAP3K9, MAP4K4, MAPK1, MAPK10, MAPK11, MAPK12, MAPK13, MAPK14, MAPK2, MAPK8, MAPK9, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5, MARK1, MARK3, MELK, MERTK, MKK7beta, MLCK, MRCKalpha, MRCKbeta, MST1R, MST4, mTOR/FKBP12, MUSK, NEK3, NEK4, NEK6, NEK7, NEK9, NLK, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PAK2, PAK4, PAK7_(KIAA1264), PAR-1Balpha, PASK, PDGFRalpha, PDGFRbeta, PDK1, PHKG2, PhKgama2, PIK3CA/PIK3R1, PIK3CG,) PIM1, PIM2, Pim-3, PKBalpha, PKBbeta, PKBgama, PKCalpha, PKCbetaI, PKCbetaII, PKCdelta, PKCepsilon, PKCeta, PKCgama, PKCiota, PKCmu, PKCtheta, PKCzeta, PKG1alpha, PKG1beta, PKN1, PLK2, PLK3, PRK2, PRKACA, PRKCA, PRKCE, PRKCH, PRKCI, PRKCN, PRKCQ, PRKD1, PRKD2, PRKG1, PRKG2, PRKX, PTK2, PTK2B, RET, RIPK2, ROCK1, ROCK2, ROS1, RPS6KA1, RPS6KA2, RPS6KA3, RPS6KA4, RPS6KA5, RPS6KA6, RPS6KB1, SGK, SGK2, SGKL, SIK, SNF1LK2, Snk, SRPK1, SRPK2, STK22B, STK22D, STK23, STK25, STK3, STK33, SYK, TAK1, TAO3, TAOK2, TBK1, Tec activated, TEK, TLK2, Txk, TYK2, TYRO3, ULK2, ULK3, VRK2, WNK2, WNK3, và ZAP70 và việc sử dụng các hợp chất này trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Theo một số phương án, kinaza có độ ức chế ít hơn 20% ở nồng độ 1µM. Theo các phương án khác, kinaza có độ ức chế ít hơn 10% ở nồng độ 1µM.

Hợp chất

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



và muối, hydrat, solvat, tautome và chất đồng phân được dụng của nó; trong đó các nhóm thế là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế. Toàn bộ các nhóm thế khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo một số phương án được ưu tiên, hợp chất có trọng lượng phân tử dưới 600, tốt hơn nữa là hợp chất có trọng lượng phân tử dưới 550. Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có trọng lượng phân tử dưới 500.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là CN, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl hoặc heteroaryl, trong đó phần béo hoặc thơm của mỗi nhóm Y^1 độc lập tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm thế R^1 ; mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl- C_{1-4} alkyl hoặc $-R^a$, trong đó R^a được chọn từ halogen, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^b$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NHR}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^b$, $-\text{NHR}^b$ hoặc $-\text{NR}^b\text{R}^b$, trong đó mỗi nhóm R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, halogen, $-\text{CN}$, C_{1-6} alkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkyl- C_{1-4} -alkyl, $-\text{OH}$, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl, aryl- C_{1-4} alkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl; hoặc hai nhóm thế

R^b khi gắn với cùng một nguyên tử nitơ thì cùng với nguyên tử nitơ này tạo thành vòng có từ 3 đến 8 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S; trong đó phần béo hoặc thơm của R^1 tùy ý được thế tiếp bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkyl- C_{1-4} alkyl hoặc $-R^c$, trong đó mỗi nhóm R^c độc lập được chọn từ halogen, $-CH=CH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^d$, $-SR^d$, $-OC(O)R^d$, $-OC(S)R^d$, $-C(O)R^d$, $-C(S)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(S)OR^d$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-C(O)NHR^d$, $-C(S)NHR^d$, $-C(O)NR^dR^d$, $-C(S)NR^dR^d$, $-S(O)_2NHR^d$, $-S(O)_2NR^dR^d$, $-C(NH)NHR^d$, $-C(NH)NR^dR^d$, $-NHC(O)R^d$, $-NHC(S)R^d$, $-NR^dC(O)R^d$, $-NR^dC(S)R^d$, $-NHS(O)_2R^d$, $-NR^dS(O)_2R^d$, $-NHC(O)NHR^d$, $-NHC(S)NHR^d$, $-NR^dC(O)NH_2$, $-NR^dC(S)NH_2$, $-NR^dC(O)NHR^d$, $-NR^dC(S)NHR^d$, $-NHC(O)NR^dR^d$, $-NHC(S)NR^dR^d$, $-NR^dC(O)NR^dR^d$, $-NR^dC(S)NR^dR^d$, $-NHS(O)_2NHR^d$, $-NR^dS(O)_2NH_2$, $-NR^dS(O)_2NHR^d$, $-NHS(O)_2NR^dR^d$, $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$, $-NHR^d$, R^f hoặc $-NR^dR^d$, trong đó mỗi nhóm R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl; và trong đó phần thơm của R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^e , trong đó R^e được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-CH=CH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(S)R^f$, $-C(O)R^f$, $-C(S)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(S)OR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-C(O)NHR^f$, $-C(S)NHR^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-C(S)NR^fR^f$, $-S(O)_2NHR^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-C(NH)NHR^f$, $-C(NH)NR^fR^f$, $-NHC(O)R^f$, $-NHC(S)R^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^fC(S)R^f$, $-NHS(O)_2R^f$, $-NR^fS(O)_2R^f$, $-NHC(O)NHR^f$, $-NHC(S)NHR^f$, $-NR^fC(O)NH_2$, $-NR^fC(S)NH_2$, $-NR^fC(O)NHR^f$, $-NR^fC(S)NHR^f$, $-NHC(O)NR^fR^f$, $-NHC(S)NR^fR^f$, $-NR^fC(O)NR^fR^f$, $-NR^fC(S)NR^fR^f$, $-NHS(O)_2NHR^f$, $-NR^fS(O)_2NH_2$,

$-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^f$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$, $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^f$, $-\text{NHR}^f$, $-\text{NR}^f\text{R}^f$ và R^f , trong đó R^f là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc aryl; hoặc hai nhóm R^1 liền kề trên vòng aryl hoặc heteroaryl cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Trong một số trường hợp, R^f là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$. Trong các trường hợp khác, R^f là aryl, như phenyl. Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó nhóm heteroaryl có từ 1 đến 4 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S; và trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc hai nhóm R^1 liền kề trên vòng phenyl hoặc naphthyl cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d . Theo các phương án khác, Y^1 là CN, halogen, $-\text{OH}$, $\text{C}_{1-6}\text{ alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{ alkoxy}$, $\text{C}_{1-6}\text{haloalkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-6}\text{haloalkoxy}$. Trong một số trường hợp, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^1 . Trong các trường hợp khác, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^a . Trong các trường hợp khác, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^b . Trong các trường hợp khác, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^c . Trong các trường hợp khác, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^d . Trong các trường hợp khác, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^e . Trong các trường hợp khác nữa, Y^1 là phenyl, 1-naphthyl hoặc 2-naphthyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý

được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^a. Trong một số trường hợp, Y¹ là phenyl, 1-naphtyl hoặc 2-naphtyl, là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl hoặc metylcarbamoyl. Tất cả các biến Y², Q, Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ là 1H-4-benzotriazolyl, 1H-5-benzotriazolyl, 1H-4-benzimidazolyl, 1H-5-benzimidazolyl, 1H-4-indazolyl, 1H-5-indazolyl, 1H-6-indazolyl, 1H-7-indazolyl, 1H-4-indolyl, 1H-5-indolyl, 1H-6-indolyl, 1H-7-indolyl, 2-oxo-6-indolinyl, 2-oxo-4-indolinyl, 2-oxo-5-indolinyl, 2-oxo-7-indolinyl, 1,2-benzoxazol-4-yl, 1,2-benzoxazol-5-yl, 1,2-benzoxazol-6-yl, 1,2-benzoxazol-7-yl, 1,3-benzoxazol-4-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl, 1,3-benzoxazol-7-yl, 1,2-benzothiazol-4-yl, 1,2-benzothiazol-5-yl, 1,2-benzothiazol-6-yl, 1,2-benzothiazol-7-yl, 5-quinolinyl, 6-quinolinyl, 7-quinolinyl, 8-quinolinyl, 5-isoquinolinyl, 6-isoquinolinyl, 7-isoquinolinyl, 8-isoquinolinyl, 5-xinnolyl, 6-xinnolyl, 7-xinnolyl, 8-xinnolyl, 5-quinazolyl, 6-quinazolyl, 7-quinazolyl, 8-quinazolyl, 5-quinoxalyl, 6-quinoxalyl, 7-quinoxalyl, 8-quinoxalyl, 4-indanyl, 5-indanyl, 5-tetralinyl, 6-tetralinyl, 1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl, 1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-4-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-7-yl, 1,3-dihydroisobenzothiophen-4-yl, 1,3-dihydroisobenzothiophen-5-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-4-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-5-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-6-yl, 2,3-dihydrobenzothiophen-7-yl, 4-indolinyl, 5-indolinyl, 6-indolinyl, 7-indolinyl, 5-

isocromanyl, 6-isocromanyl, 7-isocromanyl, 8-isocromanyl, 5-cromanyl, 6-cromanyl, 7-cromanyl, 8-cromanyl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-4-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-7-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-4-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-7-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-4-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-7-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-4-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-6-yl, 2,3-dihydro-1,2-benzoxazol-7-yl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl, 7-benzofuranyl, 4-benzothiophenyl, 5-benzothiophenyl, 6-benzothiophenyl hoặc 7-benzothiophenyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl hoặc metylcarbamoyl. Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, Y^1 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^1 , trong đó phần thơm của R^1 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^e ; hoặc hai nhóm R^1 liền kề trên vòng phenyl hoặc naphtyl cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ N, O hoặc S, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d . Tất cả các

biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

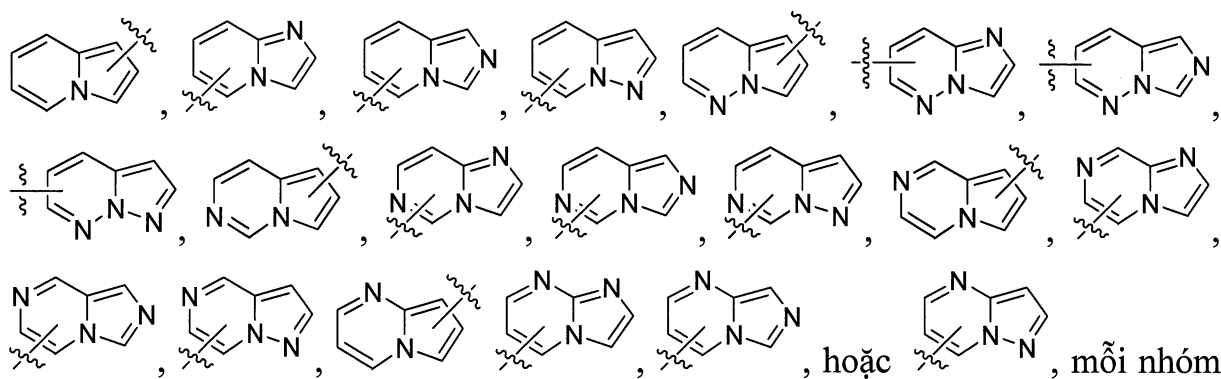
Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là 5-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-pyridazinyl, 3-pyridazinyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 2-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-2-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1-oxa-2,3-diazol-4-yl, 1-oxa-2,3-diazol-5-yl, 1-oxa-2,4-diazol-3-yl, 1-oxa-2,4-diazol-5-yl, 1-oxa-2,5-diazol-3-yl, 1-oxa-2,5-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-4-yl, 1-thia-2,3-diazol-5-yl, 1-thia-2,4-diazol-3-yl, 1-thia-2,4-diazol-5-yl, 1-thia-2,5-diazol-3-yl, 1-thia-2,5-diazol-4-yl, 1-tetrazolyl, 3-tetrazolyl, 1H-5-tetrazolyl, 3H-5-tetrazolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thiopenyl hoặc 3-thiophenyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxcyclopropyl, 1-carbamoylxcyclopropyl, 1-metoxycacbonylxcyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxcyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheyoxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-

butoxycarbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-dimetyl-amino-1,3,4-oxadiazol-2yl hoặc 5-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl. Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

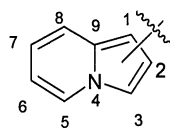
Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 được chọn từ nhóm bao gồm 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-thiophenyl, 3-thiophenyl, 2-amino-quinazolin-5-yl, 2-amino-quinazolin-6-yl, 2-amino-quinazolin-6-yl, 2-amino-quinazolin-7-yl, 2-amino-quinazolin-8-yl, 2-oxo-6-indolinyl, 2-oxo-4-indolinyl, 2-oxo-5-indolinyl, 2-oxo-7-indolinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl và 1H-indazol-7-yl, mỗi nhóm trong số chúng được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O, C₂H₅O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, 1-carboxyxyclopropyl, 1-carbamoylxyclopropyl, 1-metoxycarbonylxyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheylxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metyl-piperazinyl, 4-t-butoxycarbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-dimetyl-amino-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, metyl-amino metyl-amino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxyl, axetyl, metoxycarbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletyl-amino, 2-xyclopropyletyl-amino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây

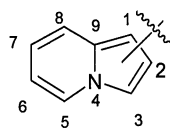
Theo các phương án khác về hợp chất có công thức (I), Y^1 là 1-benzotriazolyl, 1-benzimidazolyl, 1H-2-benzimidazolyl, 1-indazolyl, 1H-3-indazolyl, 1-indolyl, 1H-2-indolyl, 1H-3-indolyl, 1,2-benzoxazol-3-yl, 1,3-benzoxazol-2-yl, 1,2-benzothiazol-3-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 2-quinoliny, 3-quinoliny, 4-quinoliny, 1-isoquinoliny, 3-isoquinoliny, 4-isoquinoliny, 3-xinnoliny, 4-xinnoliny, 2-quinazoliny, 4-quinazoliny, 2-quinoxaliny, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 2-benzothiophenyl hoặc 3-benzothiophenyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxyclopropyl, 1-carbamoylxyclopropyl, 1-metoxycacbonylxyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheyoxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrolidiny, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-dimetylamino-1,3,4-oxadiazol-2yl hoặc 5-metylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl. Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 được chọn từ:



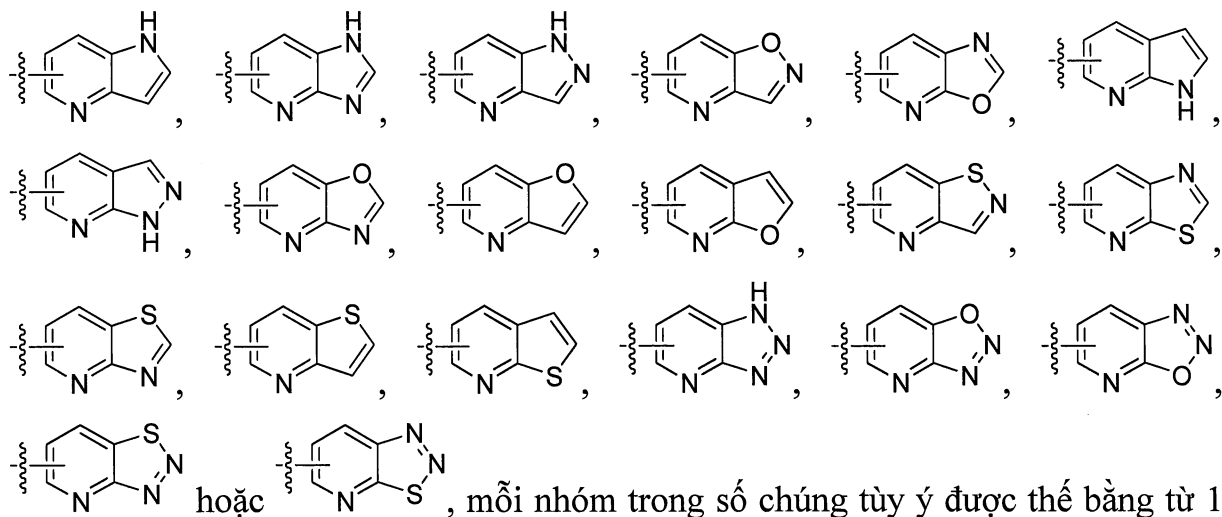
trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxyclopropyl, 1-carbamoylxyclopropyl, 1-metoxycacbonylxyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheyoxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-dimetyl-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl hoặc 5-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, trong đó đường lượn sóng thể hiện điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu  có nghĩa Y¹ có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử tại vị trí bất kỳ trong số các vị trí sẵn có của



nhóm Y¹ nêu trên. Ví dụ,  nghĩa là bao gồm 1-indolizinyl, 2-indolizinyl, 3-indolizinyl, 4-indolizinyl, 5-indolizinyl, 6-indolizinyl, 7-indolizinyl, và 8-

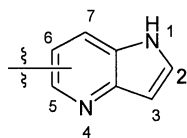
indolizinyl (nghĩa là, nhóm thế có thể ở vị trí 1, 2, 3, 5, 6, 7 hoặc 8 của vòng indolizin).

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ được chọn từ:



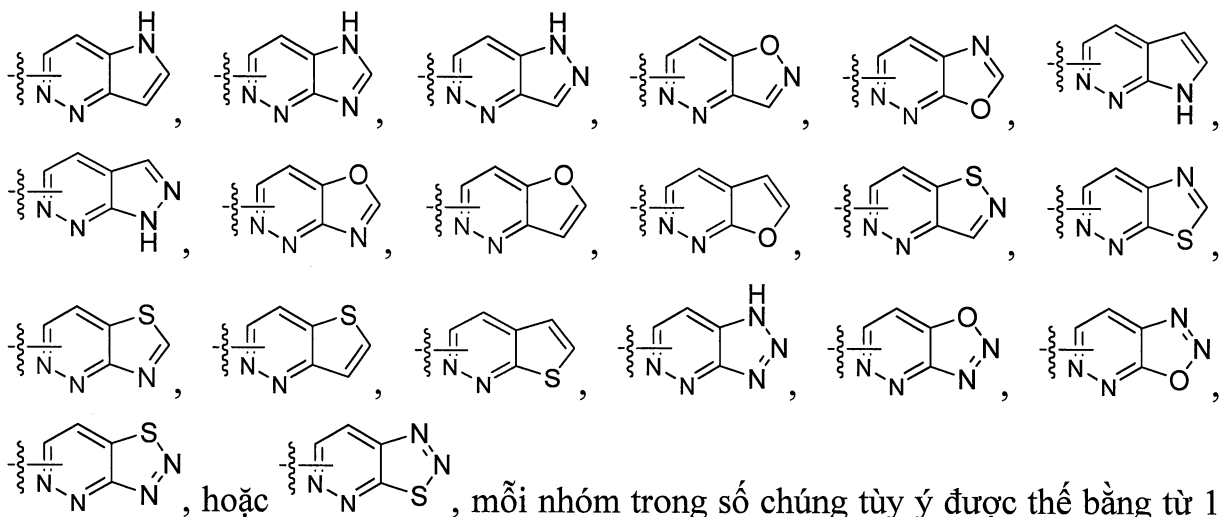
mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R¹; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxyl, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxyclopropyl, 1-carbamoylxyclopropyl, 1-metoxycacbonylxyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxyl, xyclohexyloxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-dimetyl-amino-1,3,4-oxadiazol-2yl hoặc 5-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, trong đó đường lượn sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của

phân tử. Ký hiệu  có nghĩa Y¹ có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử tại vị trí bất kỳ trong số các vị trí sẵn có của nhóm Y¹ nêu trên. Ví dụ,



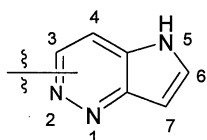
nghĩa là bao gồm 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-5-yl, 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-6-yl và 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-7-yl (nghĩa là, nhóm thế có thể ở vị trí 1, 2, 3, 5, 6, hoặc 7 trên vòng pyrolo[3,2-b]pyridin). Tất cả các biến Y², Q, Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ được chọn từ:



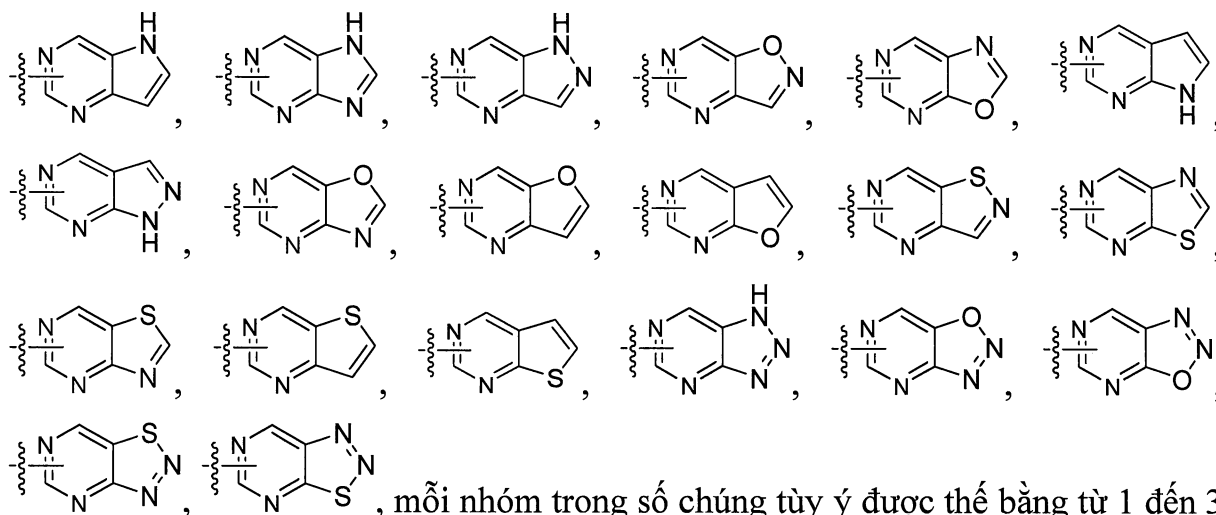
mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R¹; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxyl, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-

carboxyxcyclopropyl, 1-carbamoylcyclopropyl, 1-metoxycacbonylxcyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxcyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheylxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-dimetylamino-1,3,4-oxadiazol-2-yl hoặc 5-metylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, trong đó đường lượn sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu  có nghĩa Y¹ có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử tại vị trí bất kỳ trong số các vị trí sẵn có của nhóm Y¹ nêu trên. Ví dụ,



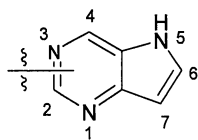
nghĩa là bao gồm 5H-pyrido[3,2-c]pyridazin-3-yl, 5H-pyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl, 5H-pyrido[3,2-c]pyridazin-5-yl, 5H-pyrido[3,2-c]pyridazin-6-yl, 5H-pyrido[3,2-c]pyridazin-7-yl (nghĩa là, nhóm thế có thể ở vị trí 3, 4, 5, 6, hoặc 7 trên vòng 5H-pyrido[3,2-c]pyridazin). Tất cả các biến Y², Q, Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ được chọn từ:



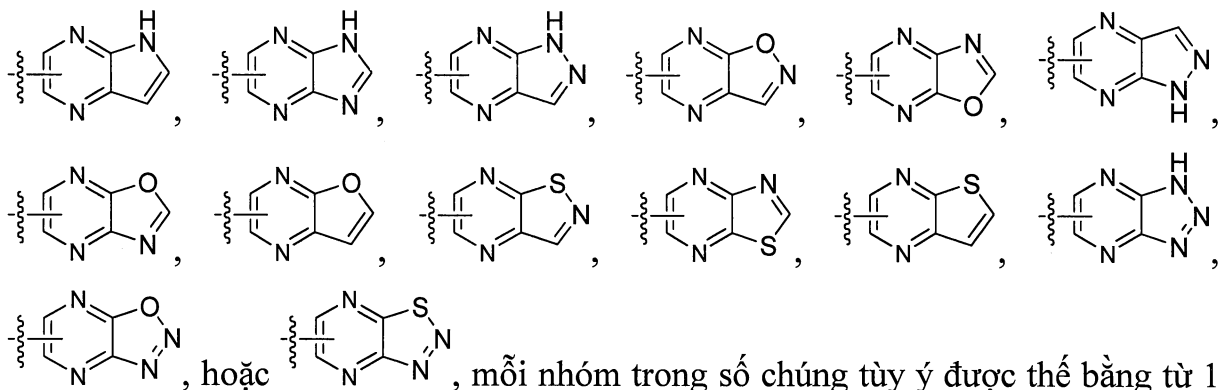
mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R¹; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b; hoặc từ 1

đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxyclopropyl, 1-carbamoylxyclopropyl, 1-metoxycacbonylxyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheyl-oxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metyl-piperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-dimetyl-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl hoặc 5-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, trong đó đường lượn sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu $\text{---}\text{---}\text{---}$ có nghĩa Y¹ có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử tại vị trí bất kỳ trong số các vị trí sẵn có của nhóm Y¹ nêu trên. Ví dụ,

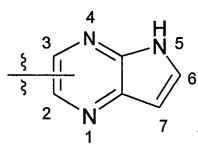


nghĩa là bao gồm 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-2-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-4-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-5-yl, 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-6-yl và 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin-7-yl (nghĩa là, nhóm thế có thể ở vị trí 2, 4, 5, 6, hoặc 7 trên vòng 5H-pyrolo[3,2-c]pyrimidin). Tất cả các biến Y², Q, Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ được chọn từ:



mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxyclopropyl, 1-carbamoylxyclopropyl, 1-metoxycacbonylxyclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxy, xycloheylloxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrolidinyl, xyclopropylcarbamoyl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-dimetyl-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl hoặc 5-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, trong đó đường lượn sóng cho biết điểm gắn vào phần còn lại của phân tử. Ký hiệu $\text{---}\text{---}\text{---}$ có nghĩa Y^1 có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử tại vị trí bất kỳ trong số các vị trí sẵn có của nhóm Y^1 nêu trên. Ví dụ,



nghĩa là bao gồm 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-5-yl, 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-6-yl, 5H-

pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl, (nghĩa là, nhóm thế có thể ở vị trí 2, 3, 5, 6, hoặc 7 trên vòng 5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin). Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là CN, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế, tùy ý được thế C_{1-6} haloalkyl, hoặc tùy ý được thế C_{1-6} haloalkoxy. Theo các phương án khác, Y^1 là CN, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido hoặc metylcarbamoyl. Theo một số phương án, Y^1 là CN, halogen, -OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl hoặc C_{1-6} haloalkoxy. Theo các phương án khác, Y^1 là CN, Cl, Br, F, I, -OH, -OCH₃, -CF₃, hoặc -OCF₃, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^1 ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^a ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^b ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^c ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^d ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế R^e ; từ 1 đến 3 nhóm thế R^f ; hoặc từ 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino, 1-hydroxy-1-metyletyl, metylcarbamoyl, 1-carboxyxcyclopropyl, 1-carbamoylxcyclopropyl, 1-metoxycacbonylxcyclopropyl, 1-

xyanoisopropyl, 1-hydroxyxyclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxo, xycloheylloxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoil, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-dimetylamino-1,3,4-oxadiazol-2yl hoặc 5-metylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, Theo các phương án khác, Y¹ là CN, halogen, -OH, CH₃, CH₃O-, CF₃, CF₃O, xyclopropyl hoặc xyclopropylmetyl. Tất cả các biến Y², Q, Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án về hợp chất có công thức (I) nêu trên và được mô tả ở đây, khi cần thiết, mỗi nhóm R¹ độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₃₋₆xycloalkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 1-xyanoxyclopropyl, 1-carboxyxclopropyl, 1-carbamoylxclopropyl, 1-metoxycacbonylxclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxo, xycloheylloxy, C₁₋₆alkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-C₁₋₆alkyl-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-di(C₁₋₆alkyl)amino-1,3,4-oxadiazol-2yl, 5-C₁₋₆alkylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^b, -NHR^b hoặc -NR^bR^b. Trong một số trường hợp, R¹ là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O, C₂H₅O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, 1-carboxyxclopropyl, 1-carbamoylxclopropyl, 1-metoxycacbonylxclopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxclopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxo, xycloheylloxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, xyclopropylcarbamoil, 5-

metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-dimetylamino-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ được chọn từ nhóm bao gồm 5-pyrimidinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 2-metoxi-5-pyrimidinyl, 2-metoxi-3-pyrimidinyl, 2-metoxi-4-pyrimidinyl, 4-metoxi-2-pyrimidinyl, 4-metoxi-4-pyrimidinyl, 4-metoxi-5-pyrimidinyl, 5-metoxi-2-pyrimidinyl, 5-metoxi-4-pyrimidinyl, 2-xyclopropyl-5-pyrimidinyl, 2-xyclopropyl-3-pyrimidinyl, 2-xyclopropyl-4-pyrimidinyl, 4-xyclopropyl-2-pyrimidinyl, 4-xyclopropyl-4-pyrimidinyl, 4-xyclopropyl-5-pyrimidinyl, 5-xyclopropyl-2-pyrimidinyl, 5-xyclopropyl-4-pyrimidinyl, 2-xyclopropylmetyl-5-pyrimidinyl, 2-xyclopropylmetyl-3-pyrimidinyl, 2-xyclopropylmetyl-4-pyrimidinyl, 4-xyclopropylmetyl-2-pyrimidinyl, 4-xyclopropylmetyl-4-pyrimidinyl, 4-xyclopropylmetyl-5-pyrimidinyl, 5-xyclopropylmetyl-2-pyrimidinyl, 5-xyclopropylmetyl-4-pyrimidinyl, 2-metyl-5-pyrimidinyl, 2-metyl-3-pyrimidinyl, 2-metyl-4-pyrimidinyl, 4-metyl-2-pyrimidinyl, 4-metyl-4-pyrimidinyl, 4-metyl-5-pyrimidinyl, 5-metyl-2-pyrimidinyl, 5-metyl-4-pyrimidinyl, 2-halo-5-pyrimidinyl, 2-halo-3-pyrimidinyl, 2-halo-4-pyrimidinyl, 4-halo-2-pyrimidinyl, 4-halo-4-pyrimidinyl, 4-halo-5-pyrimidinyl, 5-halo-2-pyrimidinyl, 5-halo-4-pyrimidinyl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)-5-pyrimidinyl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)-3-pyrimidinyl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)-4-pyrimidinyl, 4-(1-xyanoxyclopropyl)-2-pyrimidinyl, 4-(1-xyanoxyclopropyl)-4-pyrimidinyl, 4-(1-xyanoxyclopropyl)-5-pyrimidinyl, 5-(1-xyanoxyclopropyl)-2-pyrimidinyl, 5-(1-xyanoxyclopropyl)-4-pyrimidinyl, 2-xyclopropylamino-5-pyrimidinyl, 2-xyclopropylamino-3-pyrimidinyl, 2-xyclopropylamino-4-pyrimidinyl, 4-xyclopropylamino-2-pyrimidinyl, 4-

xyclopropylamino-4-pyrimidinyl, 4-xyclopropylamino-5-pyrimidinyl, 5-
 xyclopropylamino-2-pyrimidinyl, 5-xyclopropylamino-4-pyrimidinyl, 2-
 dimethylamino-5-pyrimidinyl, 2-dimethylamino-3-pyrimidinyl, 2-dimethylamino-4-
 pyrimidinyl, 4-dimethylamino-2-pyrimidinyl, 4-dimethylamino-4-pyrimidinyl, 4-
 dimethylamino-5-pyrimidinyl, 5-dimethylamino-2-pyrimidinyl, 5-dimethylamino-4-
 pyrimidinyl, 2-xyano-5-pyrimidinyl, 2-xyano-3-pyrimidinyl, 2-xyano-4-
 pyrimidinyl, 4-xyano-2-pyrimidinyl, 4-xyano-4-pyrimidinyl, 4-xyano-5-
 pyrimidinyl, 5-xyano-2-pyrimidinyl, 5-xyano-4-pyrimidinyl, 2-triflometyl-5-
 pyrimidinyl, 2-triflometyl-3-pyrimidinyl, 2-triflometyl-4-pyrimidinyl, 4-
 triflometyl-2-pyrimidinyl, 4-triflometyl-4-pyrimidinyl, 4- triflometyl-5-
 pyrimidinyl, 5-triflometyl-2-pyrimidinyl, 5-triflometyl-4-pyrimidinyl, 2-
 triflometoxy-5-pyrimidinyl, 2-triflometoxy-3-pyrimidinyl, 2-triflometoxy-4-
 pyrimidinyl, 4-triflometoxy-2-pyrimidinyl, 4-triflometoxy-4-pyrimidinyl, 4-
 triflometoxy-5-pyrimidinyl, 5-triflometoxy-2-pyrimidinyl, 5-triflometoxy-4-
 pyrimidinyl, 2-hydroxy-5-pyrimidinyl, 2-hydroxy-3-pyrimidinyl, 2-hydroxy-4-
 pyrimidinyl, 4-hydroxy-2-pyrimidinyl, 4-hydroxy-4-pyrimidinyl, 4-hydroxy-5-
 pyrimidinyl, 5-hydroxy-2-pyrimidinyl, 5-hydroxy-4-pyrimidinyl, 2-amino-5-
 pyrimidinyl, 2-amino-3-pyrimidinyl, 2-amino-4-pyrimidinyl, 4-amino-2-
 pyrimidinyl, 4-amino-4-pyrimidinyl, 4-amino-5-pyrimidinyl, 5-amino-2-
 pyrimidinyl, 5-amino-4-pyrimidinyl, 2-methylamino-5-pyrimidinyl, 2-methylamino-
 3-pyrimidinyl, 2-methylamino-4-pyrimidinyl, 4-methylamino-2-pyrimidinyl, 4-
 methylamino-4-pyrimidinyl, 4-methylamino-5-pyrimidinyl, 5-methylamino-2-
 pyrimidinyl, 5-methylamino-4-pyrimidinyl, 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl, 2-
 dimethylamino-3-pyrimidinyl, 2-dimethylamino-4-pyrimidinyl, 4-dimethylamino-2-
 pyrimidinyl, 4-dimethylamino-4-pyrimidinyl, 4-dimethylamino-5-pyrimidinyl, 5-
 dimethylamino-2-pyrimidinyl, 5-dimethylamino-4-pyrimidinyl, 2-axetamido-5-
 pyrimidinyl, 2-axetamido-3-pyrimidinyl, 2-axetamido-4-pyrimidinyl, 4-axetamido-
 2-pyrimidinyl, 4-axetamido-4-pyrimidinyl, 4-axetamido-5-pyrimidinyl, 5-

axetamido-2-pyrimidinyl, 5-axetamido-4-pyrimidinyl, 2-methylthio-5-pyrimidinyl,
 2-methylthio-3-pyrimidinyl, 2-methylthio-4-pyrimidinyl, 4-methylthio-2-pyrimidinyl,
 4-methylthio-4-pyrimidinyl, 4-methylthio-5-pyrimidinyl, 5-methylthio-2-pyrimidinyl,
 5-methylthio-4-pyrimidinyl, 2-axetoxy-5-pyrimidinyl, 2-axetoxy-3-pyrimidinyl, 2-
 axetoxy-4-pyrimidinyl, 4-axetoxy-2-pyrimidinyl, 4-axetoxy-4-pyrimidinyl, 4-
 axetoxy-5-pyrimidinyl, 5-axetoxy-2-pyrimidinyl, 5-axetoxy-4-pyrimidinyl, 2-
 axetyl-5-pyrimidinyl, 2-axetyl-3-pyrimidinyl, 2-axetyl-4-pyrimidinyl, 4-axetyl-2-
 pyrimidinyl, 4-axetyl-4-pyrimidinyl, 4-axetyl-5-pyrimidinyl, 5-axetyl-2-
 pyrimidinyl, 5-axetyl-4-pyrimidinyl, 2-metoxycarbonyl-5-pyrimidinyl, 2-
 metoxycarbonyl-3-pyrimidinyl, 2-metoxycarbonyl-4-pyrimidinyl, 4-
 metoxycarbonyl-2-pyrimidinyl, 4-metoxycarbonyl-4-pyrimidinyl, 4-
 metoxycarbonyl-5-pyrimidinyl, 5-metoxycarbonyl-2-pyrimidinyl, 5-
 metoxycarbonyl-4-pyrimidinyl, 2-methylcarbamoyl-5-pyrimidinyl, 2-
 methylcarbamoyl-3-pyrimidinyl, 2-methylcarbamoyl-4-pyrimidinyl, 4-
 methylcarbamoyl-2-pyrimidinyl, 4-methylcarbamoyl-4-pyrimidinyl, 4-
 methylcarbamoyl-5-pyrimidinyl, 5-methylcarbamoyl-2-pyrimidinyl, 5-
 methylcarbamoyl-4-pyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 3-
 methoxy-2-pyridyl, 4-methoxy-2-pyridyl, 5-methoxy-2-pyridyl, 6-methoxy-2-pyridyl, 2-
 methoxy-3-pyridyl, 4-methoxy-3-pyridyl, 5-methoxy-3-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 2-
 methoxy-4-pyridyl, 3-methoxy-4-pyridyl, 3-halo-2-pyridyl, 4-halo-2-pyridyl, 5-halo-
 2-pyridyl, 6-halo-2-pyridyl, 2-halo-3-pyridyl, 4-halo-3-pyridyl, 5-halo-3-pyridyl, 6-
 halo-3-pyridyl, 2-halo-4-pyridyl, 3-halo-4-pyridyl, 3-cyano-2-pyridyl, 4-cyano-2-
 pyridyl, 5-cyano-2-pyridyl, 6-cyano-2-pyridyl, 2-cyano-3-pyridyl, 4-cyano-3-
 pyridyl, 5-cyano-3-pyridyl, 6-cyano-3-pyridyl, 2-cyano-4-pyridyl, 3-cyano-4-
 pyridyl, 3-hydroxy-2-pyridyl, 4-hydroxy-2-pyridyl, 5-hydroxy-2-pyridyl, 6-
 hydroxy-2-pyridyl, 2-hydroxy-3-pyridyl, 4-hydroxy-3-pyridyl, 5-hydroxy-3-
 pyridyl, 6-hydroxy-3-pyridyl, 2-hydroxy-4-pyridyl, 3-hydroxy-4-pyridyl, 3-
 trifluoromethyl-2-pyridyl, 4-trifluoromethyl-2-pyridyl, 5-trifluoromethyl-2-pyridyl, 6-

triflometyl-2-pyridyl, 2-triflometyl-3-pyridyl, 4-triflometyl-3-pyridyl, 5-triflometyl-3-pyridyl, 6-triflometyl-3-pyridyl, 2-triflometyl-4-pyridyl, 3-triflometyl-4-pyridyl, 3-amino-2-pyridyl, 4-amino-2-pyridyl, 5-amino-2-pyridyl, 6-amino-2-pyridyl, 2-amino-3-pyridyl, 4-amino-3-pyridyl, 5-amino-3-pyridyl, 6-amino-3-pyridyl, 2-amino-4-pyridyl, 3-amino-4-pyridyl, 3-triflometoxy-2-pyridyl, 4-triflometoxy-2-pyridyl, 5-triflometoxy-2-pyridyl, 6-triflometoxy-2-pyridyl, 2-triflometoxy-3-pyridyl, 4-triflometoxy-3-pyridyl, 5-triflometoxy-3-pyridyl, 6-triflometoxy-3-pyridyl, 2-triflometoxy-4-pyridyl, 3-triflometoxy-4-pyridyl, 3-metyl-2-pyridyl, 4-metyl-2-pyridyl, 5-metyl-2-pyridyl, 6-metyl-2-pyridyl, 2-metyl-3-pyridyl, 4-metyl-3-pyridyl, 5-metyl-3-pyridyl, 6-metyl-3-pyridyl, 2-metyl-4-pyridyl, 3-metyl-4-pyridyl, 3-metoxo-2-pyridyl, 4-metoxo-2-pyridyl, 5-metoxo-2-pyridyl, 6-metoxo-2-pyridyl, 2-metoxo-3-pyridyl, 4-metoxo-3-pyridyl, 5-metoxo-3-pyridyl, 6-metoxo-3-pyridyl, 2-metoxo-4-pyridyl, 3-metoxo-4-pyridyl, 3-xyclopropyl-2-pyridyl, 4-xyclopropyl-2-pyridyl, 5-xyclopropyl-2-pyridyl, 6-xyclopropyl-2-pyridyl, 2-xyclopropyl-3-pyridyl, 4-xyclopropyl-3-pyridyl, 5-xyclopropyl-3-pyridyl, 6-xyclopropyl-3-pyridyl, 2-xyclopropyl-4-pyridyl, 3-xyclopropyl-4-pyridyl, 3-xyclopropylmetyl-2-pyridyl, 4-xyclopropylmetyl-2-pyridyl, 5-xyclopropylmetyl-2-pyridyl, 6-xyclopropylmetyl-2-pyridyl, 2-xyclopropylmetyl-3-pyridyl, 4-xyclopropylmetyl-3-pyridyl, 5-xyclopropylmetyl-3-pyridyl, 6-xyclopropylmetyl-3-pyridyl, 2-xyclopropylmetyl-4-pyridyl, 3-xyclopropylmetyl-4-pyridyl, 3-xyclopropylamino-2-pyridyl, 4-xyclopropylamino-2-pyridyl, 5-xyclopropylamino-2-pyridyl, 6-xyclopropylamino-2-pyridyl, 2-xyclopropylamino-3-pyridyl, 4-xyclopropylamino-3-pyridyl, 5-xyclopropylamino-3-pyridyl, 6-xyclopropylamino-3-pyridyl, 2-xyclopropylamino-4-pyridyl, 3-xyclopropylamino-4-pyridyl, 3-xyclopropylmetylamino-2-pyridyl, 4-xyclopropylmetylamino-2-pyridyl, 5-xyclopropylmetylamino-2-pyridyl, 6-xyclopropylmetylamino-2-pyridyl, 2-xyclopropylmetylamino-3-pyridyl, 4-xyclopropylmetylamino-3-pyridyl, 5-xyclopropylmetylamino-3-pyridyl, 6-xyclopropylmetylamino-3-pyridyl

xyclopropylmethylamino-3-pyridyl, 2-xyclopropylmethylamino-4-pyridyl, 3-
 xyclopropylmethylamino-4-pyridyl, 3-methylamino-2-pyridyl, 4-methylamino-2-
 pyridyl, 5-methylamino-2-pyridyl, 6-methylamino-2-pyridyl, 2-methylamino-3-
 pyridyl, 4-methylamino-3-pyridyl, 5-methylamino-3-pyridyl, 6-methylamino-3-
 pyridyl, 2-methylamino-4-pyridyl, 3-methylamino-4-pyridyl, 3-dimethylamino-2-
 pyridyl, 4-dimethylamino-2-pyridyl, 5-dimethylamino-2-pyridyl, 6-dimethylamino-2-
 pyridyl, 2-dimethylamino-3-pyridyl, 4-dimethylamino-3-pyridyl, 5-dimethylamino-3-
 pyridyl, 6-dimethylamino-3-pyridyl, 2-dimethylamino-4-pyridyl, 3-dimethylamino-4-
 pyridyl, 3-methylthio-2-pyridyl, 4-methylthio-2-pyridyl, 5-methylthio-2-pyridyl, 6-
 methylthio-2-pyridyl, 2-methylthio-3-pyridyl, 4-methylthio-3-pyridyl, 5-methylthio-3-
 pyridyl, 6-methylthio-3-pyridyl, 2-methylthio-4-pyridyl, 3-methylthio-4-pyridyl, 3-
 axetoxy-2-pyridyl, 4-axetoxy-2-pyridyl, 5-axetoxy-2-pyridyl, 6-axetoxy-2-pyridyl,
 2-axetoxy-pyridyl, 4-axetoxy-3-pyridyl, 5-axetoxy-3-pyridyl, 6-axetoxy-3-pyridyl,
 2-axetoxy-4-pyridyl, 3-axetoxy-4-pyridyl, 3-axetyl-2-pyridyl, 4-axetyl-2-pyridyl,
 5-axetyl-2-pyridyl, 6-axetyl-2-pyridyl, 2-axetyl-pyridyl, 4-axetyl-3-pyridyl, 5-
 axetyl-3-pyridyl, 6-axetyl-3-pyridyl, 2-axetyl-4-pyridyl, 3-axetyl-4-pyridyl, 3-
 metoxycarbonyl-2-pyridyl, 4-metoxycarbonyl-2-pyridyl, 5-metoxycarbonyl-2-
 pyridyl, 6-metoxycarbonyl-2-pyridyl, 2-metoxycarbonyl-3-pyridyl, 4-
 metoxycarbonyl-3-pyridyl, 5-metoxycarbonyl-3-pyridyl, 6-metoxycarbonyl-3-
 pyridyl, 2-metoxycarbonyl-4-pyridyl, 3-metoxycarbonyl-4-pyridyl, 3-
 methylcarbamoyl-2-pyridyl, 4-methylcarbamoyl-2-pyridyl, 5-methylcarbamoyl-2-
 pyridyl, 6-methylcarbamoyl-2-pyridyl, 2-methylcarbamoyl-3-pyridyl, 4-
 methylcarbamoyl-3-pyridyl, 5-methylcarbamoyl-3-pyridyl, 6-methylcarbamoyl-3-
 pyridyl, 2-methylcarbamoyl-4-pyridyl, 3-methylcarbamoyl-4-pyridyl, 3-axetamido-2-
 pyridyl, 4-axetamido-2-pyridyl, 5-axetamido-2-pyridyl, 6-axetamido-2-pyridyl, 2-
 axetamido-3-pyridyl, 4-axetamido-3-pyridyl, 5-axetamido-3-pyridyl, 6-axetamido-
 3-pyridyl, 2-axetamido-4-pyridyl và 3-axetamido-4-pyridyl, 3-(1-
 xyanoxyclopropyl)-2-pyridyl, 4-(1-xyanoxyclopropyl)-2-pyridyl, 5-(1-

xyanoxyclopropyl)-2-pyridyl, 6-(1-xyanoxyclopropyl)-2-pyridyl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)-3-pyridyl, 4-(1-xyanoxyclopropyl)-3-pyridyl, 5-(1-xyanoxyclopropyl)-3-pyridyl, 6-(1-xyanoxyclopropyl)-3-pyridyl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)-4-pyridyl, 3-(1-xyanoxyclopropyl)-4-pyridyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxi, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoil, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Trong một số trường hợp, 1, 2, 3 nhóm thế trên phần thơm của Y¹. Trong các trường hợp khác, 1, 2, 3 nhóm thế trên phần béo của Y¹. Tất cả các biến Y², Q, Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y¹ là phenyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, C₂H₅O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, 1-carboxyxylopropyl, 1-carbamoylxylopropyl, 1-metoxycacbonylxylopropyl, 1-xyanoisopropyl, 1-hydroxyxylopropyl, 1-hydroxyisopropyl, xyclobutoxy, xyclopentoxi, xyclohexyloxy, 4-morpholino, 4-hydroxypiperidinyl, 1-piperidinyl, piperazinyl, 4-metylpiperazinyl, 4-t-butoxycacbonylpiperazinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, xyclopropylcarbamoil, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-dimetylamino-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-metylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, metylamino metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxi, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoil, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-

xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl.

Theo các phương án khác về hợp chất có công thức (I), Y¹ được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, 2-halophenyl, 3-halophenyl, 4-halophenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2-xyanophenyl, 3-xyanophenyl, 4-xyanophenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-triflometylphenyl, 3-triflometylphenyl, 4-triflometylphenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, 4-aminophenyl, 2-triflometylphenyl, 3-triflometylphenyl, 4-triflometylphenyl, 2-metylphenyl, 3-metylphenyl, 4-metylphenyl, 2-metoxypheyl, 3-metoxypheyl, 4-metoxypheyl, 2-xyclopropylphenyl, 3-xyclopropylphenyl, 4-xyclopropylphenyl, 2-xyclopropylmetylphenyl, 3-xyclopropylmetylphenyl, 4-xyclopropylmetylphenyl, 2-xyclopropylmetylaminophenyl, 3-xyclopropylmetylaminophenyl, 4-xyclopropylmetylaminophenyl, 2-xyclopropylaminophenyl, 3-xyclopropylaminophenyl, 4-xyclopropylaminophenyl, 2-metylaminophenyl, 3-metylaminophenyl, 4-metylaminophenyl, 2-dimetylaminophenyl, 3-dimetylaminophenyl, 4-dimetylaminophenyl, 2-metylthiophenyl, 3-metylthiophenyl, 4-metylthiophenyl, 2-axetoxypheyl, 3-axetoxypheyl, 4-axetoxypheyl, 2-axetylphenyl, 3-axetylphenyl, 4-axetylphenyl, 2-metoxycacbonylphenyl, 3-metoxycacbonylphenyl, 4-metoxycacbonylphenyl, 2-axetamidophenyl, 3-axetamidophenyl, 4-axetamidophenyl, 2-metylcarbamoylphenyl, 3-metylcarbamoylphenyl, 4-metylcarbamoylphenyl, 2-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl, 3-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl và 4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1, 2 hoặc nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxi, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl,

1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl hoặc metylcarbamoyl. Trong một số trường hợp, 1, 2, 3 nhóm thế trên phần thơm của Y^1 . Trong các trường hợp khác, 1, 2, 3 nhóm thế trên phần béo của Y^1 . Tất cả các biến Y^2 , Q, Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^2 là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế và các biến Y^1 , Q và Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^2 là H, halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkylamino, C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-3} alkylamino, aryl, heteroaryl, arylalkyl hoặc heteroarylalkyl, trong đó phần béo hoặc thơm của Y^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ H, F, Cl, I, CN, CH_3 , CH_3O- , phenyl, CF_3 hoặc CF_3O . Trong một số trường hợp, Y^2 là H, halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-6} xycloalkylamino hoặc C_{3-6} xycloalkyl- C_{1-3} alkylamino, trong đó phần béo của Y^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ H, F, Cl, I, CN, CH_3 , CH_3O- , phenyl, CF_3 hoặc CF_3O . Tất cả các biến Y^1 , Q và Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Y^2 là H, F, Cl, I, CN, CH_3 , CH_3O- , xyclopropylamino hoặc xyclopropylmetylamino. Tất cả các biến Y^1 , Q và Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án được ưu tiên về hợp chất có công thức (I), Y^2 là H và tất cả các biến Y^1 , Q và Z khác trong công thức (I) và R^4 , R^5 , R^6 , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Q được chọn từ H, F, Cl hoặc CH₃. Theo một phương án, Q là H. Theo phương án khác, Q là F. Theo phương án khác nữa, Q là CH₃. Theo phương án khác nữa, Q là Cl. Theo phương án khác, Q là H hoặc F. Tất cả các biến Y¹, Y², Z khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Z là như được xác định trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế. Tất cả các biến khác trong công thức (I) và R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và R⁸ là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Z là -N(R⁴)(R⁵) hoặc -C(R⁶)(R⁷)(R⁸), trong đó mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₆alkyl tùy ý được thế, C₃₋₈xycloalkyl tùy ý được thế, C₃₋₈xycloalkylalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế và heteroarylalkyl tùy ý được thế; hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó từ 4 đến 8 nguyên tử trong vòng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl hoặc R^e. Mỗi nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ độc lập H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc -X²R⁹; trong đó phần béo hoặc thơm của mỗi nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₃₋₈xycloalkyl, C₃₋₈xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^e; hoặc hai trong số các nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào

tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl hoặc R^e, với điều kiện trong mỗi trường hợp, ít nhất hai trong số các nhóm R⁶, R⁷ và R⁸ không đồng thời là hydro. Tất cả các biến Y¹, Y² và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Z là -N(R⁴)(R⁵), trong đó mỗi nhóm R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylalkyl, aryl, aryl-C₁₋₄alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl-C₁₋₄alkyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng (i) từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^e; hoặc (ii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^a; hoặc (iii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b; hoặc (iv) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^c; hoặc (v) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^d; hoặc (vi) 1, 2 hoặc 3 nhóm R^f. Tất cả các biến Y¹, Y² và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), R⁴ là -CH₃ và R⁵ là C₂₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylalkyl, aryl, aryl-C₁₋₄alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl-C₁₋₄alkyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng (i) từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^e; hoặc (ii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^a; hoặc (iii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b; hoặc (iv) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^c; hoặc (v) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^d; hoặc (vi) 1, 2 hoặc 3 nhóm R^f. Trong một số trường hợp, R⁴ là -CH₃ và R⁵ là C₂₋₆alkyl. Tất cả các biến

Y^1 , Y^2 và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-8}xycloalkyl$, $C_{3-8}xycloalkylalkyl$, aryl, aryl- $C_{1-4}alkyl$, heteroaryl hoặc heteroaryl- $C_{1-4}alkyl$, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^x được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Trong một số trường hợp, R^x là F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Tất cả các biến Y^1 , Y^2 và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), R^4 là -CH₃ và R^5 là $C_{2-6}alkyl$, $C_{3-8}xycloalkyl$, $C_{3-8}xycloalkylalkyl$, aryl, aryl- $C_{1-4}alkyl$, heteroaryl hoặc

heteroaryl-C₁₋₄alkyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm R^x được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Trong một số trường hợp, R^x là F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Tất cả các biến Y¹, Y² và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), R⁴ là -CH₃ và R⁵ được chọn từ etyl, propyl, butyl, pentyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexylmetyl, phenyl hoặc benzyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino,

methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, methylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Tất cả các biến Y^1 , Y^2 và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Z là $-N(R^4)(R^5)$, trong đó $-N(R^4)(R^5)$ được chọn từ 1-azetindinyl, 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 3-oxazolidinyl, 3-thiazolidinyl, 2-isoxazolidinyl, 2-isothiazolidinyl, 1-pyrazolidinyl, 1-piperazinyl, 1-hexahydropyrimidinyl hoặc 1-hexahydropyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng (i) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^{26} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^c ; hoặc (ii) hai nhóm thế R^{26} liên kề cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S hoặc (iii) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 8 nguyên tử đotori với độ đồng hóa đotori ít nhất bằng 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đotori. Trong một số trường hợp, R^{26} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, methylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-

tetrahydrofuranylmethyl, 3-tetrahydrofuranylmethyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Trong các trường hợp khác, R^{26} là F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmethyl, xyclopropylamino, xyclopropylmethylamino, 1-xyanoxyclopropyl, methylamino, dimethylamino, methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, methylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmethyl, 3-oxetanylmethyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmethyl, 3-tetrahydrofuranylmethyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Trong các trường hợp khác, R^{26} là F, CH₃, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, -CH₃, CH₃(CO)NH-, vinyl, propen-3-yl hoặc CH₃(CO)(CH₃)N-. Theo một số phương án, mỗi nguyên tử hydro trong Z được tùy ý thay thế bằng nguyên tử đotori với độ đồng hóa đotori ít nhất bằng 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đotori. Tất cả các biến Y^1 , Y^2 và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Z là $-C(R^6)(R^7)(R^8)$, trong đó R^6 là H và mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập là C₁₋₆alkyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, mỗi nhóm R^6 , R^7 và R^8 độc lập là C₁₋₆alkyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, $-C(R^6)(R^7)(R^8)$ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xycloheptyl, xyclooctyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^{28} độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -CH₂CH=CH₂, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmethyl, xyclopropylamino, xyclopropylmethylamino, 1-xyanoxyclopropyl, vinyl, methylamino, dimethylamino,

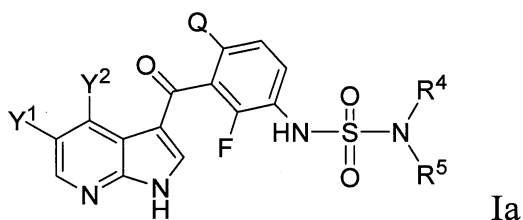
methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3- morpholinyl. Trong một số trường hợp, R^{28} là F, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmetyl, 3-oxetanylmetyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmetyl, 3-tetrahydrofuranylmetyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3- morpholinyl. Theo một số phương án, $-C(R^6)(R^7)(R^8)$ là 2-azetindinyl, 3-azetindinyl, 3-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 2-piperazinyl, 2-hexahydropyrimidinyl, 4-hexahydropyrimidinyl, 5-hexahydropyrimidinyl, 3-hexahydropyridazinyl hoặc 4-hexahydropyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế R^{28} . Theo một số phương án, mỗi nguyên tử hydro trong Z tùy ý được thay thế bằng nguyên tử đotori với độ đồng hóa đotori ít nhất bằng 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đotori. Tất cả các biến Y^1 , Y^2 và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của hợp chất có công thức (I), Z được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, xyclopentyl, xycloheptyl, xyclooctyl, 1-azetindinyl, 1-pyrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 3-oxazolidinyl, 3-thiazolidinyl, 2-isoxazolidinyl, 2-isothiazolidinyl, 1-pyrazolidinyl, 1-piperazinyl, 1-hexahydropyrimidinyl, 1-hexahydropyridazinyl, $(\text{CH}_3)(\text{CF}_3\text{CH}_2)\text{N}-$, xyclopropylmethylamino, sec-butyl, pentan-2-yl và pentan-3-yl, mỗi nhóm trong số chúng (i) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^c ; hoặc (ii) hai nhóm thế R^{27} liền kề cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử bổ sung là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; hoặc (iii) tùy ý được thế bằng từ 1 đến 11 nguyên tử đotori có độ đồng hóa đotori ít nhất bằng 52,5%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% đối với mỗi đotori. Theo một phương án, Z là xyclopropyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{27} . Theo phương án khác, Z là xyclopentyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{27} . Theo phương án khác nữa, Z là 1-pyrolidinyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{27} . Theo phương án khác, Z là 1-piperidinyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm R^{27} . Theo phương án khác, Z là 1-pyrolidinyl, 3-flo-1-pyrolidinyl, (3S)-3-flo-1-pyrolidinyl, (3R)-3-flo-1-pyrolidinyl, 3,3-diflo-1-pyrolidinyl, 3- C_{1-6} alkyl-C(O)- C_{1-6} alkyl-N-1-pyrolidinyl, 3- C_{1-6} alkyl-C(O)NH-1-pyrolidinyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl-1-pyrolidinyl hoặc 3,3-dimetyl-1-pyrolidinyl. Trong một số trường hợp, R^{27} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmethylamino, 1-xyanoxyclopropyl, methylamino, dimethylamino, methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycarbonyl, axetamido, methylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-

oxetanylmethyl, 3-oxetanylmethyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmethyl, 3-tetrahydrofuranylmethyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3-morpholinyl. Theo một trường hợp, R^{27} là -F, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, -CH₃, CH₃(CO)NH-, vinyl, propen-3-yl hoặc CH₃(CO)(CH₃)N-. Theo trường hợp khác, R^{27} là -F, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, -CH₃, CH₃(CO)NH- hoặc CH₃(CO)(CH₃)N-. Theo trường hợp khác nữa, R^{27} là vinyl hoặc propen-3-yl. Tất cả các biến Y^1 , Y^2 và Q khác trong công thức (I) là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Công thức phụ của công thức I

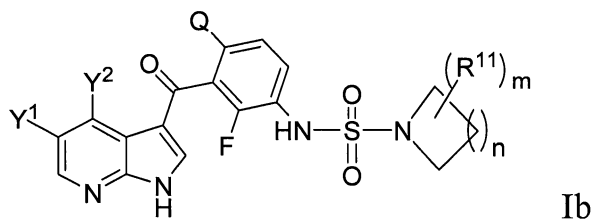
Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ia):



trong đó nhóm thế Y^1 , Y^2 , Q, R^4 và R^5 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo một số phương án, R^4 là CH₃ và R^5 là C₂₋₆alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmethyl, xyclopropylamino, xyclopropylmethylamino, 1-xyanoxyclopropyl, methylamino, dimethylamino, methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycarbonyl, axetamido, methylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanylmethyl, 3-oxetanylmethyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranylmethyl, 3-tetrahydrofuranylmethyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-

pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3- morpholinyl.

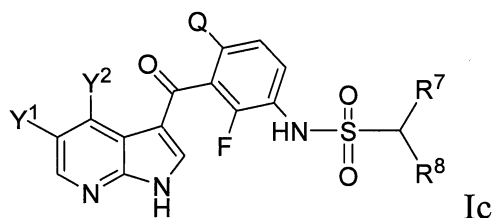
Theo phương án thứ hai của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ib):



trong đó R^{11} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxyccloalkyl, heteroxyccloalkylalkyl hoặc R^e , mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng (i) từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, R^d hoặc R^e ; hoặc (ii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^a ; hoặc (iii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b ; hoặc (iv) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^c ; hoặc (v) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^d ; hoặc (vi) 1, 2 hoặc 3 nhóm R^f ; chỉ số dưới n bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 và chỉ số dưới m bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, R^{11} là C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, etyl, propyl, butyl, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-oxetanyl-metyl, 3-oxetanyl-metyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrofuranyl-metyl, 3-tetrahydrofuranyl-metyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 4-morpholinyl, 2-morpholinyl hoặc 3- morpholinyl. Theo một số phương án, m bằng 0. Theo các phương án khác, chỉ số dưới n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, n bằng

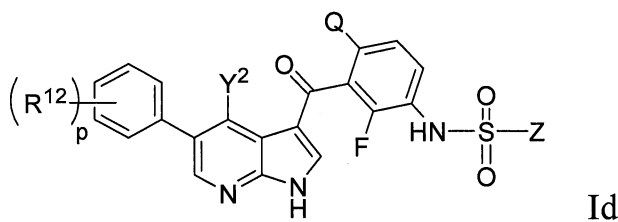
1, 2 hoặc 3 và m bằng 1 hoặc 2. Tất cả các biến Y^1 , Y^2 và Q khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ ba của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ic):



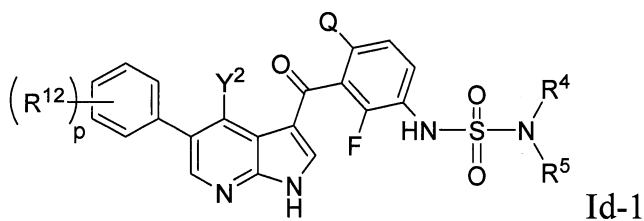
trong đó mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc $-X^2R^9$, trong đó mỗi phần béo hoặc thơm của R^7 và R^8 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^e ; và trong đó X^2 là $-NR^{10}$, O hoặc S; R^{10} là H, C_{1-6} alkyl hoặc aryl; và R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, trong đó R^9 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^e . Theo một số phương án, nhóm R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ N, O hoặc S, trong đó vòng cacbon có từ 3 đến 8 cạnh hoặc nhân dị vòng có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl hoặc R^e . Tất cả các biến khác Y^1 , Y^2 và Q là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ tư của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Id):



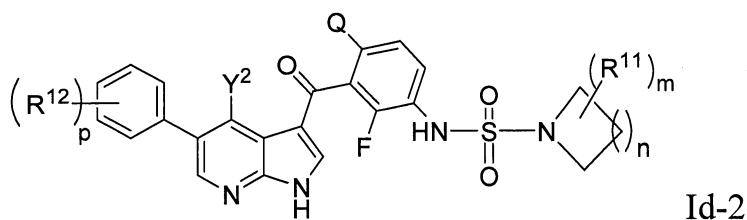
trong đó R^{12} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{12} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và chỉ số dưới p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5. Theo một phương án, p bằng 1. Theo phương án khác, p bằng 2. Theo phương án khác nữa, p bằng 5 và hai nhóm thế liên kề R^{12} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và mỗi nhóm R^{12} độc lập là H, R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{12} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{12} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, , isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Tất cả các biến khác Y^2 , Q và Z là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ năm của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Id-1):



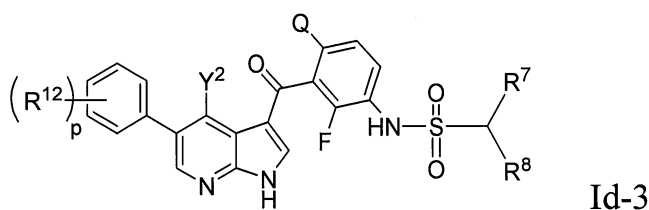
trong đó R^{12} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{12} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và chỉ số dưới p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5. Theo một phương án, p bằng 1. Theo phương án khác, p bằng 2. Theo một phương án khác nữa, p bằng 5 và hai nhóm thế R^{12} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và mỗi nhóm trong số ba nhóm R^{12} khác độc lập là H, R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{12} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan, xyclohexan và benzen. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{12} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, , isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Tất cả các biến khác Y^2 , Q, R^4 và R^5 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ sáu của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Id-2):



tất cả các biến R^{12} , p , m , n , Y^2 , Q , và R^{11} là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo một số phương án, R^{11} là C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxyccloalkyl, heteroxyccloalkylalkyl hoặc R^e , chỉ số dưới m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, và chỉ số dưới n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5.

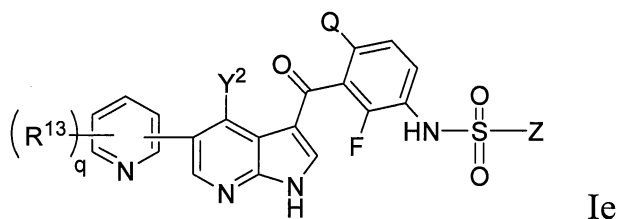
Theo phương án thứ bảy của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Id-3):



tất cả các biến R^{12} , p , Y^2 , Q , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc $-X^2R^9$, trong đó mỗi phần béo hoặc thơm của R^7 và R^8 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^e , với điều kiện trong mỗi trường hợp, ít nhất hai trong số các nhóm R^6 , R^7 và R^8 không đồng thời là hydro; và trong đó X^2 là $-NR^{10}$, O hoặc S; R^{10} là H, C_{1-6} alkyl hoặc aryl; và R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^e .

haloalkoxy, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, trong đó R⁹ tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^e.

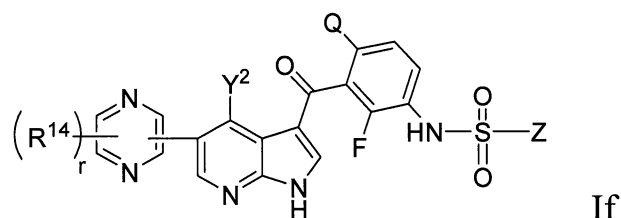
Theo phương án thứ tám của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ie):



trong đó R¹³ là H hoặc R¹; hoặc hai nhóm R¹³ liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; và chỉ số dưới q là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e. Theo một phương án, q bằng 1. Theo phương án khác, q bằng 2. Theo một phương án khác nữa, q bằng 4 và hai nhóm thế R¹³ liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e, và mỗi nhóm trong số các nhóm R¹³ khác độc lập là H, R^d hoặc R^e. Theo một số phương án, hai nhóm R¹³ liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e. Theo các phương án khác, hai nhóm R¹³ liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, , isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và

hexahydropyrimidin. Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

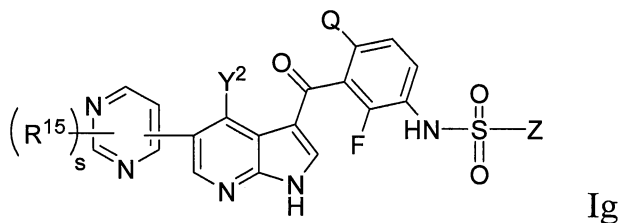
Theo phương án thứ chín của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (If):



R^{14} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{14} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; và chỉ số dưới r là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một phương án, r bằng 1. Theo phương án khác, r bằng 2. Theo một phương án khác nữa, r bằng 3 và hai nhóm thế R^{14} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và nhóm R^{14} khác là H, R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{14} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{14} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, , isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Tất cả các

biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

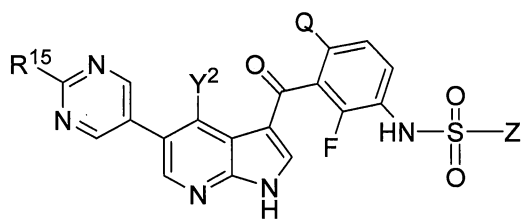
Theo phương án thứ mười của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ig):



R^{15} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{15} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; và chỉ số dưới s là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một phương án, s bằng 1. Theo phương án khác, s bằng 2. Theo một phương án khác nữa, s bằng 3 và hai nhóm thế R^{15} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và nhóm R^{15} khác là H, R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{15} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{15} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo các phương án

khác, R^{15} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^b, -NHR^b hoặc -NR^bR^b. Theo một số phương án, R^{15} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetyl-amino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetyl-amino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido hoặc metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ mười một của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ig-1):

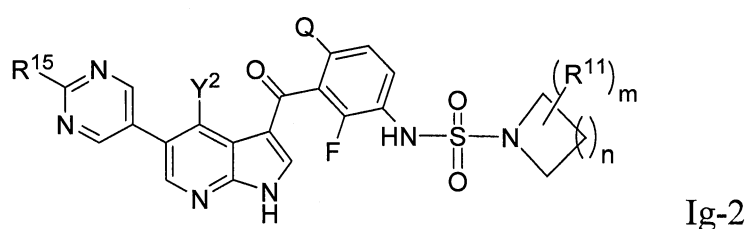


Ig-1

tất cả các biến R^{15} , Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo phương án được ưu tiên, Y^2 là H. Theo một số phương án, R^{15} là H hoặc R¹. Theo một số phương án, R^{15} là R^a, R^b, R^c, R^d hoặc R^e. Theo các phương án khác, R^{15} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^b, -NHR^b hoặc -NR^bR^b. Theo một số phương án, R^{15} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl,

xyclopropylamino, xyclopropylmethylamino, 1-xyanoxyclopropyl, methylamino, dimethylamino, methylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido hoặc methylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Theo một số phương án, Z là $-N(R^4)(R^5)$ hoặc $-N(CH_3)(R^5)$. Tất cả các biến khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

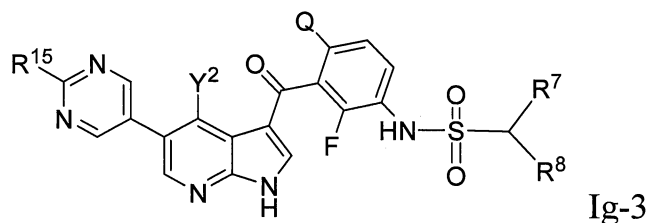
Theo phương án thứ mười hai của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ig-2):



tất cả các biến R^{15} , Y^2 , Q, R^{11} , m và n là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo phương án được ưu tiên, Y^2 là H. Theo một số phương án, R^{15} là H hoặc R^1 . Theo một số phương án, R^{15} là R^a , R^b , R^c , R^d hoặc R^e . Theo một phương án, R^{15} là C_{1-6} alkyl. Theo phương án khác, R^{15} là C_{3-6} xycloalkyl. Theo một phương án khác nữa, R^{15} là heteroxycloalkyl. Chỉ số dưới m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3. Chỉ số dưới n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5. Theo một số phương án, m bằng 0. Theo các phương án khác, chỉ số dưới n bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một số phương án, n bằng 1, 2 hoặc 3 và m bằng 1 hoặc 2. Theo một số phương án, R^{11} là C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^e . Theo một số phương án, R^{11} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl hoặc R^e , mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng (i) từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl,

arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, R^d hoặc R^e ; hoặc (ii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^a ; hoặc (iii) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^b ; hoặc (iv) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^c ; hoặc (v) 1, 2 hoặc 3 nhóm thế R^d ; hoặc (vi) 1, 2 hoặc 3 nhóm R^f ; chỉ số dưới n bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 và chỉ số dưới m bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo các phương án khác, R^{11} là C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^e . Theo một số phương án, R^{11} là halogen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-(CO)NH- hoặc C_{1-6} alkyl-(CO)(C_{1-6} alkyl)N-. Theo một số phương án, R^{11} là metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, $-CH_3$, $CH_3(CO)NH-$, vinyl, propen-3-yl hoặc $CH_3(CO)(CH_3)N-$. Theo một phương án về hợp chất có công thức Ig-2, chỉ số dưới n bằng 1, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác về hợp chất có công thức Ig-2, chỉ số dưới n bằng 2, m bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một phương án khác nữa về hợp chất có công thức Ig-2, chỉ số dưới n bằng 3, m bằng 0, 1 hoặc 2. Tất cả các biến khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

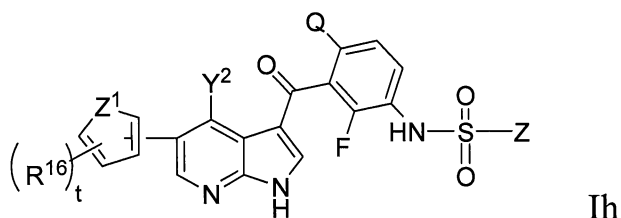
Theo phương án thứ mười ba của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ig-3):



tất cả các biến R^{15} , Y^2 , Q , R^7 và R^8 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây. Theo phương án được ưu tiên, Y^2 là H. Theo một số phương án, R^{15} là H hoặc R^1 . Theo một số phương án, R^{15} là R^a , R^b , R^c , R^d hoặc R^e . Theo một phương án, R^{15} là C_{1-6} alkyl. Theo phương án khác, R^{15} là C_{3-6} xycloalkyl. Theo một phương án khác nữa, R^{15} là heteroxyccloalkyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl,

heteroarylalkyl hoặc $-X^2R^9$, trong đó mỗi phần béo hoặc thơm của R^7 và R^8 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl và R^e , với điều kiện trong mỗi trường hợp, ít nhất hai trong số các nhóm R^6 , R^7 và R^8 không đồng thời là hydro; và trong đó X^2 là $-NR^{10}$, O hoặc S; R^{10} là H, C_{1-6} alkyl hoặc aryl; và R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, trong đó R^9 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^e . Trong một số trường hợp, $-C(R^7)(R^8)$ là C_{3-6} alkyl mạch nhánh. Theo một phương án, $-C(R^7)(R^8)$ là isopropyl. Theo phương án khác, $-C(R^7)(R^8)$ là sec-butyl. Theo một phương án khác nữa, $-C(R^7)(R^8)$ là pentan-2-yl. Theo phương án khác nữa, $-C(R^7)(R^8)$ là pentan-3-yl. Tất cả các biến khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

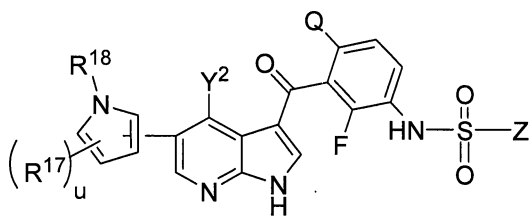
Theo phương án thứ mười bốn của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ih):



trong đó Z^1 là O hoặc S; R^{16} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{16} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e ; và chỉ số dưới t là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Theo một phương án, Z^1 là O. Theo phương án khác, Z^1 là S. Theo một phương án, t bằng 1. Theo phương án khác, t bằng 2. Theo một phương án khác nữa, t bằng 3 và hai nhóm thế R^{16} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ

0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và nhóm R^{16} còn lại là H, R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{16} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{16} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo các phương án khác, R^{16} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O) R^b , -C(O) R^b , -C(O)OR R^b , -NHC(O) R^b , -C(O)NHR R^b , -NHR R^b hoặc -NR R^b . Theo một số phương án, R^{16} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxo, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ mười lăm của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ii):

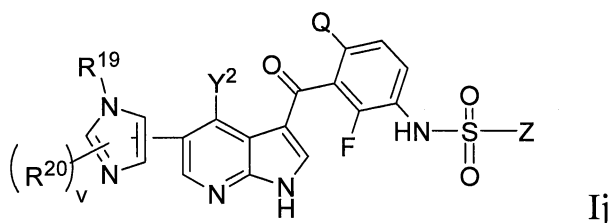


Ii

trong đó R^{18} là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl hoặc C_{3-6} cycloalkyl. R^{17} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{17} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; hoặc R^{17} và R^{18} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e ; R^{18} là H, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; và chỉ số dưới u là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Theo một phương án, u bằng 1. Theo phương án khác, u bằng 2. Theo một phương án khác nữa, u bằng 3 và hai nhóm thế R^{17} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và nhóm R^{17} còn lại là H, R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, R^{17} và R^{18} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, (i) hai nhóm R^{17} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào hoặc (ii) R^{17} và R^{18} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, (i) hai nhóm R^{17} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào hoặc (ii) R^{17} và R^{18} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo một số phương án, R^{17} là halogen, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, CF_3O- , $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $-NO_2$, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, $-OC(O)R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-NHC(O)R^b$, $-C(O)NHR^b$, $-NHR^b$ hoặc $-NR^bR^b$. Theo một số phương án, R^{17} là F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CF_3$, NH_2 , CF_3O- , CH_3- , CH_3O , $-NO_2$, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxo, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Trong một số trường hợp, R^{18} là H, $C_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{1-6}haloalkyl$. Theo một số phương án, R^{18} là H, $C_{1-6}alkyl$ hoặc xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, hoặc xyclohexylmetyl. Theo một số phương án, R^{18} là H hoặc CH_3 . Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

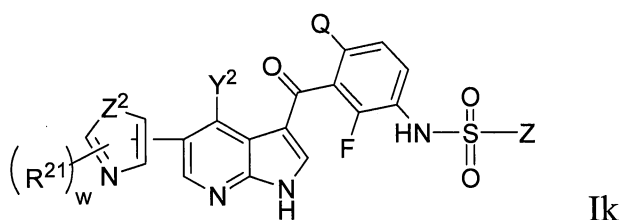
Theo phương án thứ mười sáu của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ij):



R^{19} là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl. R^{20} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{20} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; hoặc R^{20} và R^{19} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; R^{19} là H, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; và chỉ số dưới v là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 hoặc 2, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một phương án, v bằng 1. Theo một số phương án, hai nhóm thế R^{20} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, v bằng 2, R^{19} và R^{20} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và nhóm R^{20} còn lại là H, R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, (i) hai nhóm R^{20} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào hoặc (ii) R^{19} và R^{20} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng xyclopentan, xyclohexan và benzen. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, (i) hai nhóm R^{19} liên kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào hoặc (ii) R^{19} và R^{20} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo các phương án khác, R^{20} là halogen, -CN, -OH, -CF₃,

CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^b, -NHR^b hoặc -NR^bR^b. Theo một số phương án, R²⁰ là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Trong một số trường hợp, R¹⁹ là H, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆haloalkyl. Theo một số phương án, R¹⁹ là H, C₁₋₆alkyl hoặc xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, hoặc xyclohexylmetyl. Theo một số phương án, R¹⁹ là H hoặc CH₃. Tất cả các biến Y², Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

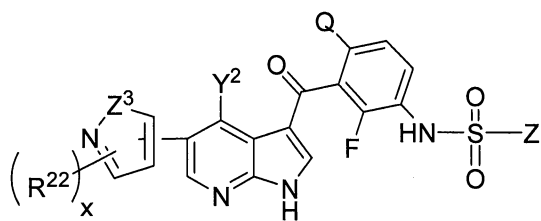
Theo phương án thứ mười bảy của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Ik):



Z² là O hoặc S. Chỉ số dưới w bằng 1 hoặc 2. R²¹ là H hoặc R¹; hoặc hai nhóm R²¹ liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e. Theo một phương án, w bằng 1. Theo phương án khác, w bằng 2. Theo một số phương án, hai nhóm thế R²¹ liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được

gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{21} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng xyclopentan, xyclohexan và benzen. Trong một số trường hợp, nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{21} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Trong một số trường hợp, nhóm thế trên nhân dị vòng có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, R^{21} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O) R^b , -C(O) R^b , -C(O)OR^b, -NHC(O) R^b , -C(O)NHR^b, -NHR^b hoặc -NR^bR^b. Theo một số phương án, R^{21} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Tất cả các biến khác Y², Q và Z là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ mười tám của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (II):

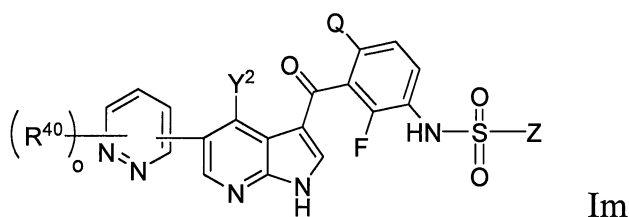


II

Z^3 là O, S hoặc $-N(R^{30})$, trong đó R^{30} là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl. Chỉ số dưới x bằng 1 hoặc 2. R^{22} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{22} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một phương án, x bằng 1. Theo phương án khác, x bằng 2. Theo một số phương án, hai nhóm thế R^{22} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, x bằng 2, R^{22} và R^{30} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, (i) hai nhóm R^{22} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào hoặc (ii) R^{22} và R^{30} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng xyclopentan, xyclohexan và benzen. Trong một số trường hợp, nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, (i) hai nhóm R^{22} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào hoặc (ii) R^{22} và R^{30} cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin,

isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo các phương án khác, R^{22} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O)R^b, -C(O)R^b, -C(O)OR^b, -NHC(O)R^b, -C(O)NHR^b, -NHR^b hoặc -NR^bR^b. Theo một số phương án, R^{22} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido, metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Trong một số trường hợp, R^{30} là H, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆haloalkyl. Theo một số phương án, R^{30} là H, C₁₋₆alkyl hoặc xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, hoặc xyclohexylmetyl. Theo một số phương án, R^{30} là H hoặc CH₃. Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

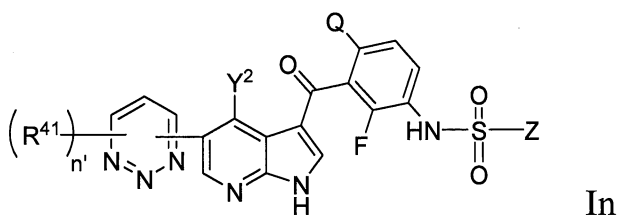
Theo phương án thứ mười chín của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (Im):



R^{40} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{40} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; và chỉ số dưới o là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1

đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một phương án, chỉ số dưới o bằng 1. Theo phương án khác, chỉ số dưới o bằng 2. Theo một phương án khác nữa, chỉ số dưới o bằng 3 và hai nhóm thế R^{40} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e , và nhóm R^{40} còn lại là H, R^d , R^e hoặc R^f . Theo một số phương án, hai nhóm R^{40} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{40} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, , isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo các phương án khác, R^{40} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl, xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, -OC(O) R^b , -C(O) R^b , -C(O)OR R^b , -NHC(O) R^b , -C(O)NHR R^b , -NHR R^b hoặc -NR R^b . Theo một số phương án, R^{40} là F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF₃, NH₂, CF₃O-, CH₃-, CH₃O-, -NO₂, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido hoặc metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo phương án thứ hai mươi của sáng chế, hợp chất có công thức (I) có công thức phụ (In):



R^{41} là H hoặc R^1 ; hoặc hai nhóm R^{41} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; và chỉ số dưới n' là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 hoặc 2, trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một phương án, chỉ số dưới n' bằng 1. Theo phương án khác, chỉ số dưới n' bằng 2. Theo một số phương án, hai nhóm thế R^{41} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 0 đến 2 dị nguyên tử là nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N hoặc S; trong đó vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế R^d hoặc R^e . Theo một số phương án, hai nhóm R^{41} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng cacbon ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng benzen, xyclopentan và xyclohexan. Nhóm thế trên vòng cacbon có thể từ 1 đến 2 nhóm R^d hoặc R^e . Theo các phương án khác, hai nhóm R^{41} liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành nhân dị vòng ngưng tụ tùy ý được thế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, tetrahydrfuran, tetrahydropyran, tetrahydrothiophen, pyrazolidin, , isoxazolidin, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, piperidin, piperazin, và hexahydropyrimidin. Theo các phương án khác, R^{41} là halogen, -CN, -OH, -CF₃, CF₃O-, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, -NO₂, benzyl, phenyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyl,

xyclopentylmetyl, xyclohexyl, xyclohexymetyl, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^b$, $-\text{NHR}^b$ hoặc $-\text{NR}^b\text{R}^b$. Theo một số phương án, R^{41} là F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, NH_2 , $\text{CF}_3\text{O}-$, CH_3- , CH_3O , $-\text{NO}_2$, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylamino, xyclopropylmetylamino, 1-xyanoxyclopropyl, metylamino, dimetylamino, metylthio, axetoxy, axetyl, metoxycacbonyl, axetamido hoặc metylcarbamoyl, isopropyl, 1-pyrolidinyl, 1-xyclopropyletyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclopropyletylamino, 2-xyclopropyletylamino hoặc 1-hydroxy-1-metyletyl. Tất cả các biến Y^2 , Q và Z khác là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flophenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0012);

5-clo-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0013);

5-(4-clophenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0014);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0015);

N-[2,4-diflo-3-(5-flo-4-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0016);

N-[3-[4-(xyclopropylmetylamino)-5-flo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0017);

5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0018);

5-clo-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0019);

5-(4-clophenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0020);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0021);

N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0022);

N-[3-[5-[2-(dimetylamino)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0023);

N-[2-flo-3-(5-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0024);

N-[2,4-diflo-3-(5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0025);

3-[3-[[xyclopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0026);

[2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (P-0027);

5-(4-xyanophenyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0028);

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0029);

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0030);

5-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0031);

5-(4-xyanophenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0032);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0033);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0034);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0035);

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0036);

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0037);

5-brom-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0038);

5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0039);

3-[2-flo-3-[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0040);

3-benzyloxy-N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0041);

1-xyclopropyl-N-[2-flo-3-[5-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]metansulfonamit (P-0042);

N-[2-flo-3-[5-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0043);

N-[3-[5-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0044);

N-[2-flo-3-[5-(6-metyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0045);

N-[3-[5-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0046);

N-[2-flo-3-[5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0047);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0048);

N-[3-[5-(4-xyano-3-metoxy-phenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0049);

N-[3-[5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0050);

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0051);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0052);

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0053);

5-(4-cyano-3-methoxy-phenyl)-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0054);

5-[4-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0055);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0056);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0057);

5-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0058);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0059);

5-(4-cyano-3-methoxy-phenyl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0060);

5-[4-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0061);

N-[2-fluorobenzoyl]-3-[5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenylpyrrolidin-1-sulfonamide (P-0062);

N-[2-fluorobenzoyl]-3-[5-(phenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenylpyrrolidin-1-sulfonamide (P-0063);

5-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0064);

N-[2-fluorobenzoyl]-3-[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl-2-methoxyethanesulfonamide (P-0065);

metyl 3-[[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]sulfamoyl]propanoat (P-0066);

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0067);

[3-(etylsulfamoylamino)-2-flo-phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (P-0068);

[3-(etylsulfamoylamino)-2-flo-phenyl]-(5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0069);

3-[2-flo-3-[[isobutyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0070);

[2-flo-3-(isopropylsulfamoylamino)phenyl]-(5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0071);

3-[2-flo-3-[[isobutyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0072);

3-[2-flo-3-[[2-metoxyetyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0073);

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]-2-metyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0074);

3-[2-flo-3-[[isopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0075);

5-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0076);

5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0077);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2,6-diflo-3-
[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0078);

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[2,6-diflo-3-
[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0079);

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[2-flo-3-[[2-
metoxyetyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0080);

5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[2-flo-3-[[2-
metoxyetyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0081);

5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[2-flo-3-
[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0082);

3-[3-[[xyclopropylmetyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-
metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0083);

3-[3-[[xyclopropylmetyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-
xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0084);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-flo-3-[[2-
metoxyetyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0085);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-flo-3-
[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0086);

5-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-
1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0087);

3,3-diflo-N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-
cacbonyl]phenyl]azetidin-1-sulfonamit (P-0088);

4-[[1(1S)-1-xyclopropyletyl]amino]-5-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-
benzoyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (P-0089);

- N-[3-[5-(4-xyanophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0090);
- N-[3-[5-(2-xyanopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0091);
- N-[2-flo-3-[5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0092);
- N-[3-[5-(5-xyano-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0093);
- N-[2-flo-3-[5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0095);
- 5-(2-xyanopyrimidin-5-yl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0096);
- 3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0097);
- 5-(5-xyano-3-pyridyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0098);
- 5-(6-xyano-3-pyridyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0099);
- 5-(2-xyanopyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0100);
- 5-(5-xyano-3-pyridyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0101);
- 5-(6-xyano-3-pyridyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0102);

- 3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0103);
- 3-[3-[[ethyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0104);
- N-[2-flo-3-[5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0105);
- 5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0106);
- 3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0107);
- 3-[3-[[ethyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0108);
- N-[2-flo-3-[5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0109);
- 3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0110);
- 3-[2-flo-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0111);
- 3-[3-[[cyclopropylmethyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0112);
- 5-(6-cyclopropyl-3-pyridyl)-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0113);
- 5-(6-cyclopropyl-3-pyridyl)-3-[2-flo-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0114);

- 3-[3-[[xyclopropylmetyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0115);
- 3-[2,6-diflo-3-[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0116);
- [2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]-(5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0117);
- [2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]-(5-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0223);
- N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0024);
- N-[2-flo-3-[5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0225);
- N-[3-[5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0226);
- N-[3-[5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-00227);
- N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0228);
- N-[2-flo-3-[5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0229);
- N-[3-[5-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0230);
- N-[2-flo-3-[5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0231);

N-[3-[5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0232);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-flo-3-[[isopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0233);

N-[2-flo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit; (P-0235);

N-[2-flo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0236);

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0237);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0238);

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0239);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0240);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0241);

[2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (P-0242);

axit 1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic (P-0243);

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(5-etoxyprazin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0244);

5-[4-(1-xyano-1-metyl-etyl)phenyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0245);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3,3-dimetyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0246);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-metyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0247);

N-[3-[5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0248);

3-[3-[[xyclopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0249);

[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]metanon (P-0251);

3-[3-[[xyclopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0252);

1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxamit (P-0253);

metyl 1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxylat (P-0254);

5-[4-(1-xyano-1-metyl-etyl)phenyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0255);

5-(2-etoxyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0256);

etyl 1-[[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]sulfamoyl]pyrolidin-2-carboxylat (P-0257);

4-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]morpholin (P-0258);

4-[3-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]morpholin (P-0259);

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0260);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0261);

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0262);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0263);

tert-butyl 4-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (P-0264);

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)thiazol-4-yl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0265);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0266);

N-[1-[[3-[5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]sulfamoyl]pyrrolidin-3-yl]-N-methylacetamide (P-0267);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-(2-piperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0268);

N-[3-[5-[2-(azetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0269);

N-[2,4-difluoro-3-[5-(2-methoxythiazol-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0270);

(3R)-N-[3-[5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]-3-methylpyrrolidin-1-sulfonamide (P-0271);

N-[3-[5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]-3-(methylamino)pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0272);

N-[2,4-difluoro-3-[5-(4-pyridyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0273);

N-[3-(5-xylopropyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0274);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0275);

5-[3-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0276);

5-[2-(azetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0277);

N-[3-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0279);

N-[3-[5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0280);

N-[2-flo-3-[5-(4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0281);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0282);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-flo-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0283);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-morpholino-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0284);

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0285);

N-[3-[5-[2-(xyclobutoxy)-4-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0286);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxy-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0287);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0288);

(3S)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0289);

metyl 2-[[3-[5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]sulfamoyl]propanoate (P-0291);

5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0292);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-(2-pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0293);

N-[2,4-difluoro-3-[5-[6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0294);

N-[3-[5-(2-xylopropyl-4-pyridyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0295);

5-xylobutyl-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0297);

5-xylopropyl-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0298);

N-[3-[5-(6-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0299);

5-(4-cyanophenyl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0300);

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0301);

5-[3-(dimethylamino)phenyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0302);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(4-pyrolidin-1-ylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0303);

2-[4-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (P-0304);

2-[4-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]-5-(metylamino)-1,3,4-thiadiazol (P-0305);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-[5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-3-pyridyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0306);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-[6-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-3-pyridyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0307);

5-[4-(dietylamino)phenyl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0308);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-oxoindolin-6-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0309);

3-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-thienyl]-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (P-0310);

2-amino-6-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]quinazolin (P-0311);

N-xyclopropyl-5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]pyridin-2-carboxamit (P-0312);

2-(dimetylamino)-6-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]quinazolin (P-0313);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-[4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0314);

5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]thiazol (P-0315);

4-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)thiazol (P-0316);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (P-0317);

N-[2,4-diflo-3-[5-(6-morpholinopyrimidin-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0318);

N-[2,4-diflo-3-[5-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0319);

(3S)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-metyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0320);

N-[2-flo-3-[5-(6-morpholinopyrimidin-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0321);

N-[2-flo-3-[5-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0322);

N-[2-flo-3-[5-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-pyridyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0324);

N-[2-flo-3-[5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0325);

N-[2-flo-3-[5-(4-metylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0326);

(3R)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0327);

[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[2,6-diflo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metanon (P-0334);

[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[3-(etylsulfamoylamino)-2,6-diflo-phenyl]metanon (P-0335);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2,6-diflo-3-(sulfamoylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0336);

N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0337);

(3R)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0338);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0339);

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2,6-diflo-3-[[metyl(2,2,2-trifloetyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0340);

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0342);

5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-metoxy-thiazol (P-0343);

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(1H-indazol-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0344);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0345);

N-[3-(5-xyclobutyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0346);

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0347);

1-alyl-N-[3-(5-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0348);

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0349);

N-[2,4-diflo-3-[5-(5-metoxy-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0350); và

N-[3-(5-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0351);

hoặc muối, hydrat, solvat, tautome hoặc chất đồng phân được dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất được lựa chọn trên đây và muối được dụng của chúng. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất được lựa chọn trên đây và muối và tautome và chất đồng phân được dụng của chúng.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ P-0108 đến P-0222 như được thể hiện trong Bảng 3

và muối, hydrat, solvat, tautome và chất đồng phân được dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lựa chọn nêu trên và muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lựa chọn nêu trên và muối và tautome và chất đồng phân được dụng của chúng.

Theo một số phương án, nếu Y^1 là 2-pyridyl, 3-pyridyl hoặc 4-pyridyl tùy ý được thế, thì Z không phải là $-N(CH_3)(CH_3)$ hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó R^4 là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án, nếu Y^1 là phenyl, thì Z không phải là $-N(CH_3)(CH_3)$ hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó R^4 là $C_{1-6}alkyl$. Theo các phương án khác, nếu Y^1 là halogen, thì Z không phải là $-N(CH_3)(CH_3)$, $-N(Et)_2$, 1-pyrrolinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó R^4 là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án, nếu Y^1 là CH_3 hoặc $C_{1-6}alkyl$, thì Z không phải là $-N(CH_3)(CH_3)$, $-N(Et)_2$, 1-pyrrolinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó R^4 là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án, nếu Y^1 là CH_3O- hoặc $C_{1-6}alkoxy$, thì Z không phải là $-N(CH_3)(CH_3)$, $-N(Et)_2$, 1-pyrrolinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó R^4 là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án, nếu Y^1 là CN, thì Z không phải là $-N(CH_3)(CH_3)$, $-N(Et)_2$, 1-pyrrolinyl, 1-piperidinyl, 4-morpholinyl hoặc $-N(R^4)_2$, trong đó R^4 là $C_{1-6}alkyl$. Trong một số trường hợp, nếu Y^1 là halogen, $-CH_3$, $-CN$, $-OMe$ hoặc 2-metoxypyrimidin-5-yl, thì Z không phải là $C_{3-6}xycloalkyl$. Trong các trường hợp khác, nếu Y^1 là 1-metyl-4-pyrazolyl, 3-metylsulfonylphenyl hoặc 3-metylsulfonylaminophenyl, thì Z không phải là $C_{3-6}xycloalkyl$. Trong các trường hợp khác, nếu Y^1 là $C_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{1-6}alkoxy$, thì Z không phải là $C_{3-6}xycloalkyl$. Trong các trường hợp khác, nếu Y^1 là 1- $C_{1-6}alkyl$ -4-pyrazolyl, thì Z không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Trong các trường hợp khác, nếu Y^1 là 1- $C_{1-6}alkyl$ -4-pyrazolyl, thì Z không phải là $C_{3-6}xycloalkyl$. Trong các trường hợp khác, nếu Y^1 là metylsulfonylphenyl hoặc metylsulfonylaminophenyl, thì Z không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Trong

các trường hợp khác, nếu Y^1 là metylsulfonylphenyl hoặc metylsulfonylaminophenyl, thì Z không phải là C_{3-6} xycloalkyl. Trong một số trường hợp, nếu Y^1 là 3- C_{1-6} alkylsulfonylphenyl hoặc 3- C_{1-6} alkylsulfonylaminophenyl, thì Z không phải là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Trong các trường hợp khác, nếu Y^1 là 3- C_{1-6} alkylsulfonylphenyl hoặc 3- C_{1-6} alkylsulfonylaminophenyl, thì Z không phải là C_{3-6} xycloalkyl.

Các hợp chất dưới đây trong Bảng 1 được loại ra khỏi các hợp chất có công thức chung I và từ Ia đến In:

Bảng 1

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(3-pyridyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin;

5-brom-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin;

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-phenyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin;

N-[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]piperidin-1-sulfonamit;

5-(4-clophenyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin;

5-clo-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin;

(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-yl)-[3-[dimetylsulfamoyl(metyl)amino]-2,6-diflo-phenyl]metanon;

N-[2,4-diflo-3-(5-metoxo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

N-[3-(5-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

N-[2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

N-[3-(5-xyano-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

5-xyano-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin;

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin;

5-clo-3-[3-(dietylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin;

5-xyano-3-[3-(dietylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin;

3-[3-(dietylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin;

3-[3-(dietylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-metoxo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin;

N-[3-(5-clo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]morpholin-4-sulfonamit;

N-[2,4-diflo-3-(5-metoxo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]morpholin-4-sulfonamit;

N-[2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]morpholin-4-sulfonamit;

N-[3-(5-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]morpholin-4-sulfonamit;

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

3-[3-(dietylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]morpholin-4-sulfonamit;

5-xyano-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

N-[3-(5-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

N-[3-(5-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]morpholin-4-sulfonamit;

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit;

5-(4-clophenyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin;

[2,4-diflo-3-(5-metoxy-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit pyrolidin-1-sulfonic;

[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

{2,4-diflo-3-[5-(2-metoxi-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit propan-2-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit butan-2-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit pentan-2-sulfonic;

[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit butan-2-sulfonic;

[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit pentan-2-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit butan-2-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit pentan-2-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit pentan-2-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit butan-2-sulfonic;

- {2,4-diflo-3-[5-(2-metoxi-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit butan-2-sulfonic;
- [3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit xyclobutansulfonic;
- [3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit xyclobutansulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclohexansulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclopentansulfonic;
- [3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit xyclohexansulfonic;
- [3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit xyclopentansulfonic;
- [3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit xyclopentansulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclohexansulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclobutansulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclopentansulfonic;
- [3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit xyclohexansulfonic;

- {2,4-diflo-3-[5-(2-metoxi-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclohexansulfonic;
- {2,4-diflo-3-[5-(2-metoxi-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclopentansulfonic;
- {2,4-diflo-3-[5-(2-metoxi-pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclobutansulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit pyrrolidin-1-sulfonic;
- [3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit pyrrolidin-1-sulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit pyrrolidin-1-sulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit pyrrolidin-1-sulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit N,N-dimetyl-amino-sulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit N,N-dimetyl-amino-sulfonic;
- [3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit N,N-dietyl-amino-sulfonic;
- [3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit N,N-dietyl-amino-sulfonic;
- [2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit N,N-dietyl-amino-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit N,N-dietylamin-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit morpholin-4-sulfonic;

[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit morpholin-4-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metoxi-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit morpholin-4-sulfonic;

[2,4-diflo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit morpholin-4-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit butan-2-sulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit xyclohexansulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit xyclopentansulfonic;

[3-(5-xyano-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit xyclobutansulfonic;

{4-flo-3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclopropansulfonic;

{4-flo-3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclohexansulfonic;

[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-4-flo-phenyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

[4-flo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclohexansulfonic;

{4-flo-3-[5-(3-metansulfonyl-phenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclohexansulfonic;

{4-flo-3-[5-(3-metansulfonyl-phenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclopentansulfonic;

{4-flo-3-[5-(3-metansulfonylamino-phenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclohexansulfonic;

{4-flo-3-[5-(3-metansulfonylamino-phenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit xyclopentansulfonic;

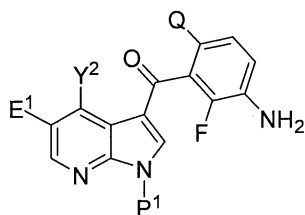
[4-flo-3-(5-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-phenyl]-amit của axit xyclopentansulfonic;

[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-4-flo-phenyl]-amit của axit piperidin-1-sulfonic;

[3-(5-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit N,N-dimetyl-amino-sulfonic;

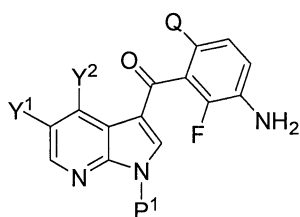
[3-(5-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-amit của axit pyrrolidin-1-sulfonic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có các công thức từ (I) đến (In). Phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức II:

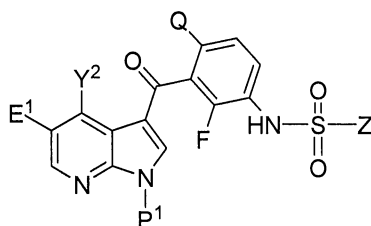


II

tiếp xúc với hợp chất được chọn từ Y^1-G^1 (III) hoặc $A^1-S(O)_2-Z$ (IV) trong điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức (V) hoặc (VI):



hoặc



(V)

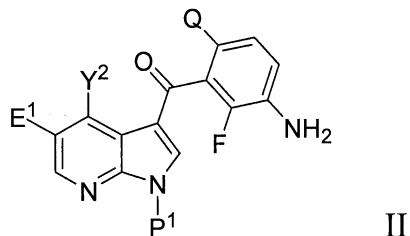
(VI)

cho (i) hợp chất có công thức (V) phản ứng với hợp chất có công thức (IV), hoặc (ii) hợp chất có công thức (VI) phản ứng với hợp chất có công thức (III) trong điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức (I); và trong đó E^1 là halogen, tosylat hoặc mesylat; G^1 là $-B(OR^{25})_2$ hoặc $-Sn(Bu)_3$, trong đó R^{25} là $-OH$, alkyl hoặc hai nhóm thế $-OR^{25}$ cùng với nguyên tử Bo mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế; A^1 là nhóm rời chuyển có thể được dễ dàng thay thế bằng nhóm arylamino; và P^1 là H hoặc nhóm bảo vệ amin. Trong một số trường hợp, nhóm thế đối với vòng có 5 hoặc 6 cạnh là từ 1 đến 4 nhóm R^e . Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với Theo một phương án, E^1 là Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác, E^1 là tosylat, mesylat hoặc triflat. Theo một phương án, G^1 là $-B(OH)_2$. Theo phương án khác, G^1 là 2-hydroxy-1,3,2-benzodioxaborol hoặc 2-hydroxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-benzodioxaboro. Theo phương án khác, G^1 là $-Sn(Bu)_3$. Theo một phương án, A^1 là Cl hoặc Br. Theo phương án khác, A^1 là tosylat hoặc mesylat. Theo một phương án, P^1 là H. Nhóm thế Y^1 , Y^2 , Q và Z là như được xác định trong công thức bất kỳ trong số các công

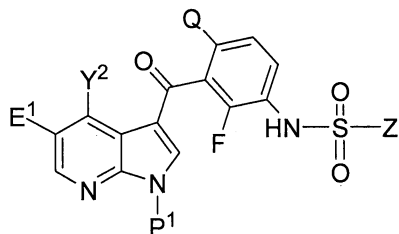
thức từ (I) đến (In) và theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) tiếp xúc với hợp chất có công thức (III): Y^1-G^1 để tạo ra hợp chất có công thức (V), tiếp đó cho hợp chất có công thức (V) phản ứng với hợp chất có công thức (IV): $A^1-S(O)_2-Z$ để tạo ra hợp chất có công thức (I). Theo các phương án khác, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) tiếp xúc với hợp chất có công thức (IV): $A^1-S(O)_2-Z$ để tạo ra hợp chất có công thức (VI), tiếp đó cho hợp chất có công thức (VI) phản ứng với hợp chất có công thức (III): Y^1-G^1 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có các công thức từ (I) đến (In). Phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức II:

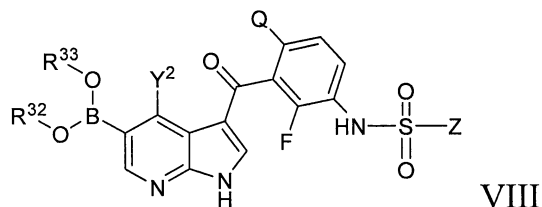


phản ứng với hợp chất có công thức (IV): $A^1-S(O)_2-Z$ trong điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



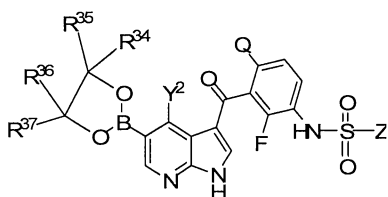
cho hợp chất có công thức (VI) tiếp xúc với hợp chất có công thức: Y^1-E^2 và hợp chất có công thức: $(OR^{31})_2B-B(OR^{31})_2$ với sự có mặt của phức chất paladi trong điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức (I), trong đó R^{31} là -OH, alkyl hoặc hai nhóm thế $-OR^{31}$ cùng với nguyên tử Bo mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh; và trong đó mỗi nhóm E^1 và E^2 độc lập là halogen, tosylat hoặc mesylat; A^1 là nhóm rời chuyển; và P^1 là H hoặc nhóm bảo vệ amin. Cả hai phức chất Pd(0) và Pd(II) đều có thể được sử dụng. Theo một số phương án, E^1 là Cl, Br, I, tosylat hoặc mesylat. Theo một số phương án, E^2 là Cl, Br, I, tosylat hoặc mesylat. Trong một số trường hợp, phức chất paladi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $Pd(PPh_3)_4$, bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi và các nhóm tương tự. Nhóm thế Y^1 , Y^2 , Q và Z là như được xác định trong công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (In) và theo phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VIII):



trong đó mỗi nhóm R^{32} và R^{33} độc lập H, alkyl tùy ý được thế, arylalkyl tùy ý được thế hoặc aryl tùy ý được thế. Theo một vài phương án, phần aryl hoặc alkyl của R^{32} hoặc R^{33} tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế R^e ; hoặc R^{32} và R^{33} cùng với các nguyên tử oxy mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm R^e hoặc ngưng tụ với vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế. Nhóm thế Y^2 , Q và Z trong công thức VIII là như được xác định trong công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (In) và phương án bất kỳ trong số các phương án như được mô tả ở đây.

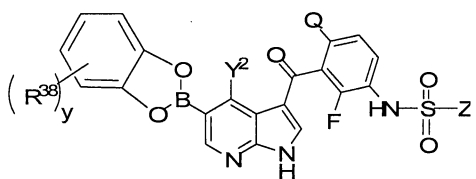
Theo một số phương án, hợp chất có công thức VIII có công thức phụ VIIIA:



VIIIa

mỗi nhóm R^{34} , R^{35} , R^{36} và R^{37} độc lập là R^e hoặc R^f . Trong một số trường hợp, mỗi nhóm R^{34} , R^{35} , R^{36} và R^{37} độc lập là C_{1-6} alkyl. Trong các trường hợp khác, R^{34} , R^{35} , R^{36} và R^{37} là CH_3 . Nhóm thế Y^2 , Q và Z trong công thức VIIIa là như được xác định trong công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (In) và phương án bất kỳ trong số các phương án như được mô tả ở đây.

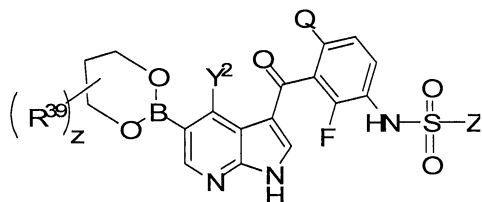
Theo một số phương án, hợp chất có công thức VIII có công thức phụ VIIIb:



VIIIb

Chỉ số dưới y là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Mỗi nhóm R^{38} độc lập là H, R^e hoặc R^f . Nhóm thế Y^2 , Q và Z trong công thức VIIIb là như được xác định trong công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (In) và phương án bất kỳ trong số các phương án như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức VIII có công thức phụ VIIIc:



VIIIc

Chỉ số dưới z là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Mỗi nhóm R^{39} độc lập là H, R^e hoặc R^f . Nhóm thế Y^2 , Q và Z trong công thức VIIIc là như được xác định

trong công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (In) và phương án bất kỳ trong số các phương án như được mô tả ở đây.

Kỹ thuật tổng hợp hữu cơ

Một loạt các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ tồn tại trong lĩnh vực này để tạo điều kiện xây dựng chất điều biến tiềm năng. Nhiều phương pháp trong số các phương pháp tổng hợp hữu cơ này được mô tả chi tiết trong các nguồn tài liệu chuẩn được sử dụng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Một ví dụ về tài liệu tham khảo như vậy là March, 1994, *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, New York, McGraw Hill. Do đó, các kỹ thuật được sử dụng để tổng hợp chất điều biến chức năng kinaza tiềm năng dễ dàng có được đối với chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hóa học hữu cơ.

Dạng hợp chất hoặc dẫn xuất thay thế

Các hợp chất dự định ở đây được mô tả cả công thức chung lẫn hợp chất cụ thể. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở một số dạng hoặc dẫn xuất khác, tất cả đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế. Ví dụ, chúng bao gồm (a) tiền dược chất và chất chuyển hóa hoạt tính, (b) tautome, chất đồng phân (kể cả chất đồng phân lập thể, chất đồng phân miên) và hỗn hợp racemic (c) muối dược dụng và (d) dạng rắn, kể cả các dạng tinh thể khác nhau, chất rắn đa hình hoặc vô định hình, kể cả hydrat và solvat của chúng và các dạng khác.

(a) Tiền dược chất và chất chuyển hóa

Ngoài các công thức và hợp chất được mô tả ở đây, sáng chế còn bao gồm các tiền dược chất (nói chung là tiền dược chất dược dụng), dẫn xuất chuyển hóa hoạt tính (chất chuyển hóa hoạt tính), và muối dược dụng của chúng.

Tiền dược chất là các hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng mà khi được chuyển hóa trong các điều kiện sinh-lý hoặc khi được chuyển hóa bằng cách dung môi phân sẽ tạo ra hợp chất hoạt tính cần thiết. Tiền dược chất bao gồm, nhưng

không chỉ giới hạn ở, este, amit, carbamat, cacbonat, ureit, solvat, hoặc hydrat của hợp chất hoạt tính. Thông thường, tiền dược chất không có hoạt tính, hoặc có hoạt tính thấp hơn hoạt tính của hợp chất hoạt tính, nhưng có thể tạo ra một hoặc nhiều tính chất bảo quản, sử dụng và/hoặc chuyển hóa thuận lợi. Ví dụ, một số tiền dược chất là este của hợp chất hoạt tính; trong quá trình trao đổi chất, nhóm este được tách ra để tạo ra dược chất hoạt tính. Este, ví dụ, bao gồm este của nhóm axit carboxylic, hoặc dẫn xuất S-axyl hoặc O-axyl của nhóm thiol, rượu, hoặc phenol. Trong ngữ cảnh này, ví dụ thông thường là alkyl este của axit carboxylic. Tiền dược chất cũng có thể bao gồm các biến thể trong đó nhóm -NH của hợp chất trải qua quá trình axyl hóa, như vị trí 7 của vòng pyrolo[2,3-d]pyrimidin, vị trí 1 của vòng 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hoặc nguyên tử nitơ trong nhóm sulfonamid của các hợp chất được mô tả ở đây, trong đó tách nhóm axyl tạo ra nhóm -NH của dược chất hoạt tính. Một số tiền dược chất được hoạt hóa bằng enzym để tạo ra hợp chất hoạt tính, hoặc hợp chất có thể tiếp tục tham gia phản ứng hóa học để tạo ra hợp chất hoạt tính. Tiền dược chất có thể bắt nguồn từ dạng tiền dược chất thành dạng hoạt tính theo một bước duy nhất hoặc có thể có một hoặc nhiều dạng trung gian mà bản thân chúng có hoạt tính hoặc có thể bất hoạt.

Như được mô tả trong tài liệu *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), dựa trên khái niệm, tiền dược chất có thể được chia thành hai loại không chuyên biệt, tiền dược chất sinh học và tiền dược chất mang. Nói chung, tiền dược chất sinh học là các hợp chất không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp so với dược chất hoạt tính tương ứng, chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ và được chuyển hóa thành dạng hoạt tính bằng quá trình chuyển hóa hoặc dung môi phân. Cả hai dạng dược chất hoạt tính và sản phẩm chuyển hóa được giải phóng bất kỳ nên có độc tính thấp chấp nhận được. Thông thường, việc hình thành tiền chất hoạt tính liên quan đến quá trình hoặc phản ứng chuyển hóa có một trong số các dạng sau:

Phản ứng oxy hóa: phản ứng oxy hóa được lấy ví dụ mà không giới hạn ở các phản ứng như oxy hóa các nhóm chức rượu, cacbonyl và axit, hydroxyl hóa các nguyên tử cacbon béo, hydroxyl hóa nguyên tử cacbon béo, oxy hóa nguyên tử cacbon thơm, oxy hóa liên kết đôi cacbon-cacbon, oxy hóa nhóm chức chứa nitơ, oxy hóa silic, phospho, arsen, và lưu huỳnh, loại nhóm alkyl tại N-oxy hóa, loại nhóm alkyl tại O và S, loại nhóm amin-oxy hóa, cũng như các phản ứng oxy hóa khác.

Phản ứng khử: Phản ứng khử được minh họa mà không giới hạn ở các phản ứng như khử nhóm chức cacbonyl, khử nhóm chức rượu và liên kết đôi cacbon-cacbon, khử nhóm chức chứa nitơ, và các phản ứng khử khác.

Phản ứng không làm thay đổi trạng thái oxy hóa: Các phản ứng mà không làm thay đổi trạng thái oxy hóa được minh họa mà không giới hạn ở các phản ứng như thủy phân este và ete, tách-hydro phân liên kết đơn cacbon-nitơ, tách-hydro phân dị vòng không thơm, hydrat hóa và dehydrat hóa ở các liên kết bội, liên kết phân tử mới tạo ra từ phản ứng dehydrat hóa, loại nhóm halo-hydro phân, loại phân tử hydro halogenua, và các phản ứng khác.

Tiền dược chất mang là các dược chất chứa gốc vận chuyển, ví dụ, gốc thúc đẩy sự hấp thu và/hoặc khoan vùng phân phối ở (các) vị trí hoạt động. Cần thiết có tiền dược chất mang như vậy, liên kết giữa gốc dược chất và gốc vận chuyển là liên kết cộng hóa trị, tiền dược chất không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp hơn dược chất, gốc tiền dược chất và gốc vận chuyển giải phóng bất kỳ là không độc ở mức chấp nhận được. Đối với tiền dược chất trong đó gốc vận chuyển được dự định gia tăng sự hấp thu, thông thường sự giải phóng gốc vận chuyển sẽ nhanh. Trong các trường hợp khác, cần sử dụng gốc tạo ra sự giải phóng chậm, ví dụ, một số polyme hoặc các gốc khác, như xyclodextrin. (ví dụ, xem tài liệu Cheng et al., U.S. Patent Publ. No. 20040077595, App. No. 10/656,838). Tiền dược chất mang như vậy thường thuận lợi đối với dược chất được sử dụng qua đường miệng. Ví dụ, tiền dược chất mang có thể được sử dụng để cải thiện một hoặc nhiều tính chất sau: tăng độ

ưa chất béo, kéo dài khoảng thời gian tác dụng dược lý, tăng độ đặc hiệu vị trí, giảm độc tính và phản ứng phụ, và/hoặc cải thiện quá trình bào chế dược chất (ví dụ, độ ổn định, độ tan trong nước, hạn chế tính chất nhận cảm hoặc vật lý-hóa học không mong muốn). Ví dụ, độ ưa chất béo có thể được tăng bằng cách este hóa nhóm hydroxyl bằng axit carboxylic ưa chất béo, hoặc este hóa nhóm axit carboxylic bằng rượu, ví dụ, rượu béo, xem tài liệu Wermuth nêu trên.

Chất chuyển hóa, ví dụ, chất chuyển hóa hoạt tính chồng chéo với tiền dược chất như được mô tả trên đây, ví dụ, tiền dược chất sinh học. Do đó, các chất chuyển hóa này là các hợp chất có hoạt tính dược lý hoặc các hợp chất mà chuyển hóa tiếp thành hợp chất có hoạt tính dược lý là dẫn xuất tạo ra từ quá trình trao đổi chất trong cơ thể của đối tượng. Hiển nhiên, các chất chuyển hóa hoạt tính này là các hợp chất dẫn xuất có hoạt tính dược lý như vậy. Đối với tiền dược chất, hợp chất tiền dược chất thường không có hoạt tính hoặc có hoạt tính thấp hơn hoạt tính của sản phẩm chuyển hóa. Đối với chất chuyển hóa hoạt tính, hợp chất mẹ có thể là hợp chất hoạt tính hoặc là tiền dược chất không có hoạt tính.

Chất chuyển hóa của hợp chất có thể được xác định bằng các sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này và hoạt tính của chúng được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm như được mô tả ở đây. Ví dụ, xem tài liệu Bertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Shan et al., 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; Wermuth, supra.

(b) Tautome, chất đồng phân lập thể và chất đồng phân miền

Hiểu được rằng một số hợp chất có thể có hiện tượng tautome. Trong trường hợp này, các công thức được thể hiện ở đây cốt chỉ để minh họa một trong số các dạng tautome có thể. Do đó, hiểu được rằng các công thức thể hiện ở đây được dự định thể hiện dạng tautome bất kỳ của hợp chất được minh họa và không chỉ giới hạn ở dạng tautome cụ thể được minh họa bằng các hình vẽ công thức.

Cũng như vậy, một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể, nghĩa là có cùng liên kết nguyên tử của các nguyên tử liên kết đồng hóa trị khác nhau về hướng không gian của các nguyên tử đó. Ví dụ, các hợp chất có thể là chất đồng phân lập thể quang học, chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó, có thể tồn tại ở hai hoặc nhiều dạng chất đồng phân lập thể (ví dụ chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Do đó, các hợp chất này có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn (nghĩa là, gần như không chứa các chất đồng phân lập thể khác), raxemat, và/hoặc hỗn hợp bao gồm chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Một ví dụ khác, các chất đồng phân lập thể bao gồm các chất đồng phân dị hình, như hướng *cis* hoặc *trans* của nhóm thế trên nguyên tử cacbon liên kề của liên kết đôi. Tất cả các chất đồng phân lập thể đơn, raxemat và các hỗn hợp của chúng như vậy được dự định nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Trừ khi có quy định ngược lại, tất cả các dạng đồng phân lập thể như vậy đều thuộc phạm vi của các công thức được thể hiện ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất không đối xứng theo sáng chế ở dạng chứa ít nhất 80% chất đồng phân đơn (lượng dư chất đồng phân đối ảnh = 60% (e.e. - enantiomeric excess) hoặc lượng dư chất đồng phân không đối quang (d.e. - diastereomeric excess), hoặc ít nhất 85% (e.e. hoặc d.e. = 70%), 90% (e.e. hoặc d.e. = 80%), 95% (e.e. hoặc d.e. = 90%), 97.5% (e.e. hoặc d.e. = 95%), hoặc 99% (e.e. hoặc d.e. = 98%). Nói chung, như được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực này, hợp chất tinh khiết quang có một tâm đối xứng là hợp chất chủ yếu chứa một trong hai chất đồng phân đối ảnh có thể (nghĩa là, tinh khiết về mặt đồng phân đối quang), và hợp chất tinh khiết quang có nhiều hơn một tâm không đối xứng là hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang lẫn tinh khiết về mặt đồng phân đối quang. Theo một số phương án, hợp chất có mặt ở dạng tinh khiết quang học, dạng tinh khiết quang học này được điều chế và/hoặc được tách bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ bằng phương pháp kết tinh lại, phương pháp tổng hợp

không đối xứng (kể cả tổng hợp từ chất ban đầu tinh khiết quang)) và phương pháp tách sắc ký bằng cách sử dụng cột không đối xứng.

(c) Muối được dụng

Trừ khi có quy định cụ thể, việc mô tả các hợp chất ở đây bao gồm cả muối được dụng của các hợp chất này. Do đó, hợp chất được mô tả ở đây có thể ở dạng muối được dụng hoặc có thể được điều chế dưới dạng muối được dụng. Dạng muối được dụng được dự tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối một lần, muối hai lần, muối ba lần và muối nhiều lần và v.v.. Muối được dụng là muối không độc ở lượng và nồng độ chúng được sử dụng. Việc điều chế các muối này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng được phẩm bằng cách thay đổi các đặc tính vật lý của hợp chất mà không ảnh hưởng đến tác dụng sinh lý của chúng. Các thay đổi có lợi về tính chất vật lý bao gồm làm giảm điểm nóng chảy để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng qua màng nhày và tăng độ tan để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng các nồng độ cao hơn của được chất. Hợp chất theo sáng chế có thể có nhóm chức có tính axit, nhóm chức có tính bazơ hoặc nhóm chức mang cả tính axit lẫn bazơ và do đó có thể phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ và axit vô cơ và hữu cơ bất kỳ để tạo thành muối được dụng.

Muối được dụng bao gồm muối cộng axit như muối chứa clorua, bromua, iodua, hydroclorua, axetat, phenylaxetat, acrylat, ascorbat, aspartat, benzoat, 2-phenoxybenzoat, 2-axetoxybenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, metylbenzoat, bicarbonat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, caproat, caprylat, clobenzoat, xinnamat, xitrat, decanoat, format, fumarat, glycolat, gluconat, glucarat, glucuronat, glucoza-6-phosphat, glutamat, heptanoat, hexanoat, isethionat, isobutytrat, gama-hydroxybutytrat, phenylbutytrat, lactat, malat, maleal, hydroxymaleat, metylmaleat, malonat, mandelat, nicotinat, nitrat, isonicotinat, octanoat, oleat, oxalat, pamoat, phosphat, monohydrogenphosphat, dihydrogenphosphat, orthophosphat, metaphosphat, pyrophosphat,

2-phosphoglyxerat, 3-phosphoglyxerat, phtalat, propionat, phenylpropionat, propiolat, pyruvat, quinat, salixylat, 4-aminosalixylat, sebacat, stearat, suberat, succinat, sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, sulfamat, sulfonat, benzensulfonat (nghĩa là besylat), etansulfonat (nghĩa là esylat), etan-1,2-disulfonat, 2-hydroxyetansulfonat (nghĩa là isethionat), metansulfonat (nghĩa là mesylat), naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat (nghĩa là napsylat), propansulfonat, *p*-toluensulfonat (nghĩa là tosylat), xylensulfonat, xyclohexylsulfamat, tartrat, và trifloaxetat. Các muối cộng axit được dụng này có thể được điều chế bằng cách sử dụng axit tương ứng thích hợp.

Khi có mặt nhóm chức axit, như axit carboxylic hoặc phenol, muối được dụng còn bao gồm muối cộng bazơ như muối chứa benzathin, cloprocain, cholin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, t-butylamin, dixyclohexylamin, etylendiamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, meglumin, hydroxyetylpyrolidin, piperidin, morpholin, piperazin, procain, alumin, canxi, đồng, sắt, lithi, magie, mangan, kali, natri, kẽm amoni, và mono-, di-, hoặc tri-alkylamin (ví dụ dietylamin), hoặc muối được tạo ra từ axit amin như L-histidin, L-glyxin, L-lysin, và L-arginin. Ví dụ, xem tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Muối cộng bazơ được dụng này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các bazơ tương ứng thích hợp.

Muối được dụng có thể được điều chế bằng các phương pháp chuẩn. Ví dụ, dạng bazơ tự do của hợp chất có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, như dung dịch trong nước hoặc dung dịch rượu trong nước chứa axit thích hợp và sau đó tách bằng cách làm bay hơi dung dịch. Trong một ví dụ khác, muối có thể được điều chế bằng cách cho bazơ và axit tự do phản ứng trong dung môi hữu cơ. Nếu hợp chất cụ thể là axit, muối được dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp.

(d) Các dạng hợp chất khác

Trong trường hợp các chất là chất rắn, chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu được rằng các hợp chất và muối có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc đa hình khác nhau, hoặc có thể được điều chế dưới dạng đồng tinh thể, hoặc có thể ở dạng vô định hình, hoặc có thể là tổ hợp bất kỳ của chúng (ví dụ tinh thể một phần, vô định hình một phần hoặc hỗn hợp bao gồm các chất đa hình), tất cả chúng đều được dự định thuộc phạm vi của sáng chế và công thức cụ thể ở đây. Trong khi muối được tạo thành bằng cách cộng axit/bazơ, nghĩa là bazơ tự do hoặc axit tự do của hợp chất quan tâm lần lượt tạo phản ứng axit/bazơ với bazơ cộng hoặc axit cộng tương ứng, tạo ra tương tác mang điện tích ion, đồng tinh thể là loại chất hóa học mới được tạo thành giữa các hợp chất trung tính, tạo ra hợp chất và các loại phân tử bổ sung trong cùng một cấu trúc tinh thể.

Trong một vài trường hợp, hợp chất theo sáng chế được tạo phức với axit hoặc bazơ, kể cả muối cộng bazơ như amoni, dietylamin, etanolamin, etylendiamin, dietanolamin, t-butylamin, piperazin, meglumin; muối cộng axit, như axetat, axetylsalixylat, besylat, camsylat, xitrat, format, fumarat, glutarat, hydroclorat, maleat, mesylat, nitrat, oxalat, phosphat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat và tosylat; và axit amin như alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, glutamin, axit glutamic, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin hoặc valin. Trong quá trình phối hợp hợp chất theo sáng chế với axit hoặc bazơ, tốt hơn là phức chất vô định hình được tạo ra chứ không phải là chất tinh thể như muối hoặc đồng tinh thể thông thường. Trong một vài trường hợp, dạng vô định hình của phức chất được tạo điều kiện thuận lợi bằng quá trình bổ sung, như bằng cách sấy phun, phương pháp cơ-hóa như đầm lẫn, hoặc chiếu xạ vi sóng hợp chất gốc được trộn với axit hoặc bazơ. Các phương pháp này còn bao gồm bổ sung hệ polyme ion và/hoặc không ion, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat succinat

(HPMCAS) và copolyme axit metacrylic (ví dụ Eudragit® L100-55), còn bao gồm việc làm ổn định tính chất vô định hình của phức chất. Các phức chất vô định hình này mang lại một vài lợi ích. Ví dụ, giảm nhiệt độ nóng chảy so với bazơ tự do, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình xử lý bổ sung, như ép đùn nóng chảy, cải thiện thêm các tính chất sinh-dược học của hợp chất. Ngoài ra, phức chất vô định hình dễ nghiền mang lại tính chất nén cải thiện để nạp chất rắn vào nang hoặc để tạo thành viên nén.

Ngoài ra, các chế phẩm được dự định bao gồm dạng hydrat hóa hoặc solvat hóa cũng như dạng không được hydrat hóa hoặc solvat hóa của hợp chất đã cho. Ví dụ, hợp chất dự định bao gồm cả dạng hydrat hóa và dạng không được hydrat hóa. Ví dụ khác về solvat bao gồm cấu trúc phối hợp với dung môi thích hợp, như isopropanol, etanol, metanol, dimetyl sulfoxit, etyl axetat, axit axetic, hoặc etanolamin.

Chế phẩm và sử dụng

Các phương pháp và hợp chất này thường được sử dụng trong điều trị cho đối tượng là người. Tuy nhiên, chúng còn có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng giống hoặc tương tự ở các đối tượng động vật khác. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng bằng các đường khác nhau, kể cả tiêm truyền (nghĩa là ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da và trong cơ), qua đường miệng, qua chân bì, qua niêm mạc, qua đường trực tràng hoặc bằng đường xông hít. Các dạng phân liều này sẽ cho phép hợp chất tới tận tế bào đích. Các yếu tố khác là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm các cân nhắc như độc tính và dạng phân liều có tác dụng làm chậm lại tác dụng của hợp chất hoặc dược phẩm. Nói chung, các phương pháp và chế phẩm có thể được tìm thấy trong tài liệu Remington: The Science và Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams và Wilkins, Philadelphia, PA, 2005.

Theo một số phương án, dược phẩm sẽ chứa chất mang hoặc tá dược được dụng, như chất độn, chất kết dính, chất làm rắn, chất làm trượt, chất làm trơn, chất tạo phức, chất làm hòa tan, và chất hoạt động bề mặt, có thể được chọn để tạo điều kiện sử dụng hợp chất bằng đường cụ thể. Ví dụ về chất mang bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau như lactoza, glucoza, hoặc sucroza, các loại tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, lipit, liposom, hạt nano, và các nhóm tương tự. Chất mang còn bao gồm chất lỏng tương hợp về mặt sinh lý như dung môi hoặc đối với hỗn dịch, bao gồm, ví dụ, dung dịch nước vô khuẩn để tiêm truyền (WFI: water for injection), dung dịch nước muối, dung dịch dextroza, dung dịch Hank, dung dịch Ringer, dầu thực vật, dầu khoáng, dầu động vật, polyetylen glycol, parafin lỏng, và các chất tương tự. Tá dược còn có thể bao gồm, ví dụ, silic dioxid dạng keo, silicagel, bột talc, magie silicat, canxi silicat, natri alumin silicat, magie trisilicat, xenluloza bột, xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, natri benzoat, canxi cacbonat, magie cacbonat, axit stearic, alumin stearat, canxi stearat, magie stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, syloit, stearowet C, magie oxit, tinh bột, natri tinh bột glycolat, glyxeryl monostearat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thực vật hydro hóa, dầu hạt bông hydro hóa, dầu hạt thầu dầu, dầu khoáng, polyetylen glycol (ví dụ PEG 4000-8000), polyoxyetylen glycol, poloxame, povidon, crospovidon, croscarmeloza natri, axit alginic, casein, copolyme divinylbenzen của axit metacrylic, natri docusat, xyclodextrin (ví dụ 2-hydroxypropyl-.delta.-xyclodextrin), polysorbat (ví dụ polysorbat 80), xetrimit, TPGS (d-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat), magie lauryl sulfat, natri lauryl sulfat, polyetylen glycol ete, este của di-axit béo với polyetylen glycol, hoặc este của axit béo với polyoxyalkylen sorbitan (ví dụ, este polyoxyetylen sorbitan Tween®), este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan, este của axit béo với sorbitan, ví dụ este của axit béo với sorbitan từ axit béo như axit oleic, stearic hoặc palmitic, manitol, xylitol, sorbitol, maltoza, lactoza, lactoza monohydrat hoặc lactoza sấy phun, sucroza,

fructoza, canxi phosphat, canxi phosphat hai lần, canxi phosphate ba lần, canxi sulfat, dextrat, dextran, dextrin, dextroza, xenluloza axetat, maltodextrin, simethicon, polydextrosem, chitosan, gelatin, HPMC (hydroxypropyl metyl xenluloza), HPC (hydroxypropyl xenluloza), hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự.

Dược phẩm có thể có mặt ở dạng phân liều đơn vị chứa lượng hoạt chất xác định trong mỗi liều đơn vị. Đơn vị như vậy có thể chứa, ví dụ, hợp chất theo sáng chế (dưới dạng bazơ tự do, solvat (kể cả hydrat) hoặc muối, ở dạng bất kỳ) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 1g, tốt hơn là từ 1mg đến 700mg, tốt hơn nữa là từ 5mg đến 100mg, phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý được điều trị, đường sử dụng, và tuổi, trọng lượng cơ thể và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân. Chế phẩm dạng phân liều đơn vị được ưu tiên là chế phẩm có liều hằng ngày, hằng tuần, hằng tháng, liều phụ hoặc các phản thích hợp của chúng, chứa hoạt chất. Hơn nữa, dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm.

Dược phẩm có thể được làm cho thích hợp để sử dụng bằng đường thích hợp, ví dụ qua đường miệng (bao gồm viên nang, viên nén, viên nang chứa chất lỏng, viên nén rã được, viên nén giải phóng trung gian, chậm và có kiểm soát, thuốc dạng dải dùng qua đường miệng, dung dịch, xi rô, dùng trong khoang má và dưới lưỡi), dùng qua đường trực tràng, dùng ở mũi, xông hít, khi trú (bao gồm qua da), dùng qua đường âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong chân bì). Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm, ví dụ bằng cách cho hoạt chất tiếp xúc với (các) chất mang, (các) tá dược hoặc chất làm loãng. Nói chung, chất mang, tá dược hoặc chất làm loãng được sử dụng trong dược phẩm là “không độc”, nghĩa là chúng được cho là an toàn để sử dụng ở lượng dược phân

phối trong dược phẩm, và "tro" có nghĩa là chúng không phản ứng đáng kể với hoặc tạo ra tác dụng không mong muốn lên hoạt tính điều trị của hoạt chất.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế thành các dạng phân liều dùng qua đường miệng thông thường như viên nang, viên nén, và chế phẩm lỏng như xi rô, cồn ngọt và thuốc nhỏ giọt đậm đặc. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được phối hợp với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp tạo ra, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung chất phụ trợ thích hợp, nếu cần, để thu được, ví dụ, viên nén, viên nén được bao, viên nang cứng, viên nang mềm, dung dịch (ví dụ dung dịch trong nước, trong rượu hoặc trong dầu) và các nhóm tương tự. Tá dược thích hợp, cụ thể là, chất độn như đường, bao gồm lactoza, glucoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gồm tragacant, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza (CMC), và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP: povidon); tá dược dầu, bao gồm dầu thực vật và dầu động vật, như dầu hoa hướng dương, dầu oliu, hoặc dầu gan cá tuyết. Chế phẩm dùng qua đường miệng còn có thể chứa chất làm rắn, như polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, aga, hoặc axit alginic, hoặc muối của nó như natri alginat; chất làm trơn, như bột talc hoặc magie stearat; chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol; chất tạo ngọt như sucroza, fructoza, lactoza, hoặc aspartam; chất tạo hương vị tự nhiên hoặc nhân tạo như hương vị bạc hà, dầu metyl salisylat, hoặc quả chery; hoặc thuốc nhuộm hoặc chất màu, mà có thể được sử dụng để nhận biết hoặc mô tả đặc điểm của các liều lượng khác nhau hoặc tổ hợp khác nhau. Cũng được đề xuất là viên ngậm có lớp bao thích hợp. Đối với mục đích này, dung dịch đường cô đặc có thể được sử dụng có thể tùy ý chứa, ví dụ, gồm arabic, bột talc, poly-vinylpyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titani dioxit, dung dịch sơn, và dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi. Chất lỏng dùng qua đường miệng như dung dịch,

xi rô và còn ngọt có thể được bào chế ở dạng phân liều đơn vị sao cho lượng đã cho chứa một lượng xác định hợp chất.

Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang nắp lồng khít được làm từ gelatin (“gelcaps”), cũng như viên nang mềm kín được làm từ gelatin, và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang nắp lồng khít có thể chứa hoạt chất phối hợp với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, hoạt chất có thể được hòa tan hoặc huyền phù trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, paraffin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng.

Theo một số phương án, việc tiêm truyền (sử dụng ngoài đường tiêu hóa) có thể được áp dụng, *ví dụ*, trong tĩnh mạch, trong màng bụng và/hoặc dưới da. Các hợp chất được mô tả ở đây dùng để tiêm truyền có thể được bào chế trong dung dịch vô khuẩn, tốt hơn là trong chất đệm hoặc dung dịch tương hợp về mặt sinh lý, như dung dịch muối sinh lý, dung dịch Hank, hoặc dung dịch Ringer. Thể phân tán còn có thể được bào chế trong dung dịch không chứa nước, như glyxerol, propylen glycol, etanol, polyetylen glycol lỏng, triaxetin, và dầu thực vật. Dung dịch còn có thể chứa chất bảo quản, như metylparaben, propylparaben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và các nhóm tương tự. Ngoài ra, hợp chất có thể được bào chế ở dạng rắn bao gồm, *ví dụ* dạng được làm đông khô, và được hòa tan lại hoặc tạo hỗn dịch trước khi sử dụng.

Theo một số phương án, việc sử dụng trong cơ, khu trú hoặc qua chân bì có thể được áp dụng. Trong các chế phẩm chứa các hợp chất được mô tả ở đây, chất thấm thích hợp với hàng rào cần thấm qua được sử dụng. Để sử dụng qua niêm mạc, nói chung, chất thấm là đã biết trong lĩnh vực này, và bao gồm, *ví dụ*, muối mật, và dẫn xuất của axit fusidic. Ngoài ra, chất làm sạch có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình thấm. Việc sử dụng qua niêm mạc, *ví dụ*, có

thể bằng cách thuốc xịt mũi hoặc thuốc đặt (trực tràng hoặc âm đạo). Dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây để sử dụng khu trú có thể được bào chế dưới dạng dầu, kem, thuốc xức, thuốc mỡ, và các dạng tương tự bằng cách lựa chọn chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực này. Chất mang thích hợp bao gồm dầu thực vật hoặc dầu khoáng, petrolatum trắng (parafin trắng mềm), chất béo hoặc dầu phân nhánh, chất béo động vật và rượu có trọng lượng phân tử cao (lớn hơn C_{12}). Theo một số phương án, chất mang được chọn sao cho hoạt chất có thể tan được. Chất nhũ hóa, chất làm ổn định, chất gây ẩm và chất chống oxy hóa cũng có thể được sử dụng cũng như chất tạo màu hoặc tạo hương vị, nếu cần. Tốt hơn là kem để sử dụng khu trú được bào chế từ hỗn hợp bao gồm dầu khoáng, sáp ong tự nhũ hóa và nước, trong đó hỗn hợp hoạt chất được hòa tan trong lượng nhỏ dung môi (ví dụ, dầu) được trộn lẫn. Ngoài ra, việc sử dụng bằng đường qua chân bì nghĩa là có thể bao gồm miếng dán qua chân bì hoặc đồ băng bó như băng gạc được tẩm hoạt chất và tùy ý một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng đã biết trong lĩnh vực này. Để được sử dụng ở dạng hệ phân phối qua chân bì, việc sử dụng liều lượng sẽ liên tục chứ không phải gián đoạn trong suốt quá trình chế độ liều lượng.

Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng dưới dạng xông hít. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được bào chế dưới dạng bột khô hoặc dung dịch, hỗn dịch hoặc khí dung thích hợp. Bột và dung dịch có thể được bào chế cùng với chất phụ gia thích hợp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, bột có thể chứa chất nền dạng bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột, và dung dịch có thể chứa propylen glycol, nước vô khuẩn, etanol, natri clorua và các chất phụ gia khác, như axit, muối kiềm và đệm. Các dung dịch và hỗn dịch này có thể được sử dụng bằng cách xông hít qua bình xịt, máy bơm, máy phun, hoặc máy khí dung, và các cách tương tự. Các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng phối hợp với các liệu pháp xông hít khác, ví dụ corticosteroid như fluticason propionat, beclometason dipropionat, triamxinolon axetonit, budesonit, và mometason furoat; chất chủ vận

beta như albuterol, salmeterol, và formoterol; chất kháng cholinergic như ipratropri bromua hoặc tiotropi; chất gây giãn mạch như treprostinal và iloprost; enzym như ADNaza; protein trị liệu; kháng thể miễn dịch; oligonucleotit, như ADN hoặc ARN đơn hoặc xoắn kép, siARN; kháng sinh như tobramycin; chất đối kháng thụ thể muscarinic; chất đối kháng leukotrien; chất đối kháng xytokin; chất ức chế proteaza; cromolyn natri; nedocril natri; và natri cromoglycat.

Lượng các hợp chất khác nhau được sử dụng có thể được xác định bằng các phương pháp chuẩn có tính đến các yếu tố như hoạt tính của hợp chất (*in vitro*, ví dụ chỉ số IC₅₀ của hợp chất đối với đích, hoặc hoạt tính *in vivo* trên mô hình hiệu lực trên động vật), hiệu quả dược động học trên mô hình động vật (ví dụ nửa đời sinh học hoặc độ sinh khả dụng), tuổi tác, độ lớn và trọng lượng của đối tượng, và rối loạn mà đối tượng mắc phải. Tầm quan trọng của các yếu tố này và khác cũng là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Nói chung, liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50mg/kg, tốt hơn là từ 0,1 đến 20mg/kg của đối tượng được điều trị. Liều đa có thể được sử dụng.

Các hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng phối hợp với liệu pháp khác để điều trị cùng một bệnh. Việc sử dụng phối hợp như vậy bao gồm sử dụng hợp chất và một hoặc nhiều chất điều trị khác ở các thời điểm khác nhau hoặc đồng sử dụng hợp chất và một hoặc nhiều liệu pháp khác. Theo một số phương án, liều lượng có thể được thay đổi đối với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc chất điều trị khác được sử dụng phối hợp, ví dụ, giảm liều lượng so với khi hợp chất hoặc liệu pháp được sử dụng một mình, bằng phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Hiểu được rằng việc sử dụng phối hợp bao gồm sử dụng cùng với liệu pháp, dược chất, phương pháp điều trị khác, v.v., trong đó liệu pháp hoặc phương pháp khác có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau (ví dụ trong thời gian ngắn như trong

vài giờ (ví dụ 1, 2, 3, 4-24 giờ), hoặc trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ 1-2 ngày, 2-4 ngày, 4-7 ngày, 1-4 tuần)) so với hợp chất được mô tả ở đây, hoặc ở cùng thời điểm như chất được mô tả ở đây. Sử dụng phối hợp bao gồm sử dụng vùng với liệu pháp hoặc phương pháp điều trị mà được sử dụng một lần hoặc hiếm, như phẫu thuật, cùng với hợp chất được mô tả ở đây sử dụng trong khoảng thời gian ngắn hoặc dài hơn trước hoặc sau liệu pháp hoặc phương pháp khác. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc phân phối hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều chất điều trị khác được phân phối bằng đường sử dụng khác hoặc bằng cùng một đường sử dụng. Việc sử dụng phối hợp đối với đường sử dụng bất kỳ bao gồm phân phối hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều dược chất trị liệu khác bằng cùng một đường sử dụng cùng nhau trong một chế phẩm bất kỳ, kể cả các chế phẩm, trong đó hai hợp chất được liên kết hóa học theo cách sao cho chúng duy trì hoạt tính điều trị của chúng khi được sử dụng. Theo một khía cạnh, liệu pháp sử dụng dược chất khác có thể được đồng sử dụng với hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng phối hợp bằng cách đồng sử dụng bao gồm sử dụng đồng chế phẩm hoặc các chế phẩm chứa các hợp chất được liên kết hóa học, hoặc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất trong các chế phẩm riêng rẽ trong một khoảng thời gian ngắn (ví dụ trong 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, cho tới 24 giờ), được sử dụng qua cùng một đường hoặc qua những đường khác nhau. Việc đồng sử dụng các chế phẩm riêng rẽ bao gồm đồng sử dụng bằng cách phân phối qua một dụng cụ, ví dụ cùng một dụng cụ xông hít, cùng một xy lanh, v.v., hoặc sử dụng từ các dụng cụ riêng rẽ trong một khoảng thời gian ngắn. Việc đồng sử dụng hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều chất điều trị khác được phân phối bằng cùng một đường bao gồm việc chuẩn bị các chất cùng với nhau sao cho chúng có thể được sử dụng bằng một dụng cụ, kể cả các hợp chất riêng rẽ trong một chế phẩm, hoặc hợp chất được biến đổi sao cho chúng được liên kết hóa học, thậm trí vẫn còn giữ được hoạt tính sinh học của chúng. Các hợp chất được liên kết hóa học này có thể có liên kết gần như

giữ nguyên *in vivo*, hoặc liên kết có thể bị phá vỡ *in vivo*, tách thành hai thành phần hoạt tính.

Kinaza đích và chỉ định theo sáng chế

Protein kinaza đóng vai trò quan trọng trong quá trình truyền các tín hiệu sinh-hóa trong nhiều con đường sinh học khác nhau. Hơn 500 kinaza đã được mô tả, và các kinaza đặc hiệu liên quan đến một loạt các bệnh hoặc tình trạng (nghĩa là các dấu hiệu bệnh), ví dụ không giới hạn, bao gồm bệnh ung thư, bệnh tim-mạch, bệnh viêm, bệnh thần kinh, và các bệnh khác. Như vậy, các kinaza có các điểm kiểm soát quan trọng đối với các can thiệp điều trị bằng phân tử nhỏ. Các protein kinaza đích đặc hiệu được dự định bởi sáng chế được mô tả trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein kinaza như được mô tả trong loạt đơn patent Mỹ số 11/473,347 (cũng xem tài liệu công bố đơn PCT số WO2007002433), do liên quan đến các đích kinaza này, cũng như các protein kinaza dưới đây:

A-Raf: Kinaza đích A-Raf (nghĩa là thể tương đồng gen sinh u của virus sacôm 3611 chuột v-raf) là một serin/threonin kinaza 67,6kDa được mã hóa bằng nhiễm sắc thể Xp11,4-p11,2 (ký hiệu: ARAF). Protein thành thực bao gồm các vùng RBD (nghĩa là, vùng gắn kết Ras) và vùng ngón tay kẽm phorbol-este/typ DAG và có liên quan đến sự tải nạp tín hiệu tạo phân bào từ màng tế bào tới nhân. Chất ức chế A-Raf có thể được sử dụng để điều trị bệnh thần kinh như sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, chấn thương đầu, chấn thương tủy sống, bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson; bệnh khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, sarcom, carcinom (ví dụ kết-trực tràng, phổi, vú, tụy, tuyến giáp, thận, ovarian), u lymphô (ví dụ u lymphô tế bào mô), bệnh u xơ thần kinh, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu, tạo mạch khối u; đau có nguồn gốc thần kinh hoặc viêm, kể cả đau cấp tính, đau mạn tính, đau trong bệnh ung thư và đau nửa đầu; và bệnh liên quan tới sự tái tạo hoặc thoái hóa cơ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tái phát hẹp mạch, giảm khối cơ (sarcopenia), loạn dưỡng cơ (bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở, loạn dưỡng cơ Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal và bẩm sinh), bệnh thần kinh vận động (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, teo cơ tủy tiến triển ở trẻ em, teo cơ tủy trung gian, teo cơ tủy ở tuổi vị thành niên, teo cơ hành tủy, và teo cơ tủy ở người trưởng thành), bệnh viêm cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm da cơ, viêm đa cơ, và viêm cơ thể vùi), bệnh khớp nối thần kinh-cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Lambert-Eaton, và hội chứng nhược cơ bẩm sinh), bệnh cơ do bất thường về nội tiết (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh cơ do tăng năng tuyến giáp và bệnh cơ do giảm năng tuyến giáp) bệnh thần kinh ngoại biên (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Dejerine-Sottas, và mất điều hòa Friedreich), các bệnh về cơ khác (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng trương lực cơ bẩm sinh, loạn trương lực cơ bẩm sinh, bệnh cơ lõi trung tâm, bệnh cơ có xơ, bệnh cơ nhân trung thể, và chứng liệt chu kỳ), và bệnh chuyển hóa của cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu hụt phosphorylaza, thiếu hụt axit maltaza, thiếu hụt phosphofructokinaza, thiếu hụt enzym debrancher, bệnh cơ liên quan đến ty lạp thể, thiếu hụt carnitin, thiếu hụt carnitin palmatyl transferaza, thiếu hụt phosphoglyxerat kinaza, thiếu hụt phosphoglyxerat mutaza, thiếu hụt lactat dehydrogenaza, và thiếu hụt myoadenylat deaminaza).

B-Raf: Kinaza đích B-Raf (nghĩa là thể tương đồng B1 gen sinh u của virus sacôm chuột v-raf) là serin/threonin kinaza 84,4kDa được mã hóa bằng nhiễm sắc thể 7q34 (ký hiệu: BRAF). Protein thành thực bao gồm các vùng RBD (nghĩa là vùng gắn kết Ras), C1 (nghĩa là vùng 1 được bảo tồn bởi protein kinaza C) và STK (nghĩa là serin/threonin kinaza).

Kinaza đích B-Raf liên quan đến sự tải nạp tín hiệu tạo phân bào từ màng tế bào tới nhân và đóng vai trò trong các đáp ứng sau synap của nhân hải mã. Như

vậy, gen của họ RAF mã hóa kinaza được điều hòa bởi Ras và làm trung gian đáp ứng tế bào cho tín hiệu phát triển. Thực ra, kinaza B-Raf là thành phần chủ yếu của con đường truyền tín hiệu kinaza RAS->Raf-> MEK->ERK/MAP, con đường này đóng vai trò cơ bản trong quá trình điều hòa sự phát triển, phân chia và tăng sinh tế bào, và, khi được hoạt hóa chủ yếu thì tạo ra sự phát triển khối u. Trong số vài protein đồng phân của kinaza Raf, typ B, hoặc B-Raf, là chất hoạt hóa mạnh nhất của quá trình truyền tín hiệu kinaza MAP ngược dòng.

Gen BRAF thường bị đột biến trong nhiều khối u ở người, đặc biệt là ở u hắc sắc tố ác tính và carcinom kết tràng. Dạng đột biến thường hay được báo cáo nhất là dị hóa thymine (T) sai nghĩa thành adenine (A) ở nucleotide 1796 (T1796A; sự thay đổi axit amin trong protein B-Raf là từ Val<600> thành Glu<600>) quan sát thấy ở 80% u hắc sắc tố ác tính. Các phân tích chức năng cho thấy rằng quá trình dị hóa này là quá trình đột biến duy nhất được phát hiện mà tạo ra sự hoạt hóa cơ bản hoạt tính kinaza B-Raf, phụ thuộc vào sự hoạt hóa RAS, bằng cách chuyển hóa B-Raf thành protein chuyển dạng trội. Dựa trên tiền lệ, khối u người phát triển sự kháng với chất ức chế kinaza bằng cách đột biến axit amin đặc hiệu trong vùng xúc tác dưới dạng “yếu tố cạnh công”. (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501). Do đó, sự đột biến Thr-529 trong BRAF thành Ile được đoán trước dưới dạng cơ chế kháng với chất ức chế BRAF, và quá trình này có thể được hình dung là sự biến đổi từ ACC thành ATC trong codon 529.

Niihori và các đồng tác giả cho rằng trong 43 cá thể mắc hội chứng tim-mặt-da (CFC), họ xác định được hai thể đột biến KRAS dị hợp tử trong ba cá thể và tám thể đột biến BRAF trong 16 cá thể, đưa ra giả thuyết là sự loạn điều hòa con đường RAS-RAF-ERK là cơ chế phân tử thông thường ở ba rối loạn có liên quan này (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

Nhiều bệnh ung thư liên quan đến sự loạn điều hòa con đường RAS-RAF-ERK, như bệnh ung thư có sự đột biến B-Raf V600E hoặc đột biến NRAS, có thể

được điều trị bằng chất ức chế kinaza Raf, như chất ức chế kinaza Pan Raf như được mô tả ở đây. Khả năng của các hợp chất này ức chế nhiều đích kinaza Raf, kể cả c-Raf-1, B-Raf, và B-Raf V600E, mang lại các ích lợi bổ sung để ức chế sự đột biến hoạt hóa trong con đường này, cùng với việc các bệnh ung thư đường như không phát triển sự kháng với các chất ức chế này vì chúng hướng tới một vài điểm trong con đường này. Chất ức chế kinaza Pan Raf như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị nhiều bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào xộp đa hình, u tế bào hình sao sợi, carxinom (ví dụ dạ dày-ruột, gan, đường mật, ống mật (carxinom ống mật), kết-trực tràng, phổi, não, bàng quang, túi mật, vú, tụy, tuyến giáp, thận, buồng trứng, vò tuyến thượng thận, tuyến tiền liệt), u mô đệm dạ dày-ruột, ung thư tủy-tuyến giáp, tạo mạch khối u, bệnh bạch huyết dạng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng tế bào tủy đơn nhân mạn, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp ở trẻ em, bệnh bạch cầu tế bào huyết tương, và đa u tủy. See McDermott et al., PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941; và Jaiswal et al., PLoS One, 2009, 4(5):e5717.

c-Raf-1: Kinaza đích c-Raf-1 (nghĩa là, thể tương đồng B1 gen sinh u của virus sacôm chuột v-raf) là STK 73,0kDa được mã hóa bởi nhiễm sắc thể 3p25 (ký hiệu: RAF1). c-Raf-1 có thể được tạo đích tới ty thể bởi BCL2 (nghĩa là, tế bào B của gen sinh u trong bệnh bạch cầu 2 (oncogene B-cell leukemia 2)) chính là chất điều hòa sự chết tế bào tiền định. c-Raf-1 hoạt hóa cải thiện sự kháng qua trung gian BCL2 đối với sự chết tế bào tiền định, và c-Raf-1 phosphoryl hóa BAD (nghĩa là, protein gắn kết với BCL2). c-Raf-1 liên quan đến caxinôm, bao gồm caxinôm tế bào kết-trực tràng, buồng trứng, phổi và thận. C-Raf-1 cũng liên quan đến một chất trung gian quan trọng trong quá trình tạo mạch khối u (Hood et al., 2002, Science 296, 2404). Chất ức chế c-Raf-1 cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính và hội chứng loạn sản tủy (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8). Chất hoạt hóa Raf-1 có thể được sử dụng để điều trị khối u thần

kinh-nội tiết, như ung thư tủy-tuyến giáp, caxinoit, ung thư phổi tế bào nhỏ và u tế bào ưa crôm (Kunnimalaiyaan et al., *Anticancer Drugs* 2006, 17(2):139-42).

Chất ức chế Raf (A-Raf và/hoặc B-Raf và/hoặc c-Raf-1) có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng qua trung gian A-Raf, qua trung gian B-Raf hoặc qua trung gian c-Raf-1 được chọn từ nhóm bao gồm bệnh thần kinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, chấn thương đầu, chấn thương tủy sống, bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson, cơn động kinh và động kinh; bệnh khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp đa dạng, u tế bào hình sao sợi, sacom, carxinom (ví dụ dạ dày-ruột, gan, đường mật, ống mật (carxinom ống mật), kết-trực tràng, phổi, não, bàng quang, túi mật, vú, tụy, tuyến giáp, thận, buồng trứng, vỏ tuyến thượng thận, tuyến tiền liệt), u lymphô (ví dụ u lymphô tế bào mô), bệnh u xơ thần kinh, bệnh bạch huyết dạng tủy cấp, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu dòng tế bào tủy đơn nhân mạn, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp ở trẻ em, bệnh bạch cầu tế bào huyết tương, đa u tủy, tạo mạch khối u, u mô đệm dạ dày-ruột, khối u thần kinh-nội tiết như ung thư tủy-tuyến giáp, caxinoit, ung thư phổi tế bào nhỏ, sacom Kaposi, và u tế bào ưa crom; đau có nguồn gốc thần kinh hoặc viêm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau cấp tính, đau mạn tính, đau trong bệnh ung thư, và đau nửa đầu; bệnh tim-mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, suy tim, đột quỵ do nhồi máu, phì đại tim, chứng huyết khối (ví dụ hội chứng bệnh mao mạch do huyết khối), bệnh vữa xơ động mạch, và tổn thương do tái tưới máu; bệnh viêm và/hoặc tăng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh vẩy nến, bệnh eczema, bệnh viêm khớp và bệnh và tình trạng tự miễn, bệnh viêm xương-khớp, bệnh lạc nội mạc tử cung, hình thành sẹo, tái phát hẹp mạch, rối loạn xơ hóa, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột (IBD); bệnh thiếu hụt miễn dịch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thải bỏ mô ghép cơ quan, bệnh mô ghép chống lại vật chủ, và sacom Kaposi liên quan tới bệnh HIV; bệnh thận, nang hoặc tuyến tiền liệt,

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận đa nang, xơ cứng thận, viêm tiểu cầu-thận, tăng sản tuyến tiền liệt, bệnh gan đa nang, xơ cứng có nốt, bệnh Von Hippel Lindau, bệnh thận đa nang tủy, bệnh thận nang tủy ở trẻ em (nephronophthisis), và chứng xơ hóa nang; rối loạn chuyển hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh béo phì; bệnh nhiễm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhiễm *Helicobacter pylori*, virus viêm gan và cúm, sốt, bệnh HIV, và nhiễm khuẩn; bệnh phổi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS); rối loạn phát triển gen, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng Noonan, hội chứng Costello, (hội chứng mặt-da-xương), hội chứng LEOPARD, hội chứng tim-mặt-da (CFC), và các bất thường trong hội chứng mào thần kinh gây ra bệnh tim mạch, bệnh xương, ruột, da, tóc và nội tiết; và bệnh liên quan tới sự tái tạo hoặc thoái hóa cơ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giảm khối cơ (sarcopenia), loạn dưỡng cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loạn dưỡng cơ Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal và bẩm sinh), bệnh thần kinh vận động (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, teo cơ tủy tiến triển ở trẻ em, teo cơ tủy trung gian, teo cơ tủy ở tuổi vị thành niên, teo cơ hành tủy, và teo cơ tủy ở người trưởng thành), bệnh viêm cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm da cơ, viêm đa cơ, và viêm cơ thể vùi), bệnh khớp nối thần kinh-cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Lambert-Eaton, và hội chứng nhược cơ bẩm sinh), bệnh cơ do bất thường về nội tiết (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh cơ do tăng năng tuyến giáp và bệnh cơ do giảm năng tuyến giáp) bệnh thần kinh ngoại biên (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Dejerine-Sottas, và mất điều hòa Friedreich), các bệnh về cơ khác (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng trương lực cơ bẩm sinh, loạn trương lực cơ bẩm sinh, bệnh cơ lõi trung tâm, bệnh cơ có xơ, bệnh cơ nhân trung thể, và chứng liệt chu kỳ), và bệnh chuyển hóa của cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu

hạt phosphorylaza, thiếu hụt axit maltaza, thiếu hụt phosphofructokinaza, thiếu hụt enzym debrancher, bệnh cơ liên quan đến ty lạp thể, thiếu hụt carnitin, thiếu hụt carnitin palmatyl transferaza, thiếu hụt phosphoglyxerat kinaza, thiếu hụt phosphoglyxerat mutaza, thiếu hụt lactat dehydrogenaza, và thiếu hụt myoadenylat deaminaza).

Erk2: Kinaza Erk2 đích (nghĩa là, kinaza điều hòa tín hiệu ngoại bào 2) là serin/threonin-tyrosin kinaza chức năng kép 41,4kDa được mã hóa bởi nhiễm sắc thể 22q11,2 (ký hiệu: MAPK1). Erk2 là thành viên của họ protein (MAP) kinaza được hoạt hóa bởi chất gây gián phân và do đó còn được biết đến là protein kinaza 1 được hoạt hóa bởi chất gây gián phân (nghĩa là, MAPK1). MAP kinaza có tác dụng như là điểm tích hợp đối với nhiều tín hiệu sinh hóa, và liên quan đến rất nhiều quá trình tế bào như tăng sinh, biệt hóa, điều hòa phiên mã, và phát triển.

Việc hoạt hóa Erk2 đòi hỏi sự phosphoryl hóa bởi kinaza ngược dòng. Khi hoạt hóa, Erk2 di chuyển tới nhân của tế bào được kích thích, tại đó nó phosphoryl hóa các đích ở nhân, ngoài các đích khác bao gồm protein 2 liên quan đến vi cấu trúc hình ống, protein cơ bản myelin và ELK1. MacKenzie và các đồng tác giả cho rằng họ phosphodiesteraza đặc hiệu cAMP 4, họ phụ D, protein đồng dạng 3 (nghĩa là, PDE4D3) thể hiện là có các vị trí tiếp giáp FQF (nghĩa là, Phe-Gln-Phe) và KIM (nghĩa là, Kinaza Interaction Motif) đối với Erk2. Các vị trí này nằm ở cả 2 phía gốc đích Ser(579) đối với quá trình phosphoryl Erk2 của PDE4D3. Sự đột biến mỗi hoặc cả hai vị trí tiếp giáp này ngăn không cho Erk2 bị đồng kết tủa miễn dịch với PDE4D3, loại bỏ khả năng của yếu tố phát triển biểu bì (EGF: ability of epidermal growth factor) trong việc ức chế PDE4D3 qua tác dụng Erk2 trong tế bào COS bị chuyển nhiễm, và làm giảm khả năng của Erk2 trong việc phosphoryl hóa PDE4D3 in vitro. Hai khối trình tự đầu tận cùng NH(2) được bảo toàn, được gọi là vùng bảo toàn ngược dòng 1 và 2 (nghĩa là, UCR1 và UCR2), các định đặc điểm của protein đồng dạng PDE4 dài, được đề xuất để khuếch đại tác dụng ức chế nhỏ

vốn có mà việc phosphoryl hóa Erk2 sử dụng lên đơn vị xúc tác PDE4D. Ngược với điều này, vùng UCR2 nguyên vẹn một mình được tìm thấy trong PDE4D1 hướng vào sự phosphoryl hóa Erk2 đầu tận cùng COOH để gây ra sự hoạt hóa protein đồng dạng gần đây. Từ việc phân tích các đoạn cắt PDE4D3, đưa ra giả thuyết là UCR1 và UCR2 tạo ra modul thích hợp tín hiệu điều hòa để sắp đặt các kết quả chức năng của quá trình phosphoryl hóa Erk2. Gen PDE4D do đó mã hóa một nhóm các isoenzyme mà hoặc được ức chế hoặc được hoạt hóa bởi sự phosphoryl hóa Erk2 và bằng cách đó tạo ra khả năng hoạt hóa ERK2 hoặc để tăng hoặc giảm mức cAMP trong các ngăn của tế bào (MacKenzie et al., J Biol Chem 2000, 275(22):16609-17).

OMIM, Pleschka và các đồng tác giả (Nature Cell Biol., 2001, 3: 301-305) cho rằng Erk2 điều hòa yếu tố tế bào liên quan đến nhân virus tạo ra chức năng protein. Họ cho rằng việc sử dụng cục bộ chất ức chế MEK có thể chỉ có tác dụng độc nhỏ lên vật chủ trong lúc ức chế sự sao chép virus mà không làm tăng biến thể virus kháng thuốc (OMIM MIM Number: 176948: 10/27/2005). Erk2 liên quan đến sự truyền tín hiệu xytokin và là đích để điều trị bệnh viêm. Ramesh và Philipp cho rằng lipoprotein là loại phân tử viêm chủ chốt của *Borrelia burgdorferi*, xoắn khuẩn gây bệnh Lyme. Họ nghiên cứu liệu việc ức chế đặc hiệu p38 và Erk1/2 MAPK sẽ ức chế sản sinh TNF-alpha và IL-6 và do đó lần lượt làm chết tiền định và làm tăng sinh tế bào hình sao. Việc sản sinh IL-6 được kích thích bởi lipoprotein không bị ảnh hưởng bởi chất ức chế MAPK. Ngược lại, việc ức chế cả p38 và Erk1/2 làm giảm đáng kể sự sản sinh TNF-alpha, và hoàn toàn loại bỏ sự sản sinh xytokin này khi cả hai con đường MAPK được ức chế đồng thời. Do đó, việc ức chế MAPK có thể được coi là chiến dịch kiểm soát bệnh viêm và sự chết tế bào tiền định trong bệnh Lyme xoắn khuẩn *Borrelia* thần kinh (Ramesh và Philipp, Neurosci Lett 2005, 384(1-2):112-6). Vai trò của Erk2 trong việc truyền tín hiệu biệt hóa, tăng sinh và sống sót của tế bào đưa ra giả thuyết rằng việc ức chế

Erk2 có thể là biện pháp trị liệu để điều trị một số loại bệnh ung thư. Husain và các đồng tác giả nghiên cứu tác dụng của NSAID lên hoạt tính MAPK và sự phosphoryl hóa trong bệnh ung thư dạ dày. Họ kết luận rằng NS-398 (chất ức chế COX-2 chọn lọc) và indomethaxin (NSAID không chọn lọc) ức chế đáng kể sự tăng sinh và phát triển dòng tế bào MKN28 trong bệnh ung thư dạ dày ở người. Tác dụng này được làm trung gian bởi sự ức chế con đường truyền tín hiệu kinaza (ERK2) MAPK do NSAID gây ra, chủ yếu đối với sự tăng sinh tế bào (Husain et al., Life Sci 2001, 69(25-6):3045-54). Chất ức chế Erk2 có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư dạ dày, và để điều trị bệnh viêm, bao gồm kiểm soát bệnh viêm và sự chết tế bào tiền định trong bệnh Lyme xoắn khuẩn *Borrelia* thần kinh.

Thử nghiệm hoạt tính kinaza

Một số thử nghiệm hoạt tính kinaza khác nhau có thể được sử dụng để thử nghiệm đối với chất điều biến hoạt tính và/hoặc xác định mức đặc hiệu của chất điều biến đối với một kinaza cụ thể hoặc nhóm các kinaza. Ngoài các thử nghiệm nêu trong phần Ví dụ dưới đây, chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các thử nghiệm khác có thể được sử dụng và có thể biến đổi thử nghiệm cho một ứng dụng cụ thể. Ví dụ, nhiều tài liệu liên quan đến kinaza mô tả thử nghiệm có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ ở đây có hoạt tính trong thử nghiệm đo hoạt tính B-Raf protein kinaza. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có IC₅₀ nhỏ hơn 1000nM, nhỏ hơn 500nM, nhỏ hơn 100nM, nhỏ hơn 50nM, nhỏ hơn 20nM, nhỏ hơn 10nM, nhỏ hơn 5nM, hoặc nhỏ hơn 1nM như được xác định trong thử nghiệm hoạt tính B-Raf kinaza nói chung đã được chấp thuận. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có IC₅₀ nhỏ hơn 1000nM, nhỏ hơn 500nM, nhỏ hơn 100nM, nhỏ hơn 50nM, nhỏ hơn 20nM, nhỏ hơn 10nM, nhỏ hơn 5nM, hoặc nhỏ hơn 1nM như được xác định trong thử

nghiệm hoạt tính B-Raf kinaza đột biến (như V600A, V600M, V600R, V600E, V600K hoặc V600G) nói chung đã được chấp thuận. Theo một số phương án, thử nghiệm đo hoạt tính B-Raf kinaza và/hoặc hoạt tính B-Raf kinaza đột biến (như V600A, V600M, V600R, V600E, V600K hoặc V600G) bao gồm thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm sinh hóa hoặc trên cơ sở tế bào) như được mô tả trong Ví dụ 9 hoặc thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực này tương tự như thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có hoạt tính thấp hoặc không có hoạt tính trong thử nghiệm đo độ hoạt hóa của con đường ERK (nghĩa là, kích thích sự phosphoryl hóa ERK 1/2). Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có EC_{50} trong thử nghiệm hoạt hóa ERK lớn hơn $1\mu M$; hoặc lớn hơn $2\mu M$; hoặc lớn hơn $3\mu M$; hoặc lớn hơn $4\mu M$; hoặc lớn hơn $5\mu M$; hoặc lớn hơn $8\mu M$; hoặc lớn hơn $10\mu M$. Theo một số phương án, thử nghiệm đo độ hoạt hóa con đường ERK bao gồm thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm sinh hóa hoặc trên cơ sở tế bào) như được mô tả trong Ví dụ 9 hoặc một hoặc nhiều thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực này để đo hoạt tính ERK tương tự như thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ 9.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có hoạt tính trong thử nghiệm đo hoạt tính B-Raf protein kinaza và/hoặc thử nghiệm đo hoạt tính B-Raf protein kinaza đột biến (như V600A, V600M, V600R, V600E, V600K hoặc V600G), và có hoạt tính thấp hoặc không có hoạt tính trong thử nghiệm đo độ hoạt hóa con đường ERK. Theo một số phương án hợp chất như được mô tả ở đây có IC_{50} nhỏ hơn $1000nM$, nhỏ hơn $500nM$, nhỏ hơn $100nM$, nhỏ hơn $50nM$, nhỏ hơn $20nM$, nhỏ hơn $10nM$, nhỏ hơn $5nM$, hoặc nhỏ hơn $1nM$ như được xác định trong thử nghiệm hoạt tính B-Raf kinaza nói chung đã được chấp thuận (kể cả thử nghiệm hoạt tính B-Raf kinaza đột biến) và EC_{50} trong thử nghiệm hoạt hóa ERK lớn hơn $1\mu M$; hoặc lớn hơn $2\mu M$; hoặc lớn hơn $3\mu M$; hoặc lớn hơn $4\mu M$; hoặc lớn

hơn $5\mu\text{M}$; hoặc lớn hơn $8\mu\text{M}$; hoặc lớn hơn $10\mu\text{M}$. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có IC_{50} nhỏ hơn 100nM trong thử nghiệm hoạt tính B-Raf đột biến V600A, V600M, V600R, V600E, V600K hoặc V600G và EC_{50} lớn hơn 10 trong thử nghiệm hoạt hóa ERK.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng qua trung gian protein kinaza. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I và từ Ia tới In, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I và từ Ia tới In và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối hoặc solvat hoặc hydrat được dụng của chúng dụng với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, phương pháp liên quan đến việc cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ với lượng hữu hiệu như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, chấn thương đầu, chấn thương tủy sống, bệnh Alzheimer (AD), bệnh Parkinson, cơn động kinh và động kinh; bệnh khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào xẹp đa dạng, u tế bào hình sao sợi, sarcoma, carcinom (ví dụ dạ dày-ruột, gan, đường mật, ống mật (carcinom ống mật), kết-trực tràng, phổi, túi mật, vú, tụy, tuyến giáp, thận, buồng trứng, vỏ tuyến thượng thận, tuyến tiền liệt), u lymphô (ví dụ u lymphô tế bào mô), bệnh u xơ thần kinh, u mô đệm dạ dày-ruột, bệnh bạch huyết dạng tủy cấp, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu, tạo mạch khối u, khối u thần kinh-nội tiết như ung thư tụy-tuyến giáp, carcinom, ung thư phổi tế bào nhỏ, sarcoma Kaposi, và u tế bào ưa crom; đau có nguồn gốc thần kinh hoặc viêm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau cấp tính, đau mạn tính, đau trong bệnh ung thư, và đau nửa đầu;

bệnh tim-mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, suy tim, đột quỵ do nhồi máu, phì đại tim, chứng huyết khối (ví dụ hội chứng bệnh mao mạch do huyết khối), bệnh vữa xơ động mạch, và tổn thương do tái tưới máu; bệnh viêm và/hoặc tăng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh vảy nến, bệnh eczema, bệnh viêm khớp và bệnh và tình trạng tự miễn, bệnh viêm xương-khớp, bệnh lạc nội mạc tử cung, hình thành sẹo, tái phát hẹp mạch, rối loạn xơ hóa, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột (IBD: bệnh viêm ruột); bệnh thiếu hụt miễn dịch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thải bỏ mô ghép cơ quan, bệnh mô ghép chống lại vật chủ, và sarcom Kaposi liên quan tới bệnh HIV; bệnh thận, nang hoặc tuyến tiền liệt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh thận đái tháo đường, bệnh thận đa nang, xơ cứng thận, viêm tiểu cầu-thận, tăng sản tuyến tiền liệt, bệnh gan đa nang, xơ cứng có nốt, bệnh Von Hippel Lindau, bệnh thận đa nang tủy, bệnh thận nang tủy ở trẻ em (nephronophthisis), và chứng xơ hóa nang; rối loạn chuyển hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh béo phì; bệnh nhiễm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhiễm *Helicobacter pylori*, virus viêm gan và cúm, sốt, bệnh HIV, và nhiễm khuẩn; bệnh phổi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) và hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS: acute respiratory distress syndrome); rối loạn phát triển gen, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng Noonan, hội chứng Costello, (hội chứng mặt-da-xương), hội chứng LEOPARD, hội chứng tim-mặt-da (CFC: cardio-faciocutaneous syndrome), và các bất thường trong hội chứng mào thần kinh gây ra bệnh tim mạch, bệnh xương, ruột, da, tóc và nội tiết; và bệnh liên quan tới sự tái tạo hoặc thoái hóa cơ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giảm khối cơ (sarcopenia), loạn dưỡng cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loạn dưỡng cơ Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, Facioscapulohumeral, Myotonic, Oculopharyngeal, Distal và Congenital), bệnh thần kinh vận động (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, teo cơ tủy tiến triển ở trẻ em, teo cơ tủy trung gian, teo cơ tủy ở tuổi vị thành niên, teo cơ hành tủy, và

teo cơ tủy ở người trưởng thành), bệnh viêm cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm da cơ, viêm đa cơ, và viêm cơ thể vùi), bệnh khớp nối thần kinh-cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh nhược cơ năng, hội chứng Lambert-Eaton, và hội chứng nhược cơ bẩm sinh), bệnh cơ do bất thường về nội tiết (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh cơ do tăng năng tuyến giáp và bệnh cơ do giảm năng tuyến giáp), bệnh thần kinh ngoại biên (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Dejerine-Sottas, và mất điều hòa Friedreich), các bệnh về cơ khác (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng trương lực cơ bẩm sinh, loạn trương lực cơ bẩm sinh, bệnh cơ lõi trung tâm, bệnh cơ có xơ, bệnh cơ nhân trung thể, và chứng liệt chu kỳ), và bệnh chuyển hóa của cơ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu hụt phosphorylaza, thiếu hụt axit maltaza, thiếu hụt phosphofructokinaza, thiếu hụt enzym debrancher, bệnh cơ liên quan đến ty lập thể, thiếu hụt carnitin, thiếu hụt carnitin palmatyl transferaza, thiếu hụt phosphoglyxerat kinaza, thiếu hụt phosphoglyxerat mutaza, thiếu hụt lactat dehydrogenaza, và thiếu hụt myoadenylat deaminaza). Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp đa dạng, u tế bào hình sao sợi, sacom, ung thư gan, ung thư đường mật, carxinom ống mật, ung thư kết-trực tràng, ung thư phổi, ung thư túi mật, ung thư vú, ung thư tụy, ung thư tuyến giáp, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư vỏ tuyến thượng thận, ung thư tuyến tiền liệt, u lymphô tế bào mô, bệnh u xơ thần kinh, u mô đệm dạ dày-ruột, bệnh bạch huyết dạng tủy cấp, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu, tạo mạch khối u, ung thư tủy-tuyến giáp, carxinoit, ung thư phổi tế bào nhỏ, sacom Kaposi, u tế bào ưa crom, đau cấp tính, đau mạn tính, và bệnh thận đa nang. Theo phương án được ưu tiên, bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp đa dạng, u tế bào hình sao sợi, ung thư kết-trực tràng, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư túi mật, u mô đệm dạ dày-ruột,

ung thư đường mật, carxinom ống mật, đau cấp tính, đau mạn tính, và bệnh thận đa nang.

Theo các phương án khác, bệnh hoặc tình trạng có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ mạch máu não, chứng sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, tổn thương đầu, tổn thương tủy sống, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh sa sút trí tuệ, chứng múa giật tuổi già, bệnh Huntington, bệnh khối u, các biến chứng đi kèm với bệnh khối u, chứng giảm oxy-huyết do hóa liệu pháp gây ra, u mô đệm dạ dày-ruột, khối u tiền liệt tuyến, khối u tế bào bón, khối u tế bào bón răng nanh, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lymphô bào cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, đa u tủy, u hắc sắc tố, bệnh tế bào bón, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, sarcom, sarcom có nguồn gốc ngoại bì thần kinh, sarcom cơ trơn, carxinom phổi, carxinom vú, carxinom tuyến tụy, carxinom kết tràng, carxinom tế bào gan, carxinom thận, carxinom tuyến sinh dục ở phụ nữ, carxinom tế bào vảy, carxinom tại chỗ, u lympho, u lympho tế bào mô, u lympho không Hodgkin, hội chứng MEN2, bệnh u xơ thần kinh, u tế bào Schwann, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu, tạo mạch khối u, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư da, bệnh ung thư não, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư vòi falop, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư buồng trứng, chứng đau có nguồn gốc bệnh thần kinh, chứng đau có nguồn gốc viêm, đau cấp tính, đau mạn tính, chứng đau nửa đầu, bệnh tim mạch, bệnh suy tim, chứng phì đại tim, chứng huyết khối, hội chứng bệnh lý vi mạch huyết khối, bệnh

vữa xơ động mạch, tổn thương tái tưới máu, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ mạch máu não, chứng thiếu máu cục bộ gan, bệnh viêm, bệnh thận đa nang, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm ruột, bệnh viêm kết tràng mạn loét, bệnh Crohn, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren, bệnh u hạt Wegener, bệnh vẩy nến, chứng xơ cứng bì, bệnh viêm tuyến giáp mạn tính, bệnh Grave, bệnh nhược cơ năng, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm xương-khớp, bệnh lạc nội mạc tử cung, tạo sẹo trên da, hình thành mô sẹo, tình trạng tái phát hẹp mạch, rối loạn xơ hóa, chứng tăng bạch cầu ưa eosin, bệnh viêm CNS, bệnh viêm tụy, bệnh viêm thận, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm gan, bệnh suy giảm miễn dịch, bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp trầm trọng, tình trạng thái ghép cơ quan, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh thận, bệnh tuyến tiền liệt, bệnh thận đái tháo đường, bệnh xơ cứng thận, viêm thận-tiểu cầu, bệnh viêm thận mô kẽ, viêm thận lupus, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt, bệnh suy thận mạn tính, hoại tử ống thận, các biến chứng về thận liên quan đến bệnh đái tháo đường, phì đại thận có liên quan, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ, tình trạng kháng insulin, tình trạng tăng glucoza-huyết, bệnh béo phì phân hủy mỡ, bệnh nhiễm, bệnh nhiễm *Helicobacter pylori*, bệnh nhiễm *Influenza virus*, sốt, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh viêm phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh hen, bệnh dị ứng, bệnh viêm phế quản, tràn khí, xơ hóa phổi, bệnh phát triển di truyền, hội chứng Noonan, hội chứng Crouzon, tật đầu hình tháp dính ngón tay typ I, hội chứng Pfeiffer, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng Costello, hội chứng mặt-da-xương, hội chứng leopard, hội chứng tim mạch-mặt-da, các bất thường về hội chứng mào thần kinh gây ra bệnh tim mạch, bệnh về xương, ruột, da, tóc hoặc nội tiết, rối loạn cấu trúc xương hoặc khoáng hóa, bệnh loãng xương, nguy cơ gãy xương gia tăng, tình trạng tăng canxi-huyết, bệnh di căn xương, bệnh Grave, Bệnh Hirschsprung, bệnh phù bạch huyết, tình trạng thiếu hụt tế bào T chọn lọc, bệnh vô gamaglobulin-huyết liên quan tới giới tính, bệnh vồng

mạc dải tháo đường, bệnh rụng lông tóc, loạn chức năng cương, và bệnh xơ cứng củ.

Theo một số phương án, bệnh là bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u nang có long, u tế bào hình sao, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến mật, carxinom tiểu quản mật, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vỏ tuyến thượng thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u mô đệm dạ dày-ruột, bệnh ung thư tử-cervix, tạo mạch khối u, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy đơn nhân mãn, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp ở trẻ em, bệnh bạch cầu tế bào huyết tương, và đa u tủy. Trong một số trường hợp, bệnh này là bệnh qua trung gian B-Raf V600, như V600A, V600E, V600G, V600K, V600M hoặc V600R đột biến. Theo một phương án, bệnh này là bệnh qua trung gian V600E đột biến. Theo một phương án, bệnh là bệnh ung thư, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm u hắc sắc tố, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u nang có long, u tế bào hình sao, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư túi mật, u mô đệm dạ dày-ruột, bệnh ung thư tuyến mật, và carxinom tiểu quản mật. Theo một phương án, bệnh ung thư là u hắc sắc tố, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp hoặc bệnh ung thư phổi.

Theo một số phương án, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất qua trung gian B-Raf protein kinaza bất kỳ, bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian kinaza đột biến B-Raf bất kỳ ở đối tượng động vật cần điều trị, trong đó phương pháp này liên quan đến việc cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, phương pháp liên quan đến việc cho đối tượng sử dụng

một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng qua trung gian any protein kinaza B-Raf V600 đột biến, như protein kinaza V600A, V600E, V600G, V600K, V600M hoặc V600R đột biến ở đối tượng động vật cần điều trị, trong đó phương pháp liên quan đến việc cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, phương pháp liên quan đến việc cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây là chất ức chế Raf kinaza và có IC_{50} nhỏ hơn 500nM, nhỏ hơn 100nM, nhỏ hơn 50nM, nhỏ hơn 20nM, nhỏ hơn 10nM, nhỏ hơn 5nM, hoặc nhỏ hơn 1nM như được xác định trong thử nghiệm hoạt tính Raf kinaza nói chung đã được chấp thuận. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây có IC_{50} nhỏ hơn 500nM, nhỏ hơn 100nM, nhỏ hơn 50nM, nhỏ hơn 20nM, nhỏ hơn 10nM, nhỏ hơn 5nM, hoặc nhỏ hơn 1nM đối với thể đột biến B-Raf, c-Raf-1, hoặc B-Raf V600E. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả ở đây ức chế chọn lọc một hoặc nhiều Raf kinaza so với một hoặc nhiều Raf kinaza khác.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế protein kinaza đột biến B-Raf V600, như protein kinaza đột biến V600A, V600E, V600G, V600K, V600M hoặc V600R. Phương pháp này bao gồm việc cho hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I và từ Ia tới In, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I và từ Ia tới In và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng tiếp xúc với tế bào hoặc thể protein kinaza đột biến B-Raf V600 hoặc in vitro hoặc in vivo.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I và từ Ia tới In, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I và từ Ia tới In hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I và từ Ia tới In, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I và từ Ia tới In và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế sự chết tế bào tiền định do UV gây ra. Phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I và từ Ia tới In, hoặc hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I và từ Ia tới In và hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng trước khi cho tế bào tiếp xúc với UV hoặc chiếu xạ.

Chất điều biến protein kinaza có thể được sử dụng phối hợp với hợp chất có hoạt tính được lý khác, hoặc với hai hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính được lý khác, cụ thể là trong quá trình điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án, dược phẩm này chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ I tới In, một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều hợp chất có tác dụng điều trị đối với cùng một chỉ định bệnh, trong đó các hợp chất này có tác dụng hiệp động lên chỉ định bệnh. Theo một phương án, dược phẩm này chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức từ I tới In, một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ

như được mô tả ở đây hữu hiệu trong điều trị bệnh ung thư và một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu trong điều trị cùng bệnh ung thư đó, ngoài ra trong đó các hợp chất này có tác dụng hiệp đồng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) và từ Ia đến In, hoặc hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất được chọn từ chất alkyl hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adozelesin, altretamin, bendamustin, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquone, carmofur, carmustin, chlorambucil, xisplatin, xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, etoglurit, fotemustin, hepsulfam, ifosfamid, improsulfan, irofulven, lomustin, mannosulfan, mecloetamin, melphalan, mitobronitol, nedaplatin, nimustin, oxaliplatin, piposulfan, prednimustin, procarbazin, ranimustin, satraplatin, semustin, streptozoxin, temozolomit, thiotepa, treosulfan, triaziquon, trietylenmelamin, triplatin tetranitrat, trofosphamit, và uramustin; chất kháng sinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aclarubixin, amrubixin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitruxin, epirubixin, idarubixin, menogaril, mitomycin, neocarzinostatin, pentostatin, pirarubixin, plicamycin, valrubixin, và zorubixin; chất chống chuyển hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aminopterin, azaxitidin, azathioprin, capexitabin, cladribin, clofarabin, xytarabin, dexitabin, floxuridin, fludarabin, 5-flouraxil, gemxitabin, hydroxyurea, mercaptopurin, methotrexat, nelarabin, pemetrexed, azathioprin, raltitrexed, tegafur-uraxil, thioguanin, trimethoprim, trimetrexat, và vidarabin; chất điều trị miễn dịch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alemtuzumab, bevaxizumab, xetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, và tremelimumab; hormon hoặc chất đối kháng hormon, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anastrozol, androgen, buserelin, diethylstilbestrol,

exemestan, flutamit, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolit, magestrol, raloxifen, tamoxifen, và toremifen; taxan, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, DJ-927, doxetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, và tesetaxel; retinoit, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alitretinoin, bexaroten, fenretinit, isotretinoin, và tretinoin; alkaloit, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, demecolxin, homoharringtonin, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, và vinorelbin; chất chống tạo mạch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomit, và thalidomit; chất ức chế topoisomeraza, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amsacrin, belotecan, edotecarin, etoposit, etoposit phosphat, exatecan, irinotecan (chất chuyển hóa hoạt tính SN-38 (7-etyl-10-hydroxy-camptothecin)), lucanthone, mitoxantron, pixantron, rubitecan, teniposit, topotecan, và 9-aminocamptothecin; chất ức chế kinaza, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylat, lapatinib, motesanib diphosphat (AMG 706), nilotinib (AMN107), selixiclib, sorafenib, sunitinib malat, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporin), và vatalanib; chất ức chế tải nạp tín hiệu hướng đích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bortezomib, geldanamycin, và rapamycin; chất điều biến đáp ứng sinh học, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, imiquimod, interferon- α , và interleukin-2; và các chất hóa trị liệu khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 3-AP (3-amino-2-carboxyaldehyd thiosemicarbazone), altrasentan, aminoglutethimide, anagrelide, asparaginase, bryostatine-1, xilengitin, elesclomol, eribulin mesylat (E7389), ixabepilone, lonidamine, masoprocol, mitoguanazone oblimersen, sulindac, testolactone, tiazofurin, chất ức chế mTOR (ví dụ temsirolimus, everolimus, deforolimus), chất ức chế PI3K (ví dụ BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), chất ức chế Cdk4 (ví dụ PD-332991), chất ức chế Akt, chất ức chế Hsp90 (ví dụ tanespimycin) và chất ức chế farnesyltransferase (ví dụ tipifarnib); chất ức chế MEK (ví dụ, AS703026, AZD6244 (selumetinib), AZD8330, BIX02188, CI1040

(PD184352), D-87503, GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, PDEA119 (BAY 869766), TAK-733). Tốt hơn, nếu phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến việc cho bệnh nhân sử dụng được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với chất hóa trị liệu được chọn từ capexitabin, 5-flouracil, carboplatin, dacarbazin, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolomit, vinblastin, bevaxizumab, xetuximab, interferon- α , interleukin-2, hoặc erlotinib. Theo một số phương án, chất điều biến protein kinaza, cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến In, hoặc hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, như được mô tả trên đây, có thể được sử dụng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ phối hợp với một hoặc nhiều chất như được mô tả trên đây.

Theo một phương án, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian B-Raf kinaza, kể cả các thể đột biến của chúng, bằng cách cho đối tượng sử dụng được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị thích hợp khác để điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian kinaza đột biến B-Raf V600, như kinaza đột biến V600A, V600E, V600G, V600K, V600M hoặc V600R, bằng cách cho đối tượng sử dụng được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị thích hợp khác để điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế còn đề cập tới ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư qua trung gian kinaza đột biến B-Raf, như thể đột biến V600A, V600E, V600G, V600M hoặc V600R bằng cách cho đối tượng sử dụng được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư qua trung gian kinaza đột biến B-Raf, như thể đột biến V600A,

V600E, V600G, V600K , V600M hoặc V600R bằng cách cho đối tượng sử dụng được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp chống ung thư thích hợp, như một hoặc nhiều được chất dùng trong hóa liệu pháp. Theo một trường hợp, kinaza đột biến B-Raf là V600A. Theo trường hợp khác, kinaza đột biến B-Raf là V600E. Theo trường hợp khác nữa, kinaza đột biến B-Raf là V600G. Theo trường hợp khác, kinaza đột biến B-Raf là V600K. Theo trường hợp khác, kinaza đột biến B-Raf là V600M. Theo trường hợp khác, kinaza đột biến B-Raf là V600R.

Theo một phương án, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bằng cách cho đối tượng sử dụng được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị hoặc quy trình y tế khác hữu hiệu trong điều trị bệnh ung thư. Liệu pháp điều trị hoặc quy trình y tế khác bao gồm liệu pháp chống ung thư thích hợp (ví dụ liệu pháp sử dụng được chất, liệu pháp vaksin, liệu pháp gen, liệu pháp quang động) hoặc quy trình y tế thích hợp (ví dụ phẫu thuật, xạ trị, chữa bệnh bằng cách tăng nhiệt độ cơ thể, cấy ghép tủy xương hoặc tế bào mầm). Theo một phương án, một hoặc nhiều liệu pháp điều trị hoặc quy trình y tế khác được chọn từ điều trị bằng chất hóa liệu pháp (ví dụ được chất hóa liệu pháp), xạ trị (ví dụ tia x, tia γ , hoặc chùm điện tử, proton, neutron, hoặc hạt α), chữa bệnh bằng cách tăng nhiệt độ cơ thể (ví dụ cắt bỏ bằng vi sóng, siêu âm, tần số vô tuyến), liệu pháp vaksin (ví dụ vaksin carcinom tế bào gan gen AFP, vaksin vecto adenovirut AFP, AG-858, vaksin ung thư vú tiết GM-CSF khác nguồn, vaksin peptit tế bào đuôi gai), liệu pháp gen (ví dụ vecto Ad5CMV-p53, adenovecto MDA7 mã hóa, yếu tố alpha hoại tử khối u adenovirut 5), liệu pháp quang động (ví dụ axit aminolevulinic, motexafin lutetium), phẫu thuật, hoặc cấy ghép tủy xương và tế bào mầm.

Bộ kit

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất bộ kit chứa hợp chất hoặc dược phẩm chứa nó như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm được bao gói, ví dụ, trong lọ nhỏ, chai, bình, mà có thể được bao gói tiếp, ví dụ, trong hộp, bao, hoặc túi; hợp chất hoặc dược phẩm được chấp thuận bởi Tổ chức quản lý thực phẩm và thuốc Mỹ (U.S. Food và Drug Administration) hoặc cơ quan điều hành tương tự để sử dụng cho động vật có vú, ví dụ, người; hợp chất hoặc dược phẩm được chấp thuận để sử dụng cho động vật có vú, ví dụ, người, để điều trị bệnh hoặc tình trạng qua trung gian protein kinaza; bộ kit theo sáng chế chứa bản hướng dẫn sử dụng và/hoặc chỉ dẫn khác trong đó hợp chất hoặc dược phẩm thích hợp hoặc được chấp thuận để sử dụng cho động vật có vú, ví dụ, người, để điều trị bệnh hoặc tình trạng qua trung gian protein kinaza Raf; và hợp chất hoặc dược phẩm được đóng gói ở dạng phân liều đơn vị hoặc phân liều đơn, ví dụ, viên tròn, viên nang liều đơn, hoặc các dạng tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra chỉ để minh họa mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

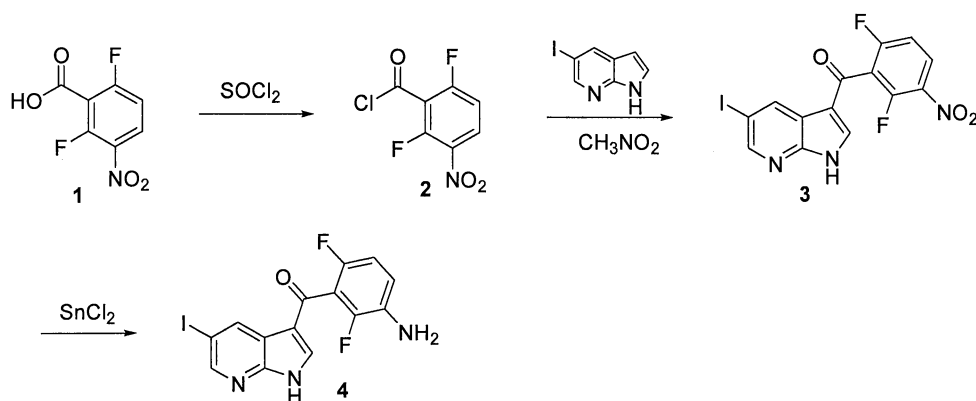
Hợp chất trong phạm vi của sáng chế có thể được tổng hợp như được mô tả dưới đây, bằng cách sử dụng nhiều phản ứng mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng nhận thấy rằng các phương pháp khác có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất đích theo sáng chế, và rằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này là không thấu đáo hết mọi khía cạnh nhưng đã cung cấp các cách áp dụng được và thực tế để tạo ra hợp chất đang quan tâm. Trong một số ví dụ, kết quả phổ khối đối với một hợp chất có thể có nhiều hơn một giá trị do sự phân bố chất đồng vị của nguyên tử trong phân tử, như hợp chất có nhóm thế brom hoặc clo.

Một số phân tử được yêu cầu bảo hộ trong đơn này có thể tồn tại ở nhiều dạng đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang khác nhau và tất cả các biến thể này của các hợp chất được yêu cầu bảo hộ.

Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng sẽ nhận thấy rằng trong quá trình xử lý chuẩn trong hóa học hữu cơ, axit và bazơ thường được sử dụng. Muối của hợp chất gốc đôi khi được tạo ra, nếu chúng có tính axit hoặc bazơ nội tại cần thiết, trong các phương pháp thực nghiệm được mô tả trong đơn này.

Ví dụ 1: Điều chế (3-amino-2,6-diflophenyl)(5-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (4)

Sơ đồ 1



Điều chế 2,6-diflo-3-nitrobenzoyl clorua (2): axit 2,6-diflo-3-nitrobenzoic (50g, 246mmol) được bổ sung thionyl clorua (185ml, 2536mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C qua đêm và để nguội tới nhiệt độ trong phòng. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và sau đó tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen vài lần để tạo ra dầu, dầu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

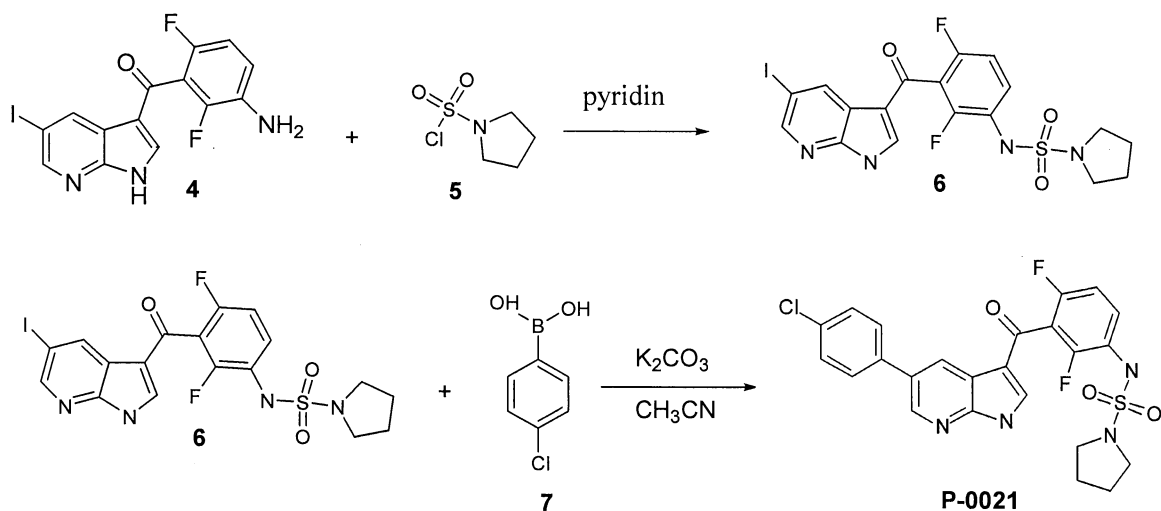
Điều chế (2,6-diflo-3-nitrophenyl)(5-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (3): 5-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (32,8g, 134mmol) và nhôm clorua (108g, 806mmol) trong nitrometan (340ml) được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, 2,6-diflo-3-nitrobenzoyl clorua (44,7g, 202mmol) trong

nitrometan (340ml) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 5 ngày. Sau khi làm lạnh đến 0°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol (250ml) tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp này được làm loãng bằng nước (500ml) và sau đó lọc. Sản phẩm thô được nghiền bằng etyl axetat và lọc rửa bằng một lượng etyl axetat nữa để tạo ra (2,6-diflo-3-nitrophenyl)(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (42g, 98mmol, hiệu suất 72,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế (3-amino-2,6-diflophenyl)(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (4): (2,6-diflo-3-nitrophenyl)(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (44,6g, 104mmol) trong etyl axetat (1732ml) và THF (1732ml) được xử lý nhỏ giọt bằng thiếc (II) clorua dihydrat (82g, 364mmol) trong lúc gia nhiệt ở 60°C và giữ ở nhiệt độ này qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa một nửa trong nước và lọc qua xelit rửa bánh lọc bằng etyl axetat. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được nghiền bằng DCM và lọc để tạo ra (3-amino-2,6-diflophenyl)(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (34g, 85mmol, hiệu suất 2%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Ví dụ 2: N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflophenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0021)

Sơ đồ 2



Điều chế N-[2,4-diflo-3-(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (6): (3-amino-2,6-diflo-phenyl)-(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (**4**, 2,9g, 7,27mmol) trong pyridin (11,2ml) được bổ sung pyrolidin-1-sulfonyl clorua (**5**, 1,68ml, 14,53mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp tạo ra được rót vào dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được thu gom và rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh sử dụng cột 80g (rửa giải bằng etyl axetat và DCM). Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn (**6**, 2,06g, hiệu suất 53,3%). MS(ESI) [M+H]⁺ = 532,8. Phổ ¹H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0021): trong bình phản ứng dùng cho lò vi sóng, N-[2,4-diflo-3-(5-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (**6**, 0,27g, 0,51mmol) và axit (4-clophenyl)boronic (**7**, 0,1g, 0,61mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (27mg) được trộn trong dung dịch kali cacbonat 1M trong nước và axetonitril (1,31ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 130°C trong điều kiện vi sóng trong 15 phút. Hỗn hợp tạo ra tách thành

lớp hữu cơ và lớp nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và gộp với lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký sử dụng cột 40g (rửa giải bằng etyl axetat và diclometan). Thu được sản phẩm sau khi tinh chế dưới dạng chất rắn (P-0021, 0,071g, hiệu suất 27%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 517,0$ và $519,0$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo phương pháp được thể hiện trong các Ví dụ 1, 2 và 4-9 và Sơ đồ 1, 2 và 4-9.

Bảng 2

- 5-clo-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, (P-0012),
- 5-(4-clophenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0013),
- 3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0014),
- N-[2,4-diflo-3-(5-flo-4-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0015),
- 5-clo-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0018),
- 5-(4-clophenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0019),
- 3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0020),
- N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0021),

- N-[3-[5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0022),
- N-[2-flo-3-(5-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0023)
- N-[2,4-diflo-3-(5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0024),
- 3-[3-[[xyclopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0025),
- [2-flo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (P-0026),
- 5-(4-xyanophenyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0027),
- 3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0028),
- 3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0029),
- 5-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0030),
- 5-(4-xyanophenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0031),
- 3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0032),
- 3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0033),

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0034),

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0035),

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0036),

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0037),

5-brom-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0038),

3-[2-flo-3-[[metyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0040)

3-benzyloxy-N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0041)

1-xyclopropyl-N-[2-flo-3-[5-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]metansulfonamit (P-0042)

N-[2-flo-3-[5-(3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0043)

N-[3-[5-(2,4-dimetoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0044)

N-[2-flo-3-[5-(6-metyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0045)

N-[3-[5-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0046)

N-[2-flo-3-[5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0047)

N-[3-[5-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0048)

N-[3-[5-(4-cyano-3-methoxy-phenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0049)

N-[3-[5-[4-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamid (P-0050)

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0051)

5-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0052)

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0053)

5-(4-cyano-3-methoxy-phenyl)-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0054)

5-[4-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0055)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0056)

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0057)

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0058)

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0059)

5-(4-xyano-3-metoxy-phenyl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0060)

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0061)

N-[2-flo-3-[5-(4-flophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0062)

N-[2-flo-3-(5-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0063)

5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0064)

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]-2-metoxy-etansulfonamit (P-0065)

metyl 3-[[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]sulfamoyl]propanoat (P-0066)

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0067)

[3-(ethylsulfamoylamino)-2-flu-phenyl]-[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl]methanone (P-0068)

[3-(ethylsulfamoylamino)-2-flu-phenyl]-(5-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)methanone (P-0069)

3-[2-flu-3-[[isobutyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0070)

[2-flu-3-(isopropylsulfamoylamino)phenyl]-(5-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)methanone (P-0071)

3-[2-flu-3-[[isobutyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0072)

3-[2-flu-3-[[2-methoxyethyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0073)

N-[2-flu-3-[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]-2-methyl-pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0074)

3-[2-flu-3-[[isopropyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0075)

5-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-flu-benzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0076)

5-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-flu-benzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0077)

5-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2,6-difluoro-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (P-0078)

5-[4-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[2,6-difluoro-3-
[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0079)

5-[4-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[2-fluoro-3-[[2-
methoxyethyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0080)

5-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[2-fluoro-3-[[2-
methoxyethyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0081)

5-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[2-fluoro-3-
[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0082)

3-[3-[[cyclopropylmethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluoro-benzoyl]-5-(2-
methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0083)

3-[3-[[cyclopropylmethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluoro-benzoyl]-5-(2-
cyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0084)

5-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-fluoro-3-[[2-
methoxyethyl(methyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0085)

5-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-fluoro-3-
[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0086)

5-(6-cyclopropyl-3-pyridyl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluoro-benzoyl]-
1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (P-0087)

3,3-difluoro-N-[2-fluoro-3-[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-
carbonyl]phenyl]azetidin-1-sulfonamide (P-0088)

4-[[[(1S)-1-cyclopropylethyl]amino]-5-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluoro-
benzoyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (P-0089)

N-[3-[5-(4-xyanophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0090)

N-[3-[5-(2-xyanopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0091)

N-[2-flo-3-[5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0092)

N-[3-[5-(5-xyano-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0093)

N-[3-[5-(6-xyano-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0094)

N-[2-flo-3-[5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0095)

5-(2-xyanopyrimidin-5-yl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0096)

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0097)

5-(5-xyano-3-pyridyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0098)

5-(6-xyano-3-pyridyl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0099)

5-(2-xyanopyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0100)

5-(5-cyano-3-pyridyl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0101)

5-(6-cyano-3-pyridyl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0102)

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0103)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0104)

N-[2-fluoro-3-[5-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0105)

5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0106)

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0107)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-fluorobenzoyl]-5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0108)

N-[2-fluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0109)

3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-fluorobenzoyl]-5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0110)

3-[2-fluoro-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-methylpyrimidin-5-

yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0111)

3-[3-[[xyclopropylmethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0112)

5-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0113)

5-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-3-[2-flo-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0114)

3-[3-[[xyclopropylmethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(6-xyclopropyl-3-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0115)

3-[2,6-diflo-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0116)

[2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]-(5-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0117)

[2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]-(5-methyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (P-0223)

N-[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0224)

N-[2-flo-3-[5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0225)

N-[3-[5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0226)

N-[3-[5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-00227)

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0228)

N-[2-flo-3-[5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0229)

N-[3-[5-[6-(dimetylamino)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0230)

N-[2-flo-3-[5-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0231)

N-[3-[5-[2-(xyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0232)

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-flo-3-[[isopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0233)

N-[2-flo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0235)

N-[2-flo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0236)

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0237)

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0238)

5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0239)

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-

benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0240)

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0241)

[2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (P-0242)

axit 1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropanecarboxylic (P-0243)

3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(5-etoxypyrazin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0244)

5-[4-(1-xyano-1-metyl-etyl)phenyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0245)

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3,3-dimetyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0246)

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-metyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0247);

N-[3-[5-[4-(1-xyanoxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0248)

3-[3-[[xyclopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0249)

[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[2-flo-3-(propylsulfamoylamino)phenyl]metanon (P-0251)

3-[3-[[xyclopropyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0252)

1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxamit (P-0253)

metyl 1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxylat (P-0254)

5-[4-(1-xyano-1-metyl-etyl)phenyl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0255)

5-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0256)

etyl 1-[[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]sulfamoyl]pyrolidin-2-carboxylat (P-0257)

4-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]morpholin (P-0258)

4-[3-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]morpholin (P-0259)

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0260)

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-piperazin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0261)

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0262)

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0263)

tert-butyl 4-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (P-0264)

N-[2,4-diflo-3-[5-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)thiazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0265)

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0266)

N-[1-[[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]sulfamoyl]pyrolidin-3-yl]-N-metyl-axetamit (P-0267)

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0268)

N-[3-[5-[2-(azetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0269)

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxithiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0270)

(3R)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-metyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0271)

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-(metylamino)pyrolidin-1-sulfonamit (P-0272)

N-[2,4-diflo-3-[5-(4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0273)

N-[3-(5-cyclopropyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2-fluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0274)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-[2-(4-hydroxy-1-piperidyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0275)

5-[3-(1-cyanocyclopropyl)phenyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0276)

5-[2-(azetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0277)

N-[3-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0279)

N-[3-[5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0280)

N-[2-fluoro-3-[5-(4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0281)

N-[2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholinopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0282)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-(2-fluoro-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0283)

N-[2,4-difluoro-3-[5-(2-morpholino-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0284)

N-[2,4-difluoro-3-[5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0285)

N-[3-[5-[2-(xyclobutoxy)-4-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0286)

N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxy-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0287)

N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3,3-diflo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0288)

(3S)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0289)

metyl 2-[[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]sulfamoyl]propanoat (P-0291)

5-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0292)

3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-pyrolidin-1-ylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0293)

N-[2,4-diflo-3-[5-[6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0294)

N-[3-[5-(2-xyclopropyl-4-pyridyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0295)

5-xyclobutyl-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0297)

5-xyclopropyl-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0298)

N-[3-[5-(6-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0299)

5-(4-cyanophenyl)-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0300)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0301)

5-[3-(dimethylamino)phenyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0302)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0303)

2-[4-[3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (P-0304)

2-[4-[3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]-5-(methylamino)-1,3,4-thiadiazole (P-0305)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0306)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0307)

5-[4-(diethylamino)phenyl]-3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0308)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-(2-oxoindolin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridine (P-0309)

3-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-thienyl]-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (P-0310)

2-amino-6-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]quinazolin (P-0311)

N-xyclopropyl-5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]pyridin-2-carboxamit (P-0312)

2-(dimetylamino)-6-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]quinazolin (P-0313)

3-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-[4-(1-hydroxyxyclopropyl)phenyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0314)

5-[3-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]thiazol (P-0315)

4-[3-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)thiazol (P-0316)

3-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0317)

N-[2,4-diflo-3-[5-(6-morpholinopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0318)

N-[2,4-diflo-3-[5-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0319)

(3S)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-metyl-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0320)

N-[2-flo-3-[5-(6-morpholinopyrimidin-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0321)

N-[2-flo-3-[5-[6-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0322)

N-[2-flo-3-[5-[6-(4-metyl)piperazin-1-yl)-2-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0324)

N-[2-flo-3-[5-(4-metoxypyrimidin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0325)

N-[2-flo-3-[5-(4-metylpyrimidin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0326)

(3R)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0327)

[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[2,6-diflo-3-(metylsulfamoylamino)phenyl]metanon (P-0334)

[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-[3-(etylsulfamoylamino)-2,6-diflo-phenyl]metanon (P-0335)

5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2,6-diflo-3-(sulfamoylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0336)

N-[3-[5-(4-clophenyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]butan-2-sulfonamit (P-0337)

(3R)-N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-pyrolidin-1-sulfonamit (P-0338)

N-[3-[5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]-3-fluoropyrrolidin-1-sulfonamide (P-0339)

5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-3-[2,6-difluoro-3-[[methyl(2,2,2-trifluoroethyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridine (P-0340)

N-[3-[5-(2-xylopropyl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]butan-2-sulfonamide (P-0342)

5-[3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-methoxythiazole (P-0343)

3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluorobenzoyl]-5-(1H-indazol-6-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridine (P-0344)

N-[2,4-difluoro-3-[5-(2-pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0345)

N-[3-(5-xylobutyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2-fluorophenyl]pyrrolidin-1-sulfonamide (P-0346)

N-[2-fluoro-3-[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]xyclopropylsulfonamide (P-0347)

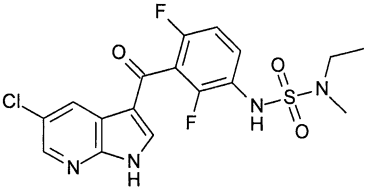
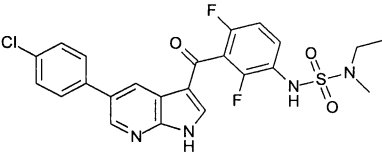
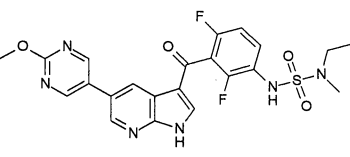
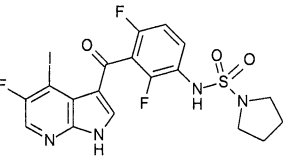
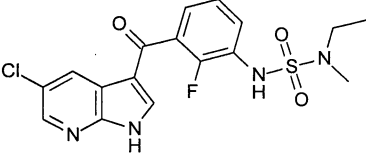
1-allyl-N-[3-(5-cyano-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluorophenyl]xyclopropylsulfonamide (P-0348)

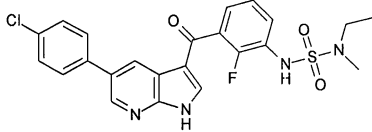
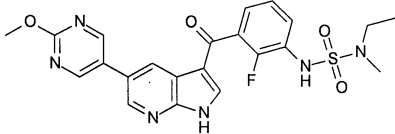
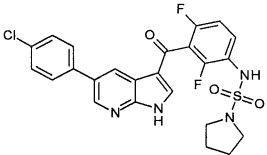
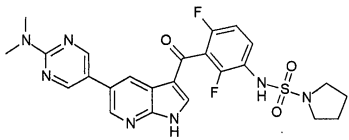
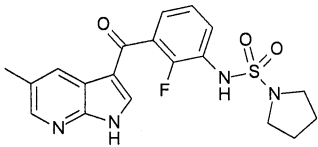
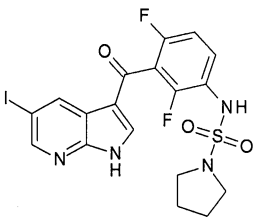
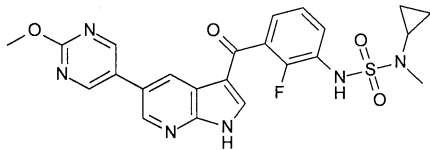
N-[2,4-difluoro-3-[5-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]xyclopropylsulfonamide (P-0349)

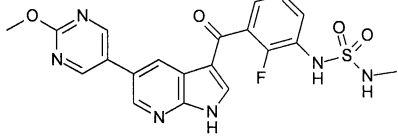
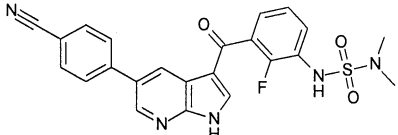
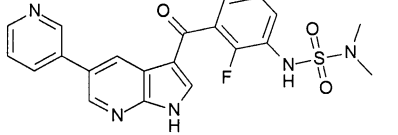
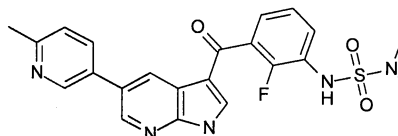
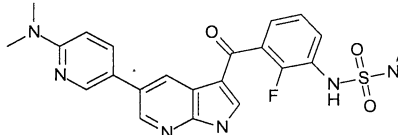
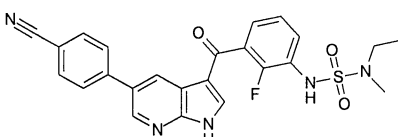
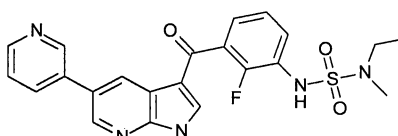
N-[2,4-difluoro-3-[5-(5-methoxy-3-pyridyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]phenyl]xyclopropylsulfonamide (P-0350)

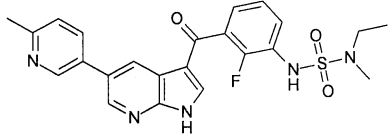
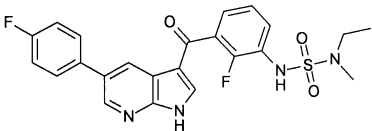
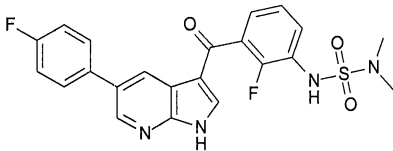
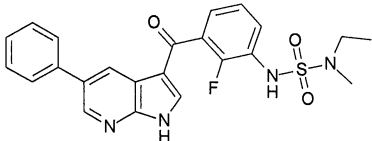
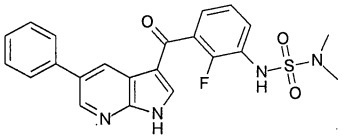
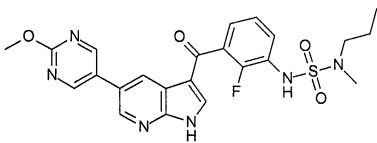
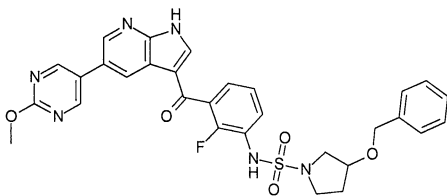
N-[3-(5-xyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]xyclopropansulfonamit (P-0351)

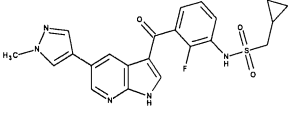
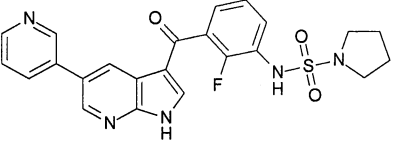
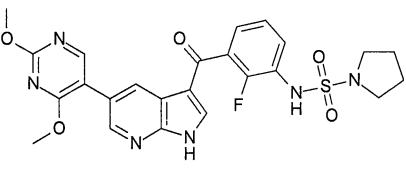
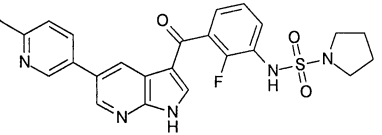
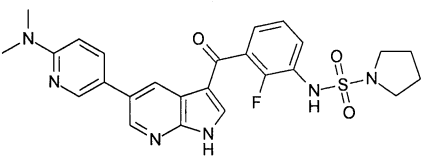
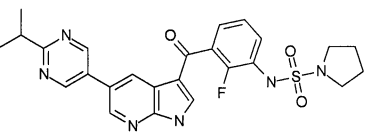
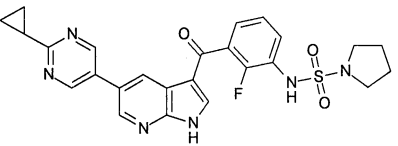
Bảng dưới đây thể hiện cấu trúc của một số hợp chất theo sáng chế và phổ thu được. Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

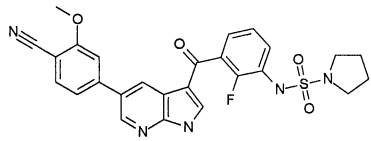
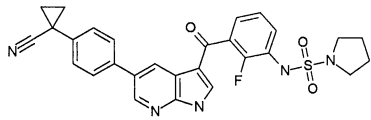
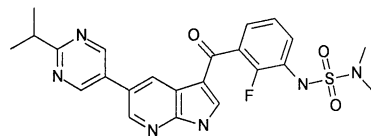
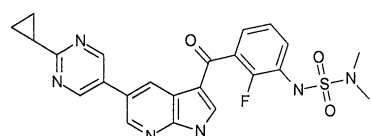
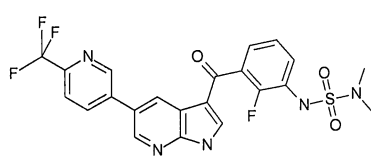
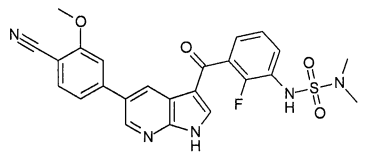
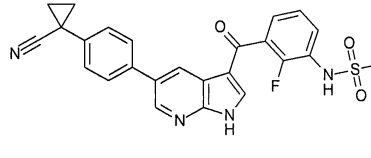
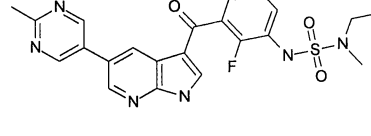
Số	Hợp chất	Phổ MS(ESI) [M+H] ⁺ thu được
P-0012		428,9
P-0013		504,9
P-0014		503,0
P-0015		551,1
P-0018		410,9

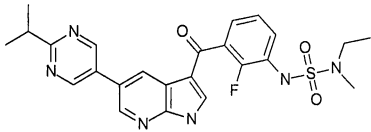
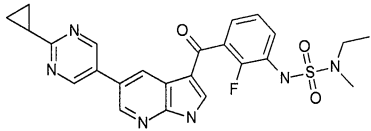
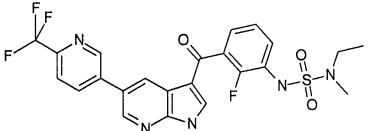
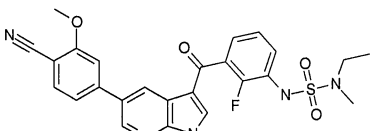
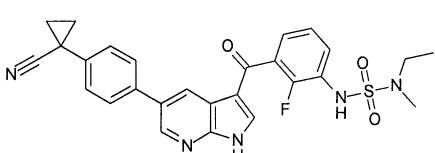
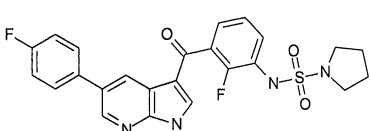
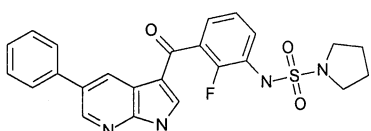
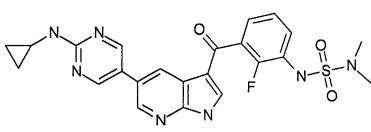
P-0019		489,0
P-0020		485,1
P-0021		517,0 và 519,0
P-0022		528,1
P-0023		402,9
P-0024		532,8
P-0025		497,0

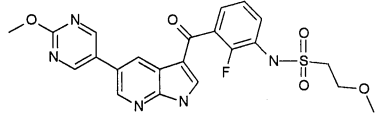
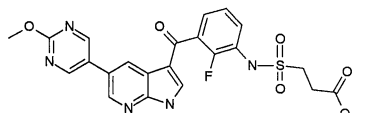
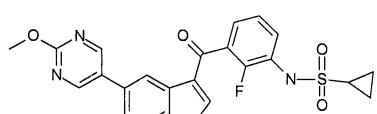
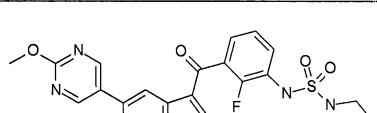
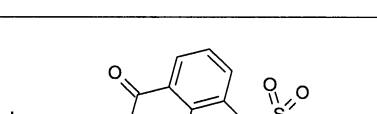
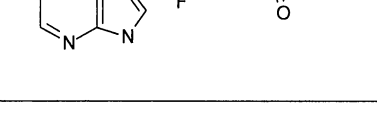
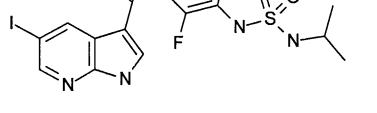
P-0026		457,0
P-0027		463,5
P-0028		439,5
P-0029		454,5
P-0030		483,5
P-0031		478,5
P-0032		454,5

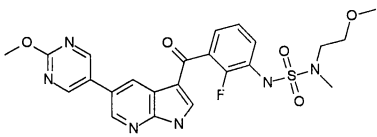
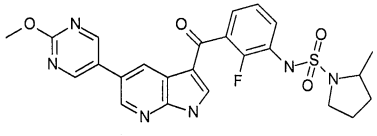
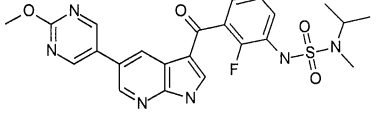
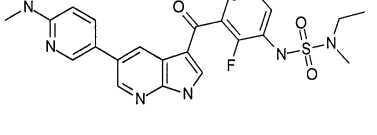
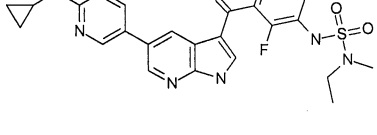
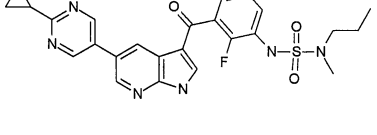
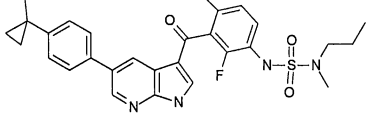
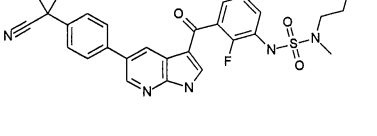
P-0033		468,2
P-0034		471,5
P-0035		457,5
P-0036		453,1
P-0037		439,2
P-0040		499,0
P-0041		603,6

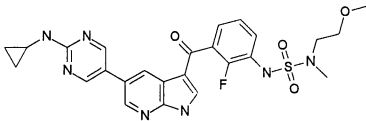
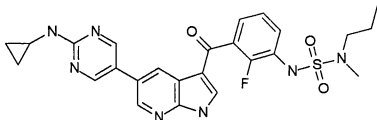
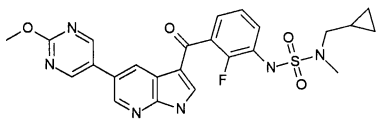
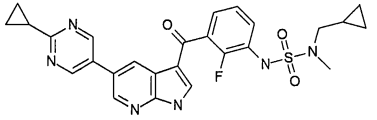
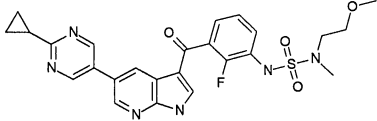
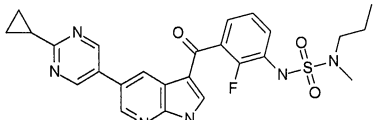
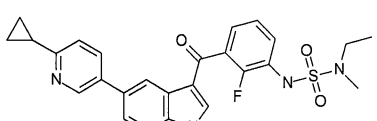
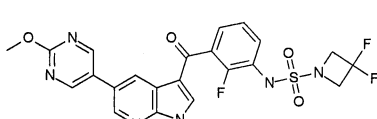
P-0042		454,0
P-0043		466,0
P-0044		427,5
P-0045		480,5
P-0046		509,6
P-0047		509,0
P-0048		507,0

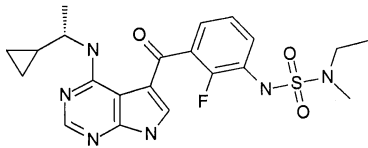
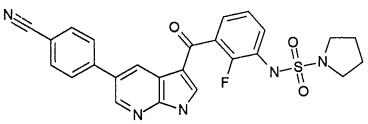
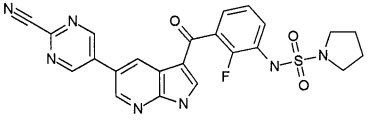
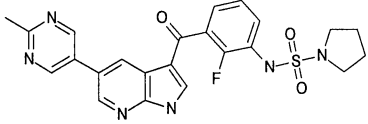
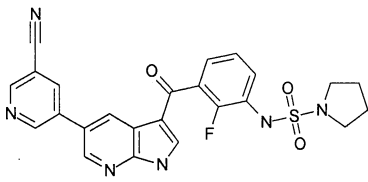
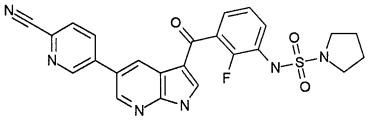
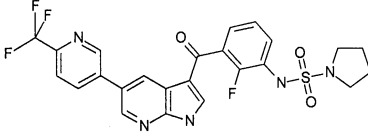
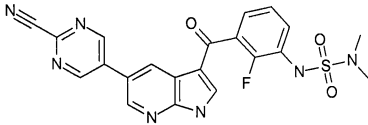
P-0049		520,0
P-0050		530,0
P-0051		483,1
P-0052		481,0
P-0053		508,0
P-0054		494,0
P-0055		504,1
P-0056		469,0

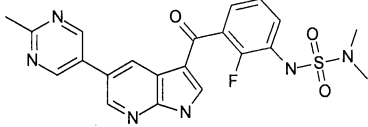
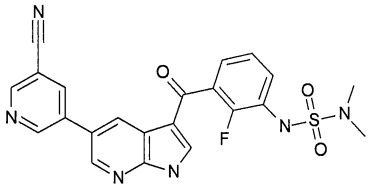
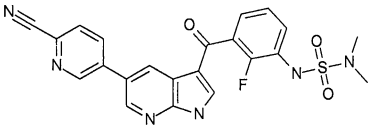
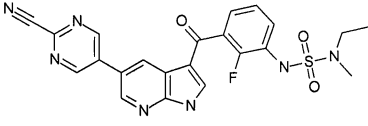
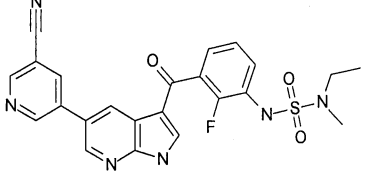
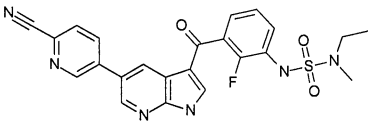
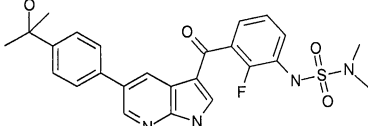
P-0057		497,0
P-0058		495,0
P-0059		522,0
P-0060		508,0
P-0061		518,1
P-0062		483,0
P-0063		465,0
P-0064		496,0

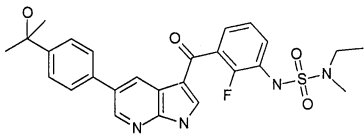
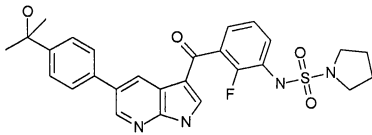
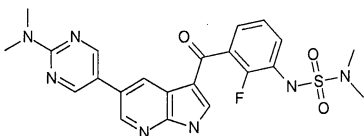
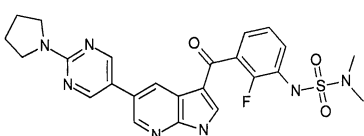
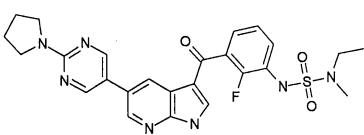
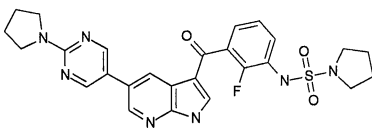
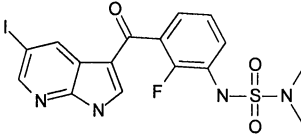
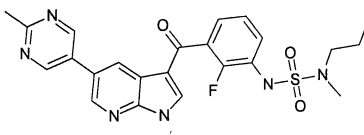
P-0065		486,0
P-0066		514,0
P-0067		468,0
P-0068		471,0
P-0069		489,0
P-0070		499,0
P-0071		503,1
P-0072		513,5

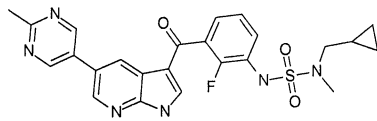
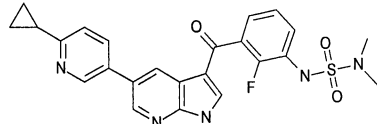
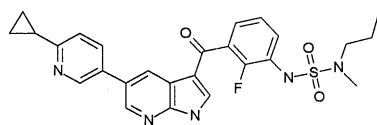
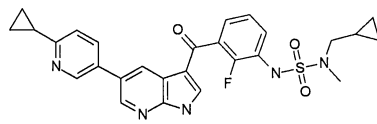
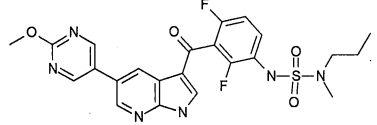
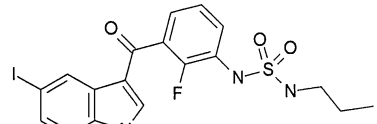
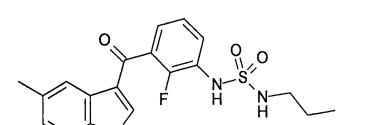
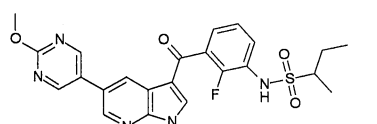
P-0073		515,1
P-0074		511,0
P-0075		499,0
P-0076		497,1
P-0077		510,5
P-0078		527,1
P-0079		550,0
P-0080		548,0

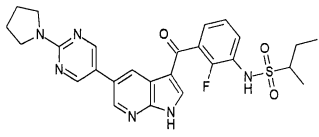
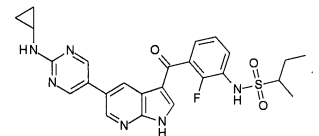
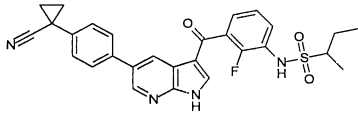
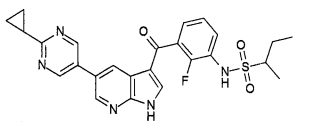
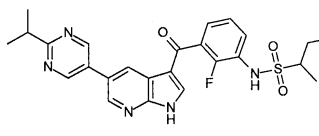
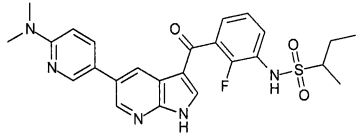
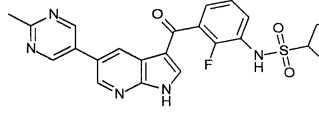
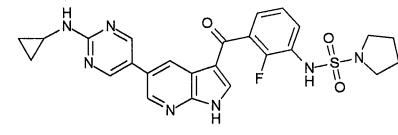
P-0081		540,1
P-0082		524,1
P-0083		511,1
P-0084		521,1
P-0085		525,1
P-0086		509,1
P-0087		494,2
P-0088		519,5

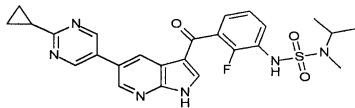
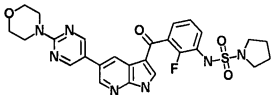
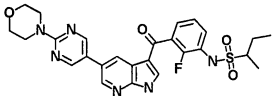
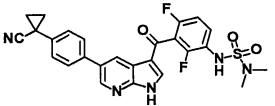
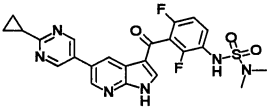
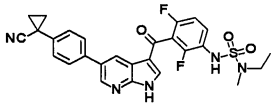
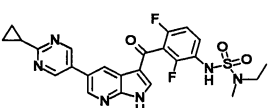
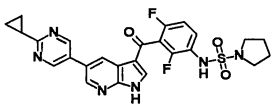
P-0089		461,1
P-0090		490,5
P-0091		492,5
P-0092		481,5
P-0093		491,5
P-0094		491,5
P-0095		534,5
P-0096		466,5

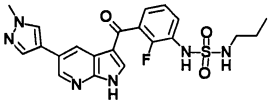
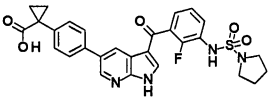
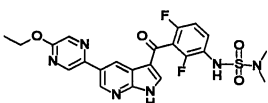
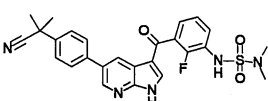
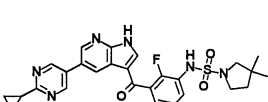
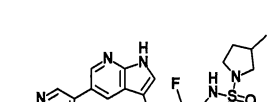
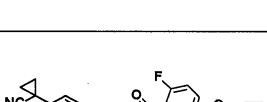
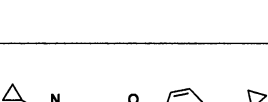
P-0097		455,5
P-0098		465,4
P-0099		465,5
P-0100		480,5
P-0101		479,5
P-0102		479,0
P-0103		497,5

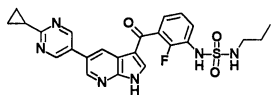
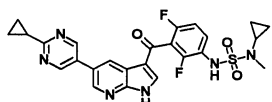
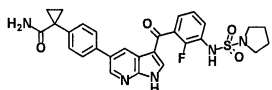
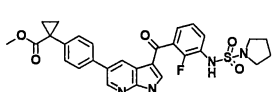
P-0104		511,6
P-0105		523,6
P-0106		484,5
P-0107		510,6
P-0108		524,6
P-0109		536,6
P-0110		489,3
P-0111		483,5

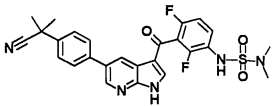
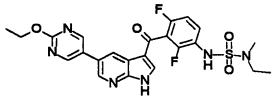
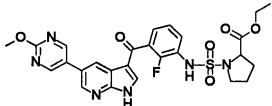
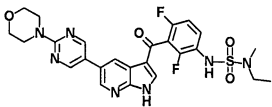
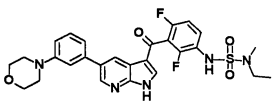
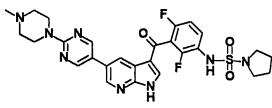
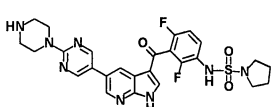
P-0112		495,5
P-0113		480,1
P-0114		508,6
P-0115		520,6
P-0116		517,5
P-0117		503,0
P-0223		391,4
P-0224		484,5

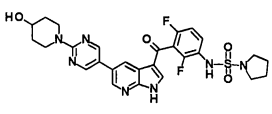
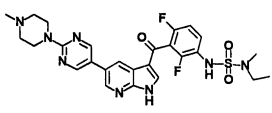
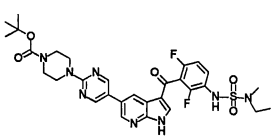
P-0225		523,6
P-0226		509,6
P-0227		517,6
P-0228		494,6
P-0229		496,6
P-0230		496,6
P-0231		468,6
P-0232		522,6

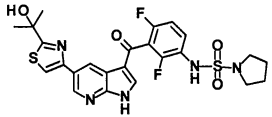
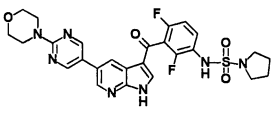
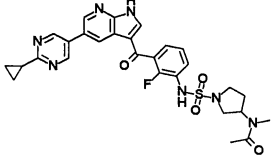
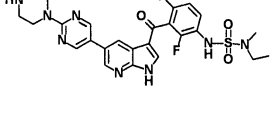
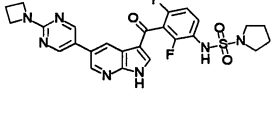
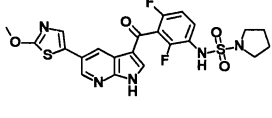
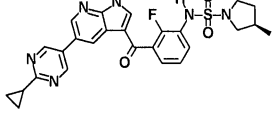
P-0233		509,6
P-0235		552,5
P-0236		539,4
P-0237		522,5
P-0238		499,5
P-0239		536,6
P-0240		513,5
P-0241		525,2

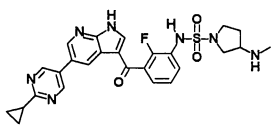
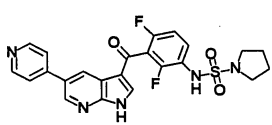
P-0242		457,5
P-0243		549,6
P-0244		503,5
P-0245		506,4
P-0246		535,6
P-0247		521,5
P-0248		548,5
P-0249		507,5

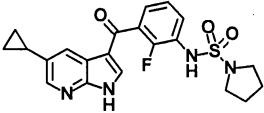
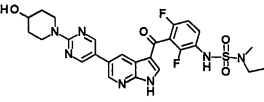
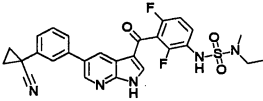
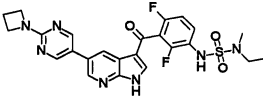
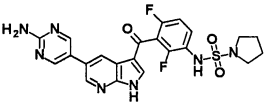
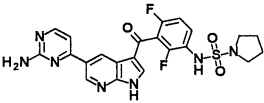
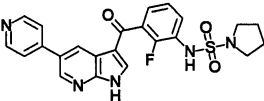
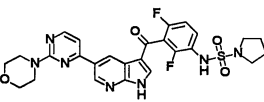
P-0251		495,5
P-0252		525,5
P-0253		548,6
P-0254		563,5

P-0255		524,5
P-0256		517,2
P-0257		569,6
P-0258		558,5
P-0259		556,6
P-0260		583,6
P-0261		569,4

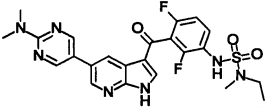
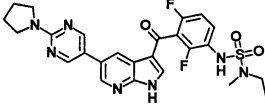
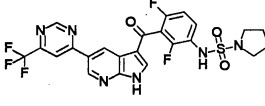
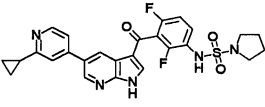
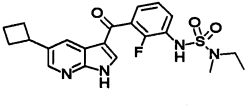
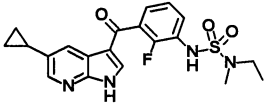
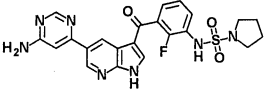
P-0262		584,5
P-0263		571,6
P-0264		657,7

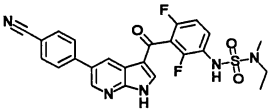
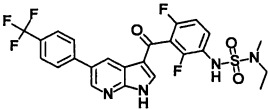
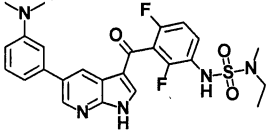
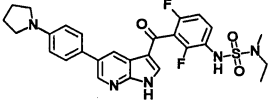
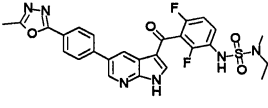
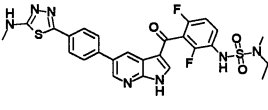
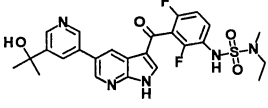
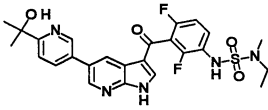
P-0265		548,6
P-0266		570,5
P-0267		578,6
P-0268		557,5
P-0269		540,5
P-0270		520,6
P-0271		521,5

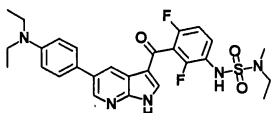
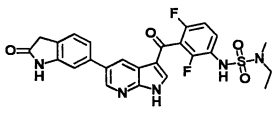
P-0272		536,6
P-0273		484,4

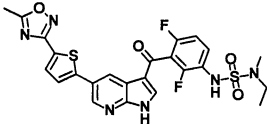
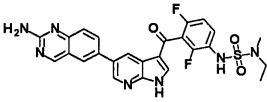
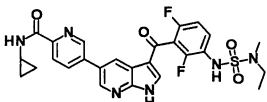
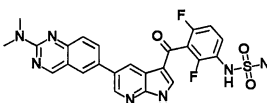
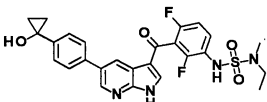
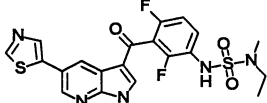
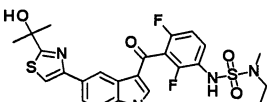
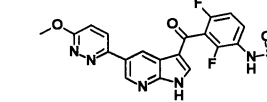
P-0274		429,4
P-0275		572,6
P-0276		536,5
P-0277		528,5
P-0279		500,3
P-0280		500,5
P-0281		466,5
P-0282		570,6

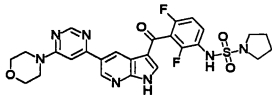
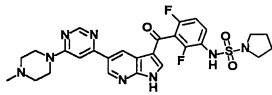
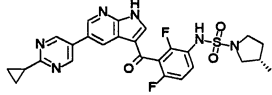
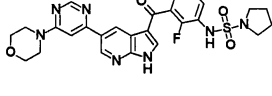
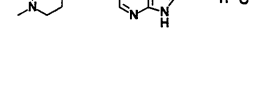
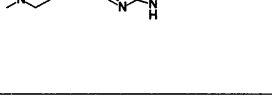
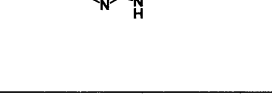
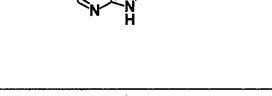
P-0283		490,4
P-0284		569,6
P-0285		582,5
P-0286		554,6
P-0287		514,5
P-0288		561,5
P-0289		543,4
P-0291		524,2

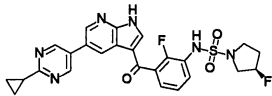
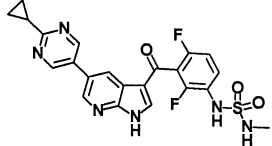
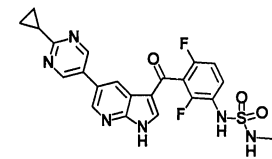
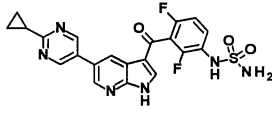
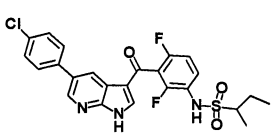
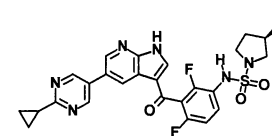
P-0292		516,2
P-0293		542,5
P-0294		553,5
P-0295		524,6
P-0297		431,5
P-0298		417,4
P-0299		482,5

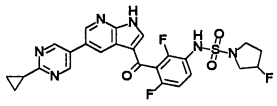
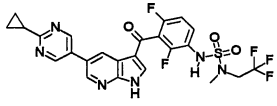
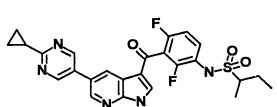
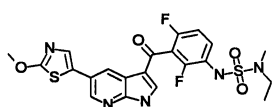
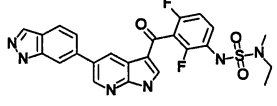
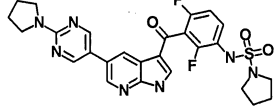
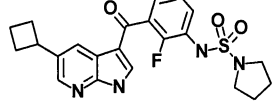
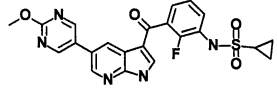
P-0300		496,5
P-0301		539,4
P-0302		514,6
P-0303		540,5
P-0304		553,6
P-0305		584,6
P-0306		530,5
P-0307		530,2

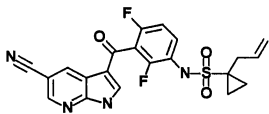
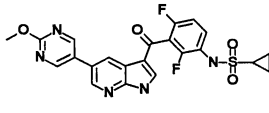
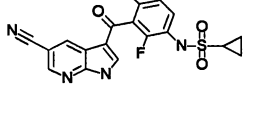
P-0308		542,5
P-0309		526,5

P-0310		559,5
P-0311		538,5
P-0312		555,4
P-0313		566,6
P-0314		527,5
P-0315		478,5
P-0316		536,0
P-0317		503,5

P-0318		570,5
P-0319		583,6
P-0320		539,4
P-0321		552,5
P-0322		565,5
P-0324		564,8
P-0325		497,5
P-0326		481,4

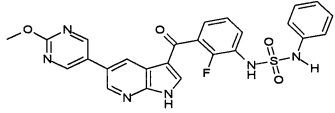
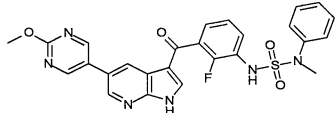
P-0327		525,5
P-0334		485,4
P-0335		499,5
P-0336		471,4
P-0337		504,0
P-0338		542,9

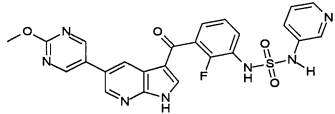
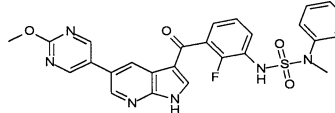
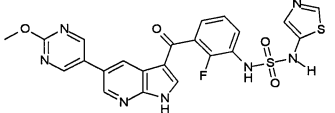
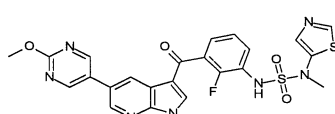
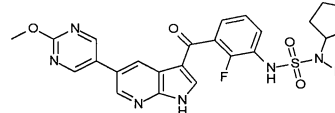
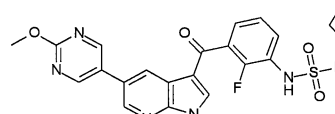
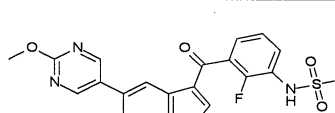
P-0339		543,5
P-0340		567,5
P-0342		512,5
P-0343		507,5401
P-0344		511,5
P-0345		554,6
P-0346		443,5
P-0347		468,4

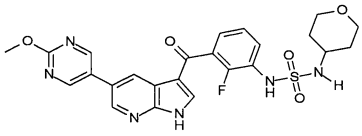
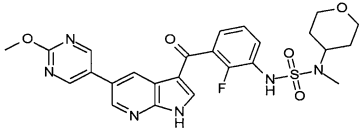
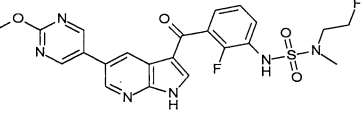
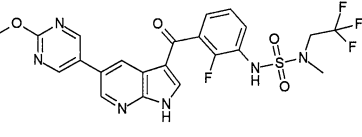
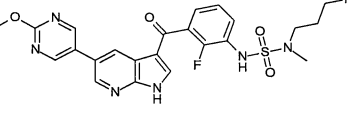
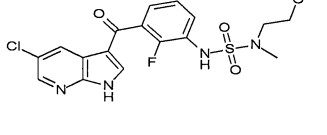
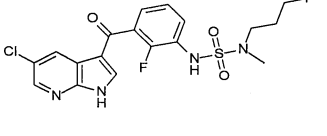
P-0348		443,4
P-0349		486,4
P-0350		485,5
P-0351		403,3

Các hợp chất dưới đây cũng được điều chế theo phương pháp được thể hiện trong các Ví dụ 1, 2 và 4-9 và Sơ đồ 1, 2 và 4-9. Số liệu từ phổ ^1H NMR và phổ khối phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Bảng 3

Hợp chất	Tên	Cấu trúc
P-0118	[2-fluoro-3-(phenylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0119	3-[2-fluoro-3-[[methyl(phenyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin	

P-0120	[2-flo-3-(3-pyridylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0121	3-[2-flo-3-[[metyl(3-pyridyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0122	[2-flo-3-(thiazol-5-ylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0123	5-[[2-flo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]sulfamoyl-metyl-amino]thiazol	
P-0124	[3-(xyclopentylsulfamoylamino)-2-flo-phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (511,1)	
P-0125	3-[3-[[xyclopentyl(metyl)sulfamoyl]-amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0126	[3-(xyclopropylsulfamoylamino)-2-flo-phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon (483,1)	

P-0127	[2-flo-3-(tetrahydropyran-4-ylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0128	3-[2-flo-3-[[metyl(tetrahydropyran-4-yl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0129	3-[2-flo-3-[[2-floetyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (503,1)	
P-0130	3-[2-flo-3-[[metyl(2,2,2-trifloetyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0131	3-[2-flo-3-[[3-flopropyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0132	5-clo-3-[2-flo-3-[[2-metoxyetyl-(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0133	5-clo-3-[2-flo-3-[[3-flopropyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	

P-0134	3-[2-flo-3-[[3-flopropyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0135	3-[2-flo-3-[[[1-(metoxymetyl)-xyclopropyl]-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-	
P-0136	5-clo-3-[2-flo-3-[[[1-(metoxymetyl)-xyclopropyl]-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0137	5-clo-3-[3-[[2-xyclopropyletyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0138	3-[3-[[2-xyclopropyletyl(metyl)-sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (537,2)	
P-0139	5-clo-3-[2-flo-3-[[[1-(hydroxymetyl)-xyclopropyl]metyl-metyl-sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (467,1)	
P-0140	metyl 1-[[[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]sulfamoyl-metyl-amino]-metyl]xyclopropancarboxylat (495,1)	

P-0141	5-clo-3-[3-[[2-xyanoethyl(metyl)-sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (436,1)	
P-0142	(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-[2-flo-3-(3-metoxypropyl-sulfamoylamino)phenyl]metanon	
P-0143	N-[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-4-metyl-piperazin-1-sulfonamit	
P-0144	5-clo-3-[2-flo-3-[[2-hydroxy-2-metyl-propyl)-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0145	5-clo-3-[2-flo-3-[[2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0146	N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]azetidin-1-sulfonamit	
P-0147	N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]-3-flo-azetidin-1-sulfonamit	

P-0148	5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2-flo-3-[[metyl(oxetan-3-yl)sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0149	3-[3-[[xycllobutyl(metyl)sulfamoyl]-amino]-2-flo-benzoyl]-5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0150	5-clo-3-[2-flo-3-[[metyl-(tetrahydrofuran-3-yl)sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0151	N-[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-3-metoxypyrolidin-1-sulfonamit	
P-0152	N-[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-3-(metylamino)pyrolidin-1-sulfonamit	
P-0153	N-[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2-flo-phenyl]-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-sulfonamit	
P-0154	N-[3-[5-[6-(1-xyanoxyclopropyl)-3-pyridyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2-flo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit	

P-0155	1-[5-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-pyridyl]xyclopropancarboxamit	
P-0156	axit 1-[5-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-pyridyl]xyclopropancarboxylic (550,2)	
P-0157	1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxamit	
P-0158	axit 1-[4-[3-[2-flo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]xyclopropancarboxylic	
P-0159	3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0160	5-[5-(dimetylamino)pyrazin-2-yl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0161	3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2-flo-benzoyl]-5-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	

P-0162	4-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]-amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]morpholin	
P-0163	5-clo-3-[2-flo-3-[[4-flophenyl)-metyl-sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0164	3-[3-[[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(1-metylpyrol-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0165	3-[2-flo-3-[[metyl(propyl)sulfamoyl]-amino]benzoyl]-5-(1-metylpyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0166	5-[3-[3-[[[etyl(metyl)sulfamoyl]-amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]thiazol (460,1)	
P-0167	3-[3-[[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-5-(1-metylimidazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0168	4-[3-[3-[[[etyl(metyl)sulfamoyl]-amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]oxazol	
P-0169	[2,6-diflo-3-(phenylsulfamoylamino)-phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0170	3-[2,6-diflo-3-[[metyl(phenyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-	

P-0171	[2,6-diflo-3-(3-pyridylsulfamoyl-amino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0172	3-[2,6-diflo-3-[[metyl(3-pyridyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0173	[2,6-diflo-3-(thiazol-5-ylsulfamoyl-amino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0174	5-[[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]carbonyl]phenyl]-sulfamoyl-metyl-amino]thiazol	
P-0175	[3-(xyclopentylsulfamoylamino)-2,6-diflo-phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0176	3-[3-[[xyclopentyl(metyl)sulfamoyl]-amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (543,2)	
P-0177	[3-(xyclopropylsulfamoylamino)-2,6-diflo-phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	

P-0178	[2,6-diflo-3-(tetrahydropyran-4-ylsulfamoylamino)phenyl]-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]metanon	
P-0179	3-[2,6-diflo-3-[[metyl-(tetrahydropyran-4-yl)sulfamoyl]-amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0180	3-[2,6-diflo-3-[[2-floetyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0181	3-[2,6-diflo-3-[[metyl(2,2,2-trifloetyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0182	3-[2,6-diflo-3-[[3-flopropyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0183	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[2-metoxyetil-(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0184	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[3-flopropyl-(metyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	

P-0185	3-[2,6-diflo-3-[[3-flopropyl(metyl)-sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0186	3-[2,6-diflo-3-[[[1-(metoxymetyl)-xyclopropyl]-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (571,2)	
P-0187	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[[1-(metoxy-metyl)xyclopropyl]-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0188	5-clo-3-[3-[[2-xyclopropyletyl-(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0189	3-[3-[[2-xyclopropyletyl(metyl)-sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(2-isopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (555,2)	
P-0190	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[[1-(hydroxyl-metyl)xyclopropyl]metyl-metyl-sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0191	metyl 1-[[[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]sulfamoyl-metyl-amino]metyl]xyclopropancooxylat	

P-0192	5-clo-3-[3-[[2-xyanoethyl(metyl)-sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0193	(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-[2,6-diflo-3-(3-metoxypropyl-sulfamoylamino)phenyl]metanon	
P-0194	N-[3-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-4-metyl-piperazin-1-sulfonamit	
P-0195	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[2-(hydroxy-2-metyl-propyl)-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0196	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[2-(hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-metyl-sulfamoyl]-amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0197	N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]azetidin-1-sulfonamit	
P-0198	N-[3-[5-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-azetidin-1-sulfonamit	

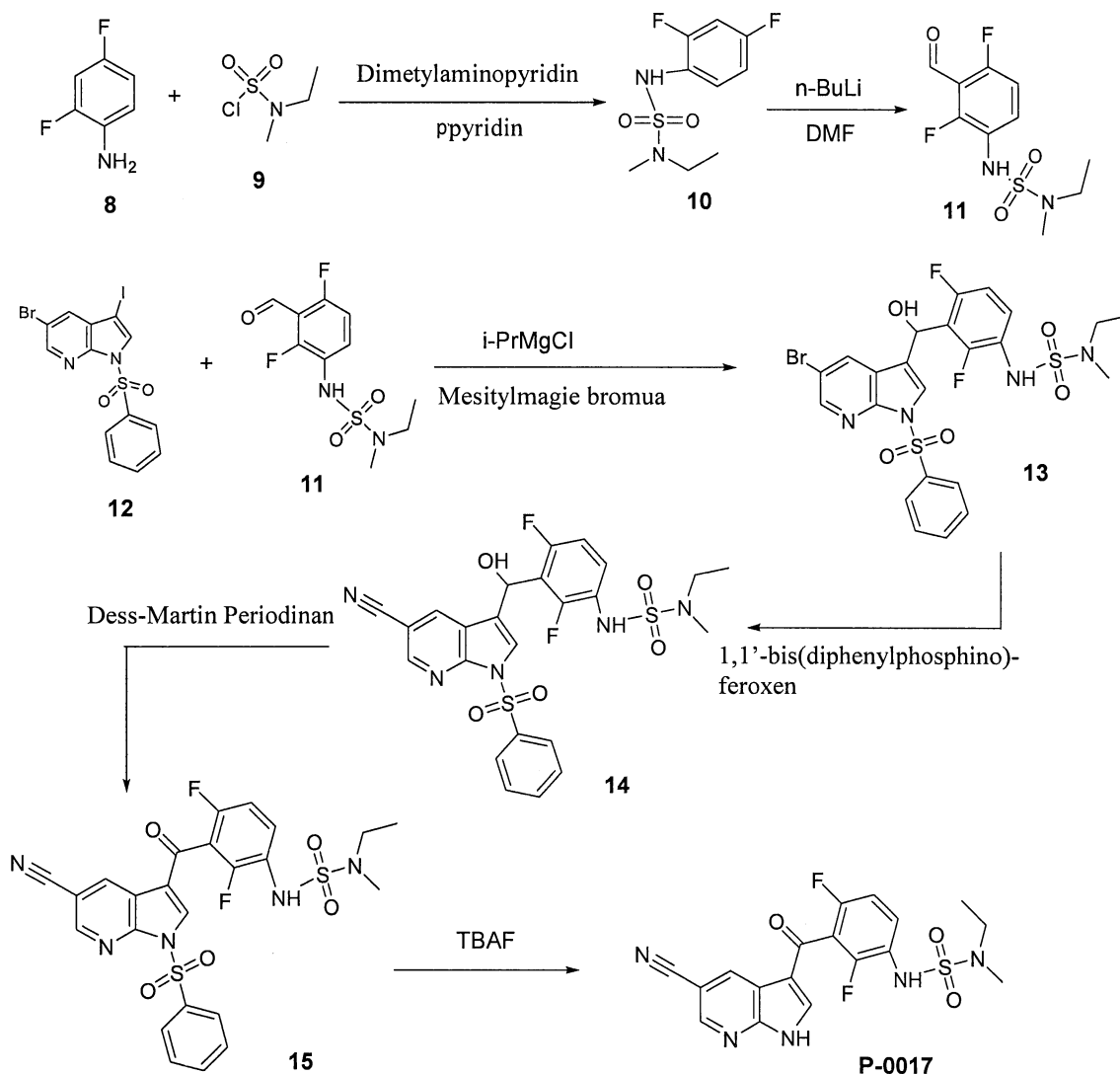
P-0199	5-(2-xylopropylpyrimidin-5-yl)-3-[2,6-difluoro-3-[[methyl(oxetan-3-yl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	
P-0200	3-[3-[[xylobutyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-difluoro-benzoyl]-5-(2-xylopropylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (539,2)	
P-0201	5-chloro-3-[2,6-difluoro-3-[[methyl-(tetrahydrofuran-3-yl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	
P-0202	N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-methoxy-pyrrolidin-1-sulfonamid	
P-0203	N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-(methylamino)pyrrolidin-1-sulfonamid	
P-0204	N-[3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phenyl]-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-sulfonamid	
P-0205	N-[3-[5-[6-(1-cyanoxypropyl)-3-pyridyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl]pyrrolidin-	
P-0206	1-[5-[3-[2,6-difluoro-3-(pyrrolidin-1-yl)sulfonylamino]benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-pyridyl]xylopropanecarboxamid	

P-0207	axit 1-[5-[3-[2,6-diflo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-2-pyridyl]xyclopropanecarboxylic	
P-0208	1-[4-[3-[2,6-diflo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]-xyclopropanecarboxamit	
P-0209	axit 1-[4-[3-[2,6-diflo-3-(pyrolidin-1-ylsulfonylamino)benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]phenyl]-xyclopropanecarboxylic	
P-0210	3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0211	5-[5-(dimetylamino)pyrazin-2-yl]-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0212	3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(6-metoxypyridazin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	
P-0213	4-[5-[3-[3-[[etyl(metyl)-sulfamoyl]-amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]pyrimidin-2-yl]morpholin	
P-0214	5-clo-3-[2,6-diflo-3-[[4-flophenyl)-metyl-sulfamoyl]amino]benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	

P-0215	3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(1-methylpyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	
P-0216	3-[2,6-diflo-3-[[methyl(propyl)sulfamoyl]amino]benzoyl]-5-(1-methylpyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	
P-0217	5-[3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]thiazol	
P-0218	3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-5-(1-methylimidazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin	
P-0219	4-[3-[3-[[ethyl(methyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]oxazol	
P-0220	6-[3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]quinolin (508,1)	
P-0221	6-[3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]quinazolin	
P-0222	6-[3-[3-(dimethylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl]-1,3-benzothiazol	

Ví dụ 3: Điều chế 5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0017)

Sơ đồ 3

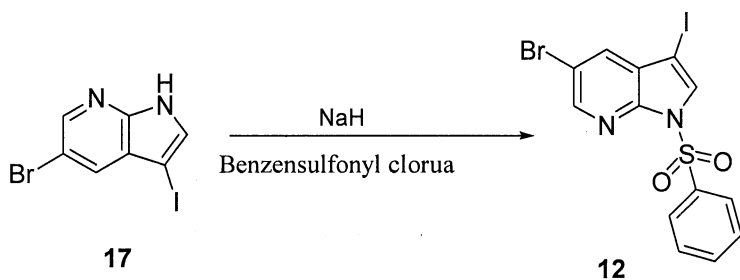


Điều chế 1-[(etyl(metyl)sulfamoyl)amino]-2,4-diflo-benzen (10): Dung dịch chứa 2,4-difloanilin (2,21g, 17,13mmol) trong dicloetan (10ml) được bổ sung 4-dimethylaminopyridin (0,1g, 0,82mmol), N-etyl-N-metyl-sulfamoyl clorua (2,7g, 17,13mmol) và pyridin (2g, 25,28mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo ra được rót vào dung dịch kali cacbonat trong nước, và chiết bằng etyl axetat (EtOAc). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối,

làm khô bằng natri sulfat và lọc. Phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn (**10**, 3,08g, hiệu suất 71,8%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 250,8$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế 1-[(etyl(metyl)sulfamoyl)amino]-2,4-diflo-3-formyl-benzen (**11**): Hỗn hợp bao gồm 1-[(etyl(metyl)sulfamoyl)amino]-2,4-diflo-benzen (**10**, 3,08g, 12,31mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (25,0ml) trong khí quyển nitơ ở $-78^\circ C$ được bổ sung dung dịch n-butylliti (n-BuLi) 2,5M trong THF (5ml). Hỗn hợp phản ứng không màu được giữ ở $-78^\circ C$ trong 1 giờ và n-dung dịch BuLi 2,5M trong THF (5,4ml) được cho vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở $-78^\circ C$ trong 1 giờ và bổ sung N,N-dimetylformamit (DMF) (1,8ml, 23,25mmol). Hỗn hợp phản ứng chuyển thành thể rắn. Hỗn hợp phản ứng rắn được lắc trong khoảng 5 phút để thu được huyền phù đặc. Hỗn hợp phản ứng được giữ trong chậu băng khô-axeton trong 1 giờ và được để tăng nhiệt độ tới nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua trong nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 30% đến 100% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn (**11**, 1,10g, hiệu suất 32,1%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 278,8$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế 1-(benzensulfonyl)-5-brom-3-iodo-pyrido[2,3-b]pyridin (**12**)



Dung dịch chứa 5-brom-3-iodo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (2,7g, 8,36mmol) trong DMF (30,0ml) được bổ sung natri hydrua (60%, 0,37g, 9,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 10 phút, benzensulfonyl clorua (1,13ml, 8,78mmol) được cho vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Phần lọc được cô, lọc và rửa bằng etyl axetat để thu được sản phẩm mong muốn **12** dưới dạng chất rắn màu trắng (2,70g). Nước cái được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm cộng (0,90g). Hiệu suất tổng cộng là 93,0%. MS (ESI) $[M+H]^+ = 464,1$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế 1-(benzensulfonyl)-5-brom-3-[[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-phenyl]-hydroxy-metyl]pyrido[2,3-b]pyridin (**13**)

Bước 1: Dung dịch chứa 1-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,4-diflo-3-formyl-benzen (**11**, 0,76g, 2,73mmol) trong THF (5ml), trong nitơ ở $-78^\circ C$, được bổ sung dung dịch mesitylmagie bromua 1M trong THF (2,8ml). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 40 phút.

Bước 2: 1-(benzensulfonyl)-5-brom-3-iodo-pyrido[2,3-b]pyridin (**17**, 1,76g, 3,79mmol) trong THF (10ml), trong khí quyển nitơ ở $-40^\circ C$, được bổ sung dung dịch chứa *i*-PrMgCl (2,0M trong THF, 1,9ml). Hỗn hợp phản ứng được để tăng nhiệt độ đến $5^\circ C$ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới $-40^\circ C$ và bổ sung dung dịch phản ứng thu được từ bước 1. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn (**13**, 1,10g,

65,4%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 614,7$ và $616,7$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế 1-(benzensulfonyl)-5-xyano-3-[[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-phenyl]-hydroxy-metyl]pyrolo[2,3-b]pyridin (14): 1-(benzensulfonyl)-5-brom-3-[[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-phenyl]-hydroxy-metyl]pyrolo[2,3-b]pyridin (**13**, 500mg, 0,81mmol) được bổ sung kẽm xyanua (0,05ml, 0,77mmol), kẽm, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (90mg, 0,09mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen (90mg, 0,16mmol), và DMF (10ml) trong nito. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến $120^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào dung dịch kali cacbonat trong nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 20% đến 100% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn (**14**, 0,20g, hiệu suất 43,8%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 562,0$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế 1-(benzensulfonyl)-5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]pyrolo[2,3-b]pyridin (15): 1-(benzensulfonyl)-5-xyano-3-[[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-phenyl]-hydroxy-metyl]pyrolo[2,3-b]pyridin (**14**, 0,2g, 0,36mmol) trong metylen clorua (10ml) được bổ sung Dess-Martin Periodinan (0,18g, 0,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 25% đến 100% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn (**15**, 170mg, hiệu suất 85,3%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 560,5$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Điều chế 5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (P-0017): 1-(benzensulfonyl)-5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]pyrolo[2,3-b]pyridin (**15**, 0,17g,

0,3mmol) trong THF (10ml) được bổ sung tetra-n-butylamoni florua (TBAF) (0,19g, 0,61mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào dung dịch amoni clorua trong nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel có sử dụng 2% đến 10% metanol trong metylen clorua làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm (**P-0017**, 74,5mg, hiệu suất 58,5%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 420,1$. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo phương pháp được thể hiện trong Ví dụ 3 và Sơ đồ 3.

5-clo-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (**P-0012**),

N-[2,4-diflo-3-(5-flo-4-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (**P-0013**),

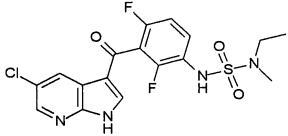
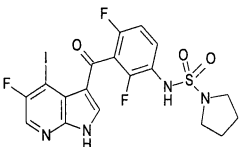
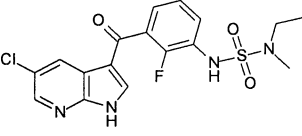
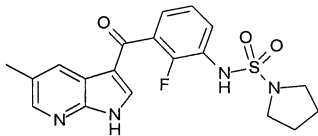
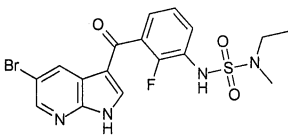
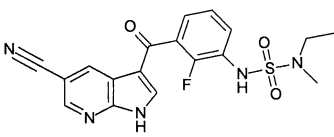
5-clo-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (**P-0018**),

N-[2-flo-3-(5-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (**P-0023**),

5-brom-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (**P-0038**),

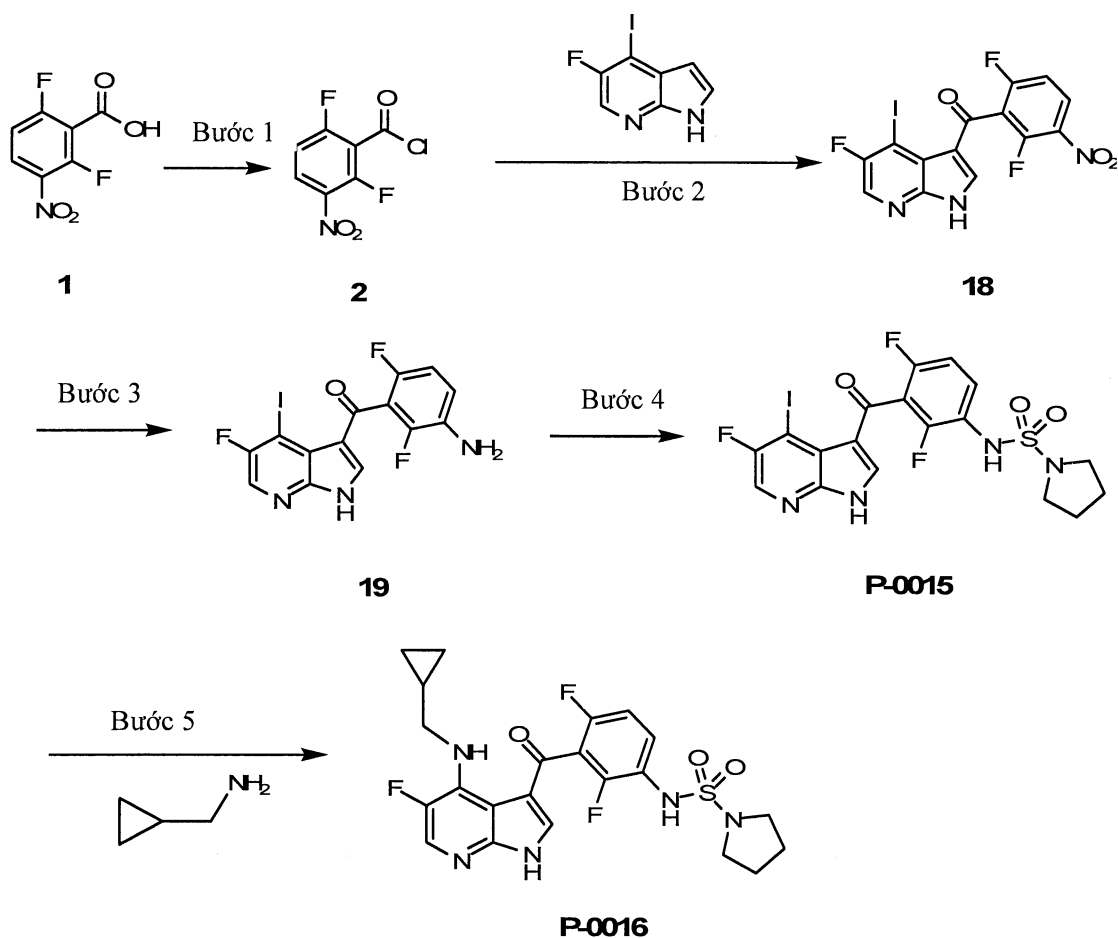
5-xyano-3-[3-[[etyl(metyl)sulfamoyl]amino]-2-flo-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin (**P-0039**).

Bảng dưới đây đề xuất cấu trúc của một số hợp chất theo sáng chế và phổ thu được. Phổ 1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

	Hợp chất	MS(ESI) $[M+H]^+$ thu được
P-0012		428,9
P-0015		551,1
P-0018		410,9
P-0023		402,9
P-0038		455,0
P-0039		454,9 và 456,9

Ví dụ 4: Điều chế N-[3-[4-(xyclopropylmetylamino)-5-flo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrrolidin-1-sulfonamit (P-0016)

Sơ đồ 4



Bước 1 – Điều chế 2,6-diflo-3-nitrobenzoyl clorua (2): Trong một bình phản ứng tròn, axit 2,6-diflo-3-nitrobenzoic (5,5g, 0,03mol) được bổ sung thionyl clorua (20ml, 0,27mol) và N,N-dimetylformamit (100 μ l, 0,001mol). Hỗn hợp phản ứng được đặt trong chậu cách dầu ở 80°C trong 4 giờ. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ và bã được tách ra khỏi toluen hai lần và làm khô trong chân không cao để tạo ra chất lỏng dạng dầu màu vàng (2, 5,95g, 99%). Sản phẩm này sẽ được sử dụng như vừa thu được.

Bước 2 – Điều chế (2,6-diflo-3-nitro-phenyl)-(5-flo-4-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (18): Trong lọ phản ứng, 5-flo-4-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (450mg, 1,72mmol) được làm lạnh trong chậu nước đá-nước và bổ sung axit triflometansulfonic (1,52ml, 17,17mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong

chậu nước đá-nước trong 5 phút và tiếp đó bổ sung 2,6-diflo-3-nitrobenzoyl clorua (**2**, 500mg, 2,26mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy trong chậu nước đá-nước trong 20 phút và để tăng nhiệt độ tới nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 5ml metanol và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO_4 . Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Bã được tạo huyền phù trong axetonitril và siêu âm trong 45 phút. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng axetonitril. Thu được sản phẩm mong muốn (**18**, 532mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 447,8$.

Bước 3 – Điều chế (3-amino-2,6-diflo-phenyl)-(5-flo-4-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (**19**): Trong một bình phản ứng tròn, (2,6-diflo-3-nitro-phenyl)-(5-flo-4-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (0,53g, 0,001mol) được bổ sung EtOH (50ml) và thiếc (II) clorua (788mg, 4,16mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong thời gian nghỉ cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 50ml nước và 50ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Một lượng etyl axetat nữa (20ml) được thêm vào và huyền phù đục được xử lý bằng xelit và trộn kỹ trước khi lọc. Phần lọc được bổ sung nước muối để tạo ra lớp trong suốt, lớp này được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 . Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm mong muốn được tách bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/Hexan, 0-80% gradient) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (**19**, 365mg, 73%). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 417,9$.

Bước 4 – Điều chế N-[2,4-diflo-3-(5-flo-4-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (P-0015): Trong một bình phản ứng tròn, (3-amino-2,6-diflo-phenyl)-(5-flo-4-iodo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)metanon (**19**, 180mg, 0,43mmol) được hòa tan trong 4ml THF và bổ sung pyridin (106 μl , 1,29mmol) và pyrolidin-1-sulfonyl clorua (110mg, 0,65mmol). Dung dịch được

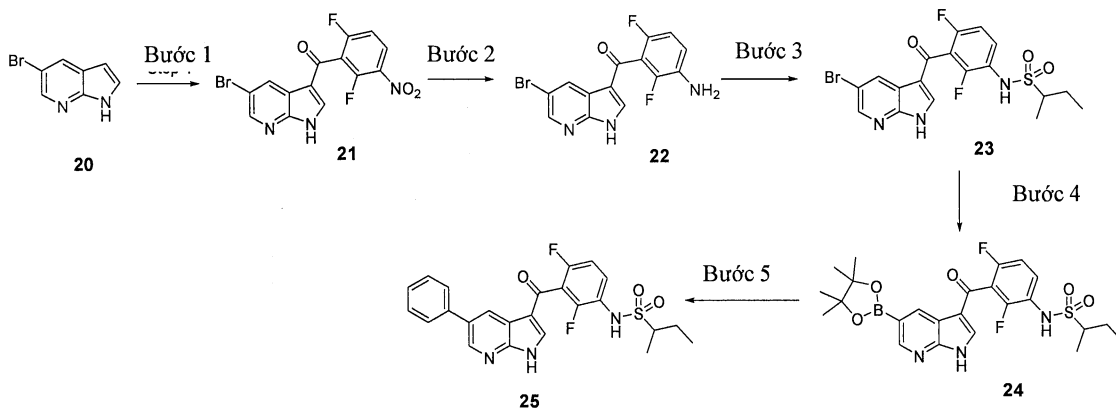
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 90 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng MgSO_4 . Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm mong muốn được tách bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (EtOAc/Hexan, 0-80% gradient) dưới dạng chất rắn màu vàng tươi (**P-0015**, 99mg, 41%). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 551,1$.

Bước 5 – Điều chế N-[3-[4-(xyclopropylmetylamin)-5-flo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-2,4-diflo-phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (**P-0016**): N-[2,4-diflo-3-(5-flo-4-iodo-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)phenyl]pyrolidin-1-sulfonamit (95mg, 0,17mmol) trong rượu isopropylic (2ml) được bổ sung xyclopropylmetanamin (0,5ml, 49,11mg, 0,69mmol). Dung dịch tạo ra được khuấy ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng silicagel trên cột 8g có sử dụng EtOAc/Hexan (gradien 0-65%) làm dung môi rửa giải. Sản phẩm tạo ra được tinh chế tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế. Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được làm khô trên máy làm đông khô nhanh. Thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (**P-0016**, 6,5mg, hiệu suất 7,6%). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 494,4$. Phổ ^1H NMR(THF- d_8) phù hợp với cấu trúc của hợp chất.

Ví dụ 5: Điều chế N-(2-clo-5-{3-[2,6-diflo-3-(propan-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-3-yl)-benzensulfonamit 25

N-(2-Clo-5-{3-[2,6-diflo-3-(propan-1-sulfonylamino)-benzoyl]-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl}-pyridin-3-yl)-benzensulfonamit **7** được điều chế theo 6 bước từ 5-brom-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin **1** như được thể hiện trên Sơ đồ 1.

Sơ đồ 5



Bước 1 – Điều chế (3-(5-brom-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-(2,6-difluoro-3-nitro-phenyl)-metanon (**21**):

5-Brom-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (**20**, 0,5g, 2mmol) trong nitrometan (11ml) được bổ sung nhôm trichlorua (1,64g, 12mmol). Hỗn hợp này trở nên trong suốt ngay lập tức. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung 2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl clorua (0,681g, 3mmol) trong nitrometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol. Sau vài phút, một ít chất rắn tách ra. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, và đó là sản phẩm sạch (**21**, 0,58g). Sản phẩm bổ sung thu được từ phân lọc bằng phương pháp sắc ký (rửa giải bằng etyl axetat và diclometan).

Điều chế 2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl clorua: axit 2,6-difluoro-3-nitro-benzoic (2g, 1mmol) được bổ sung thionyl clorua (0,9ml, 12mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 57°C qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi, bã được tách ra khỏi toluen. Bước này tạo ra dầu màu nâu, dầu này được kiểm tra bằng phương pháp NMR, phương pháp này cho biết sự chuyển hóa hoàn toàn thành clorua axit (18g, 99%). Sản phẩm thu được được sử dụng luôn mà không cần tinh chế.

Bước 2 – Điều chế (3-(5-brom-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-(2,6-difluoro-3-amino-phenyl)-metanon (**22**):

Huyền phù chứa 2,6-diflo-3-nitro-phenyl)-(5-brom-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-metanon (0,123g, 0,287 mmol) trong etyl axetat (5ml) và tetrahydrofuran (5ml) được bổ sung thiếc (II) clorua, dihydrat (0,223g, 1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm 25ml nước và 25ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp đục này được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit được rửa bằng một ít etyl axetat. Hai lớp của phần lọc được tách ra. Lớp hữu cơ được thu hồi, rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải bằng etyl axetat và diclometan) để tạo ra sản phẩm rắn (**22**, 0,1g, 87%).

Bước 3 – Điều chế [3-(5-brom-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]-amit của axit isobutan-1-sulfonic (**23**):

Hỗn hợp bao gồm (3-amino-2,6-diflo-phenyl)-(5-brom-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)- metanon (47mg, 0,13mmol), isobutan-1-sulfonylclorua (62mg, 0,4mmol), và pyridin (0,5ml, 6mmol), trong tetrahydrofuran (3ml) được chiếu xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được làm loãng bằng etyl axetat và sau đó rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (rửa giải bằng hexans và etyl axetat) để tạo ra sản phẩm mong muốn (**23**, 24mg, 36%).

Bước 4 – Điều chế {2,4-diflo-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]-phenyl}-amit của axit isobutan-1-sulfonic (**24**):

Huyền phù chứa hợp chất **23**, lượng thích hợp của bis(pinacolato)diboron, và kali axetat trong 1,4-dioxan khan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (tạo phức với diclometan theo tỷ lệ 1:1). Huyền phù này được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng từ 2 đến 24

giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm loãng bằng ethyl axetat, lọc qua đệm xelit, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra {2,4-diflo-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-phenyl}-amit của axit isobutan-1-sulfonic (**24**).

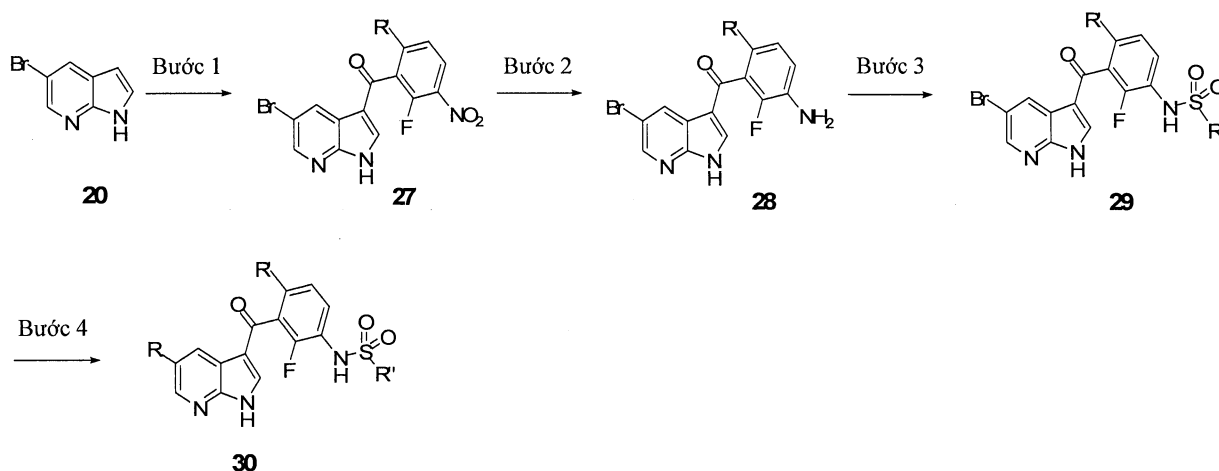
Bước 5 – Điều chế {3-[5-phenyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-diflo-phenyl}-amit của axit isobutan-1-sulfonic (**25**):

Hỗn hợp bao gồm hợp chất **24**, phenyl bromua và lượng thích hợp của xesi cacbonat trong 1,4-dioxan khan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm loãng bằng ethyl axetat hoặc dung môi thích hợp, lọc qua xelit, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra {3-[5-phenyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-diflo-phenyl}-amit của axit isobutan-1-sulfonic (**25**).

Ví dụ 6: Điều chế hợp chất 30

Hợp chất **30** được điều chế theo 4 bước từ 5-brom-1H-pyrido[2,3-b]pyridin **1** như được thể hiện trên Sơ đồ 2.

Sơ đồ 6



Bước 1 – Điều chế hợp chất 27:

5-Brom-1H-pyrido[2,3-b]pyridin (**20**) trong nitrometan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của nhôm trichlorua. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 1 đến 24 giờ (gia nhiệt trong chậu cách dầu, nếu cần). Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung một lượng benzoyl clorua thích hợp trong nitrometan hoặc dung môi thích hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol hoặc dung môi thích hợp. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, và it được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **27**.

Bước 2 – Điều chế hợp chất 28:

Huyền phù chứa hợp chất **20** trong dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của thiếc (II) clorua. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp đục này được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit được rửa bằng dung môi thích hợp. Lớp hữu cơ được thu hồi, rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **28**.

Bước 3 – Điều chế hợp chất 29:

Hỗn hợp bao gồm hợp chất **28**, sulfonyl clorua thích hợp, và lượng thích hợp của pyridin trong dung môi thích hợp được chiếu xạ trong lò vi sóng ở trên 50°C trong khoảng thời gian từ 10 đến 60 phút. Hỗn hợp này được làm loãng bằng dung môi thích hợp và sau đó rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **29**.

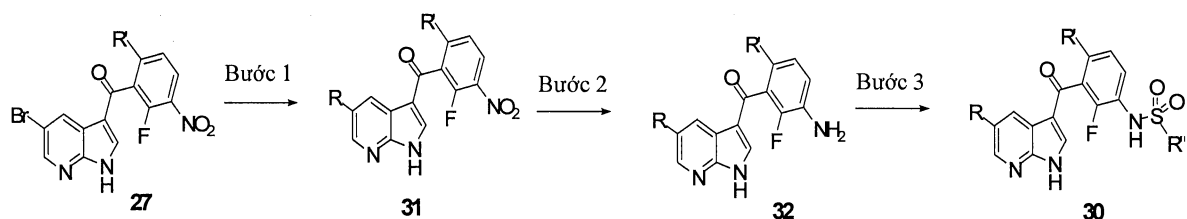
Bước 4 – Điều chế hợp chất **30**:

Hỗn hợp bao gồm hợp chất **29**, axit boronic hoặc este boronic thích hợp, và lượng thích hợp của xesi cacbonat trong 1,4-dioxan khan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm loãng bằng etyl axetat hoặc dung môi thích hợp, lọc qua xelit, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **30**. Khi axit boronic hoặc este boronic không được bán sẵn trên thị trường, thì axit hoặc este boronic của hợp chất **29** được điều chế theo phương pháp được mô tả ở Ví dụ 1, bước 4. Sau đó, hợp chất **30** được điều chế bằng phương pháp nêu trên từ axit hoặc este boronic của hợp chất **29** và halogenua thích hợp.

Ví dụ 7: Điều chế hợp chất **30**

Hợp chất **30** còn có thể được điều chế theo 3 bước từ 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin **11** như được thể hiện trên Sơ đồ 3.

Sơ đồ 7



Bước 1 – Điều chế hợp chất **31**:

Hỗn hợp bao gồm hợp chất **27**, axit boronic hoặc este boronic thích hợp, và lượng thích hợp của xesi cacbonat trong 1,4-dioxan khan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ.

Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm loãng bằng etyl axetat hoặc dung môi thích hợp, lọc qua xelit, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **31**. Khi axit boronic hoặc este boronic không được bán sẵn trên thị trường, thì axit hoặc este boronic của hợp chất **27** được điều chế theo phương pháp được mô tả ở Ví dụ 1, bước 4. Sau đó, hợp chất **31** được điều chế bằng phương pháp nêu trên từ axit hoặc este boronic của hợp chất **27** và halogenua thích hợp.

Bước 2 – Điều chế hợp chất **32**:

Huyền phù chứa hợp chất **31** trong dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của thiếc (II) clorua. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp đục này được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit được rửa bằng dung môi thích hợp. Lớp hữu cơ được thu hồi, rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **32**.

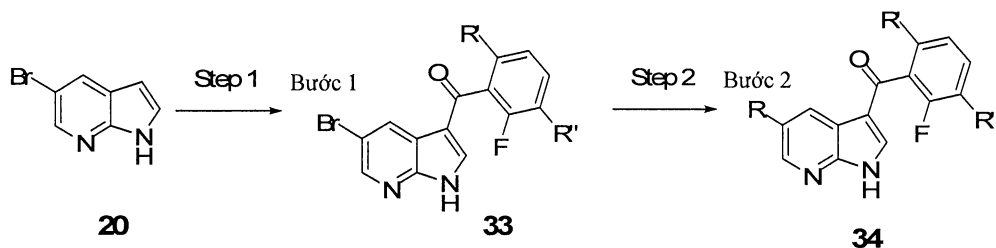
Bước 3 – Điều chế hợp chất **30**:

Hỗn hợp bao gồm hợp chất **32**, sulfonyl clorua thích hợp, và lượng thích hợp của pyridin trong dung môi thích hợp được chiếu xạ trong lò vi sóng ở trên 50°C trong khoảng thời gian từ 10 đến 60 phút. Hỗn hợp này được làm loãng bằng dung môi thích hợp và sau đó rửa bằng nước, nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **30**.

Ví dụ 8: Điều chế hợp chất **34**

Hợp chất **34** được điều chế theo 2 bước từ 5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin **1** như được thể hiện trên Sơ đồ 8.

Sơ đồ 8.



Bước 1 – Điều chế hợp chất 33:

5-Brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**20**) trong nitrometan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của nhôm triclorea. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 1 đến 48 giờ (gia nhiệt trong chậu cách dầu, nếu cần). Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung lượng thích hợp của benzoyl clorua trong nitrometan hoặc dung môi thích hợp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung môi thích hợp. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **33**.

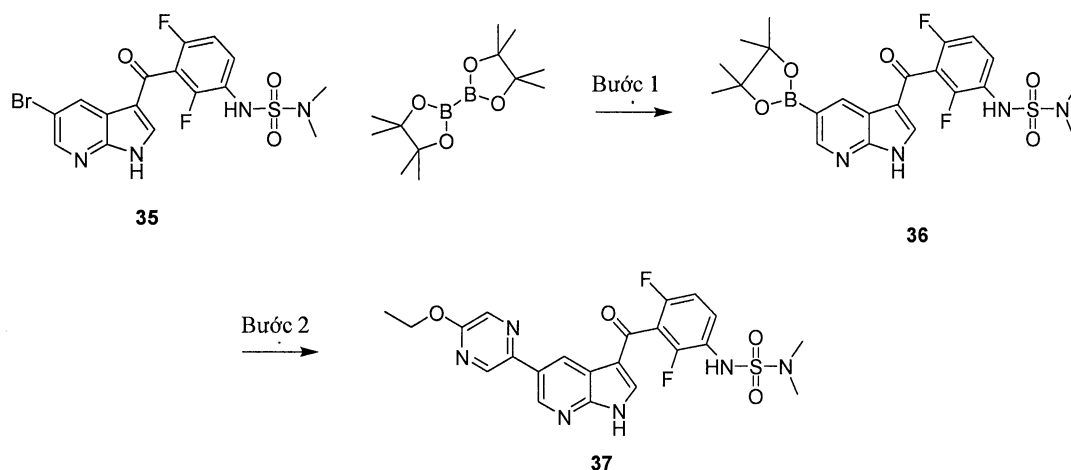
Bước 2 – Điều chế hợp chất 34:

Hỗn hợp bao gồm hợp chất **3**, axit boronic hoặc este boronic thích hợp, và lượng thích hợp của xesi cacbonat trong 1,4-dioxan khan hoặc dung môi thích hợp được bổ sung lượng thích hợp của tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt trong chậu cách dầu trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được làm loãng bằng etyl axetat hoặc dung môi thích hợp, lọc qua xelit, và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất **34**.

Khi axit boronic hoặc este boronic không được bán sẵn trên thị trường, thì axit hoặc este boronic của hợp chất **33** được điều chế theo phương pháp được mô tả ở Ví dụ 6, bước 4. Sau đó, hợp chất **34** được điều chế bằng phương pháp nêu trên từ axit hoặc este boronic của hợp chất **33** và halogenua thích hợp.

Ví dụ 9: Điều chế 3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(5-etoxyprazin-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (**37**)

Sơ đồ 9



Bước 1

Trong lọ phản ứng dùng cho lò vi sóng, 5-brom-3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin **35** (70% pure, 200mg, 0,3mmol) được trộn với 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (216,75mg, 0,85mmol) và kali axetat (100mg, 1,02mmol) được thêm vào, tiếp đó là phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (50mg, 0,06mmol). 1,4-Dioxan (3ml) được thêm vào và hỗn hợp này được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 145°C trong 45 phút. Việc hình thành hợp chất trung gian **36** được xác nhận bằng phương pháp LCMS. MS ESI $[M+H]^+ = 506,95$ $[M-H]^- = 504,85$.

Bước 2

2-Brom-5-etoxyprazin (200mg, 0,99mmol) trong 1,5ml 1,4-dioxan được cho vào hỗn hợp phản ứng thu được ở bước 1, tiếp đó bổ sung phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (50mg, 0,06mmol)

và dung dịch kali cacbonat 1M trong nước (1,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được chiếu xạ trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 135°C trong 10 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cho vào nước muối và dung dịch HCl 1N; lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được thu gom và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi loại bỏ chất làm khô và dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradien etyl axetat:hexan (10-100%) để tạo ra 3-[3-(dimetylsulfamoylamino)-2,6-diflo-benzoyl]-5-(5-etoxy-pyrazin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin **37** (16mg, 10,2%). ESI $[M+H]^+ = 503,0$ $[M-H]^- = 501,1$.

Ví dụ 10: Tính chất của hợp chất

Trong lúc hoạt tính ức chế của hợp chất trên kinaza Raf bất kỳ là quan trọng đối với hoạt tính của chúng trong quá trình điều trị bệnh, các hợp chất được mô tả ở đây cũng thể hiện các tính chất tốt tạo ra các ích lợi khi được sử dụng làm dược phẩm.

Thử nghiệm hóa tính sinh hóa và trên cơ sở tế bào là đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, như được mô tả trong công bố đơn PCT số WO 2007/002433. Ví dụ, chỉ số IC_{50} thể hiện hoạt tính sinh hóa được xác định đối với sự ức chế hoạt tính kinaza B-Raf, kinaza c-Raf-1, hoặc kinaza B-Raf V600E, độ ức chế sự phosphoryl hóa chất nền peptit được đo dưới dạng hàm của nồng độ hợp chất. Các hợp chất được thử nghiệm được pha loãng trong dimetyl sulfoxit tới nồng độ 0,1mM. Chúng được pha loãng hàng loạt bằng từ 15µl tới 30µl dimetyl sulfoxit vài lần trong đĩa 96 lỗ tới tổng cộng 8 điểm pha loãng, và đối với mỗi điểm pha loãng 1µl được thêm vào một lỗ trên đĩa thử nghiệm. Đĩa được chuẩn bị sao cho mỗi lỗ trong đĩa 384 lỗ chứa 1µl hợp chất trong thể tích 10µl chứa 0,1ng enzym Raf (nghĩa là kinaza bất kỳ trong số B-Raf, c-Raf-1 hoặc B-Raf V600E, Upstate Biotechnology hoặc được điều chế bằng phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết), HEPES 50mM, pH=7,0, NaCl 50mM, $MgCl_2$ 2mM, $MnCl_2$ 1mM, Tween-20 0,01%, DTT 1mM, và biotin-MEK1 100nM làm chất nền. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 10µl ATP 200µM (nghĩa là nồng độ cuối cùng của ATP bằng 100µM). Sau khi ủ phản ứng kinaza trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch làm ngừng phản ứng được thêm vào với lượng 5µl/lỗ (Hepes

25mM pH=7,5, EDTA 100mM, BSA 0,01% cùng với hạt cho (hạt được bao Streptavidin, Perkin Elmer), hạt nhận (hạt được bao Protein A, Perkin Elmer), và kháng thể MEK1/2 kháng phospho (CellSignal), mỗi loại có nồng độ cuối cùng 10 μ g/ml). Đĩa được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và đọc trên máy đọc Envision (Perkin Elmer). Quá trình phosphoryl hóa Mek1 tạo sự gắn kết của kháng thể MEK1/2 kháng phospho và sự kết hợp của hạt cho và hạt nhận sao cho tín hiệu tương quan với hoạt tính kinaza. Đồ thị tín hiệu - nồng độ hợp chất được sử dụng để xác định chỉ số IC₅₀.

Hợp chất được đánh giá trong nhiều thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Ví dụ dòng tế bào người mang thể đột biến B-Raf V600E (u hắc sắc tố A375, u hắc sắc tố SKMEL3, và ung thư tuyến kết tràng COLO205), cũng như dòng tế bào sinh u mang B-RAF kiểu dại (ung thư tuyến kết tràng SW620) hoặc mang thể đột biến Ras (u hắc sắc tố SKMEL2 và u hắc sắc tố IPC298) được sử dụng trong các thử nghiệm này. Các thử nghiệm tương tự có thể được sử dụng để đánh giá các dòng tế bào sinh u khác mang thể đột biến Ras, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, M202, M207, M243, M244, M296, S117, HCT116, HCT15, DLD1, MiaPaCa, A549, NCI-H23, NCI-H460, HOP62, MDA-MB231, Hs-578T, HL60, MOLT-4, và CCRF-CEM.

Vào ngày thứ nhất 1, tế bào được đếm, sau đó ly tâm trong ống nón trong 5 phút ở tốc độ 1000 vòng/phút. Dịch nổi lên trên được loại bỏ và tế bào được tái tạo huyền phù như sau:

SW620 (ATCC catalog # CCL-27): được tái tạo huyền phù trong môi trường Leibovitz's L-15, L-glutamin 2mM, huyết thanh bào thai bò 10% tới nồng độ 6X 10⁴ tế bào/ml.

A375 (ATCC catalog # CRL-1619): được tái tạo huyền phù trong môi trường Eagle được cải biến Dulbecco, L-glutamin 4mM, D-glucoza 4,5g/l, huyết thanh bào thai bò 10% tới nồng độ 6 X 10⁴ tế bào/ml.

COLO205 (ATCC catalog # CCL-222): được tái tạo huyền phù trong môi

trường RPMI 1640, L-glutamin 2mM, natri bicacbonat 1,5g/l, D-glucoza 4,5g/l, HEPES 10mM, natri pyruvat 1,0mM, huyết thanh bào thai bò 10% tới nồng độ 6×10^4 tế bào/ml.

SKMEL2 (ATCC catalog # HTB-68): được tái tạo huyền phù trong môi trường cơ bản tối thiểu Eagle, L-glutamin 2mM, natri bicacbonat 1,5g/l, axit amin không thiết yếu 0,1mM, natri pyruvat 1,0mM, huyết thanh bào thai bò 10% tới nồng độ 6×10^4 tế bào/ml.

SKMEL3 (ATCC catalog # HTB-69): được tái tạo huyền phù trong môi trường McCoy's 5A, L-glutamin 1,5mM, huyết thanh bào thai bò 15% tới nồng độ 6×10^4 tế bào/ml.

IPC298 (DSMZ catalog # ACC 251): được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI 1640, L-glutamin 2mM, huyết thanh bào thai bò 10% tới nồng độ 6×10^4 tế bào/ml.

Các tế bào được cho lên đĩa với lượng 50 μ l trong mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ (Corning 3610) và ủ ở 37°C trong CO₂ 5% qua đêm, tế bào được cho lên đĩa tới nồng độ cuối cùng như sau:

SW620: 5000 tế bào mỗi lỗ.

A375: 2000 tế bào mỗi lỗ.

COLO205: 2000 tế bào mỗi lỗ.

SKMEL2: 2000 tế bào mỗi lỗ.

SKMEL3: 3000 tế bào mỗi lỗ.

IPC298: 2000 tế bào mỗi lỗ.

Vào ngày thứ hai, hợp chất ở nồng độ tối đa 5mM được pha loãng hàng loạt ở tỷ lệ 1:3 cho tổng cộng 8 điểm chuẩn độ với DMSO dùng làm đối chứng. Phần phân ước 1 μ l của mỗi điểm pha loãng và đối chứng được thêm vào 249 μ l môi trường phát

triển và 50µl được thêm vào lỗ chứa tế bào, tạo ra hợp chất 10µM ở điểm nồng độ tối đa. Các tế bào được ủ trong 3 ngày ở 37°C trong CO₂ 5%.

Vào ngày thứ năm, hệ thử nghiệm ATPlite 1 step Luminescence (Perkin Elmer # 6016739) được đưa tới nhiệt độ trong phòng cùng với giống nuôi cấy tế bào. ATPlite được bổ sung với lượng 25µl vào mỗi lỗ, lắc trong 2 phút, và tế bào được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó mức phát quang được đọc trên máy đọc Safire. Mức độ phát quang đo được tương quan trực tiếp với số lượng tế bào, như vậy số đọc dưới dạng hàm của nồng độ hợp chất được sử dụng để xác định chỉ số IC₅₀.

B9 là dòng tế bào carcinom tế bào vảy biểu hiện HRAS hoạt hóa được tách ra từ mô hình gây ung thư da ở chuột nhắt do DMBA/TPA gây ra (Stoler, et al. *The Journal of Cell Biology*, 1993, 122(5), 1103-17). IPC-298 là dòng tế bào u hắc sắc tố người biểu hiện NRAS hoạt hóa (Aubert, et al. *International Journal of Cancer*, 1993, 54(5), 784-92). Để xác định liệu hợp chất có làm cho ERK và MEK được phosphoryl hóa hay không, các tế bào được cho vào đĩa 96 lỗ và được xử lý bằng việc chuẩn độ 8 điểm hợp chất trong 1 giờ ở 37°C. Sau đó, môi trường được loại bỏ và tế bào được ủ với dung dịch đệm phân giải chứa chất ức chế proteaza và phosphatase. ERK và MEK phosphoryl hóa trong dịch phân giải tạo ra được phát hiện bằng cách sử dụng công nghệ AlphaScreen™. Để phát hiện ERK phosphoryl hóa, dịch phân giải tế bào được ủ với hạt cho được phủ streptavidin, hạt nhận IgG kháng chuột nhắt, kháng thể thảo kháng ERK1/2 biotinyl hóa, và kháng thể chuột nhắt nhận biết chỉ ERK1/2 khi nó được phosphoryl trên Thr202 và Tyr204. Kháng thể ERK1/2 biotinyl sẽ gắn kết với cả hạt cho được phủ streptavidin và với ERK1/2 (mà không chú ý tới trạng thái phosphoryl hóa của nó), và kháng thể phospho-ERK1/2 sẽ gắn kết với hạt nhận và với ERK1/2 được phosphoryl hóa ở Thr202/Tyr204. Việc kích thích hạt bằng ánh sáng laze ở 680nm tạo ra oxy đơn, nhanh chóng được tiêu trừ khi các hạt quá gần. Nếu ERK được phosphoryl hóa thì cả hai kháng thể có thể gắn kết vào cùng một protein, mang hạt cho và hạt nhận lại

gần nhau, tạo ra tín hiệu mà có thể được đo ở 580nm. Sự phosphoryl hóa MEK được phát hiện bằng cách sử dụng phương pháp tương tự, chỉ với kháng thể trực tiếp chống lại cả MEK1/2 và MEK2/2 mà được phosphoryl hóa ở Ser217 và Ser221.

Hiểu được rằng kết quả của các thử nghiệm này có thể thay đổi khi điều kiện thử nghiệm thay đổi. Mức độ ức chế được xác định trong các điều kiện được mô tả ở đây thể hiện hoạt tính tương đối của hợp chất được thử nghiệm trong các điều kiện cụ thể được sử dụng. Thử nghiệm trên cơ sở tế bào có vẻ phù hợp để thể hiện tính biến thiên do sự phức tạp của hệ thống và độ nhạy của nó đối với các thay đổi bất kỳ về các điều kiện thử nghiệm. Như vậy, một số mức độ ức chế trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào cho biết hợp chất có hoạt tính ức chế nào đó đối với các tế bào này, trong khi đó sự không ức chế dưới ngưỡng nồng độ cao nhất được thử nghiệm không nhất thiết thể hiện rằng hợp chất không có hoạt tính ức chế lên tế bào, mà chỉ thể hiện rằng ở các điều kiện được thử nghiệm đó không quan sát được sự ức chế. Kết quả của các hợp chất được thử nghiệm và, về cơ bản, không thể hiện sự ức chế dưới nồng độ cao nhất được thử nghiệm được biểu thị bằng ký hiệu “-” trong các bảng dưới đây. Trong một vài trường hợp, các hợp chất không được thử nghiệm trong tất cả các thử nghiệm này, hoặc kết quả thử nghiệm là không hợp lệ, như được thể hiện bằng ký hiệu NA trong các bảng dưới đây.

Bảng dưới đây thể hiện số liệu cho biết hoạt tính hoạt hóa tế bào B-Raf V600E và IPC-298_P-ERK, hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào A375_P-ERK và COLO205 đối với các hợp chất lấy làm ví dụ như được mô tả ở đây:

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μ M)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μ M)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μ M)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0012	< 0,1	> 10	< 1	> 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0013	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0014	< 0,1	> 8	< 1	< 1
P-0015	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0016	< 0,1	NA	< 1	< 1
P-0017	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0018	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0019	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0020	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0021	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0022	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0023	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0024	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0025	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0026	> 0,1	> 10	> 1	
P-0027	< 0,1	NA	< 1	< 1
P-0028	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0029	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0030	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0031	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0032	< 0,1	> 10	< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , µM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , µM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , µM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0033	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0034	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0035	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0036	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0037	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0038	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0039	< 0,1	> 10	< 1	> 1
P-0040	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0041	> 0,1	> 10	> 1	
P-0042	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0043	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0044	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0045	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0046	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0047	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0048	< 0,1	> 10		< 1
P-0049	< 0,1	> 4	< 1	< 1
P-0050	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0051	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0052	< 0,1	> 10	< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0053	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0054	< 0,1	> 1	< 1	> 1
P-0055	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0056	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0057	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0058	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0059	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0060	< 0,1	> 2	< 1	< 1
P-0061	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0062	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0063	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0064	< 0,1	> 10	< 1	< 1
P-0065	< 0,1		< 1	> 1
P-0066	< 0,1		< 1	< 1
P-0067	< 0,1		< 1	> 1
P-0068	< 0,1			
P-0069	< 0,1			
P-0070	> 0,1		< 1	> 1
P-0071	> 0,1		< 1	> 1
P-0072	> 0,1		< 1	> 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0073	> 0,1		< 1	> 1
P-0074	> 0,1		< 1	> 1
P-0075	> 0,1		< 1	> 1
P-0076	< 0,1		< 1	< 1
P-0077	< 0,1		< 1	< 1
P-0078	< 0,1		< 1	> 1
P-0079	< 0,1		< 1	< 1
P-0080	< 0,1		< 1	> 1
P-0081	< 0,1		< 1	< 1
P-0082	< 0,1		< 1	< 1
P-0083	< 0,1		< 1	< 1
P-0084	< 0,1		< 1	< 1
P-0085	< 0,1		< 1	> 1
P-0086	< 0,1		< 1	< 1
P-0087	< 0,1		< 1	< 1
P-0088	< 0,1		< 1	> 1
P-0089	< 0,1		< 1	> 1
P-0090	< 0,1		< 1	< 1
P-0091	< 0,1		< 1	< 1
P-0092	< 0,1		< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0093	< 0,1		< 1	< 1
P-0094	< 0,1		< 1	< 1
P-0095	< 0,1		< 1	< 1
P-0096	< 0,1		< 1	< 1
P-0097	< 0,1		< 1	< 1
P-0098	< 0,1		< 1	< 1
P-0099	< 0,1		< 1	> 1
P-0100	< 0,1		< 1	> 1
P-0101	< 0,1		< 1	> 1
P-0102	< 0,1		< 1	> 1
P-0103	< 0,1		< 1	< 1
P-0104	< 0,1		< 1	< 1
P-0105	< 0,1		< 1	< 1
P-0106	< 0,1		< 1	< 1
P-0107	< 0,1		< 1	< 1
P-0108	< 0,1		< 1	> 1
P-0109	< 0,1		< 1	< 1
P-0235	< 0,1		< 1	< 1
P-0236	< 0,1		< 1	< 1
P-0237	< 0,1		< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0238	< 0,1		< 1	< 1
P-0239	< 0,1		< 1	< 1
P-0240	< 0,1		< 1	< 1
P-0241	< 0,1		< 1	< 1
P-0242	< 0,1		> 1	> 1
P-0243	< 0,1		> 1	> 1
P-0244	< 0,1		> 1	> 1
P-0245	< 0,1		< 1	< 1
P-0246	< 0,1		> 1	> 1
P-0247	< 0,1		< 1	< 1
P-0248	< 0,1		< 1	< 1
P-0249	< 0,1		< 1	< 1
P-0251	< 0,1		> 1	> 1
P-0252	< 0,1		< 1	< 1
P-0253	< 0,1		> 1	> 1
P-0254	< 0,1		< 1	< 1
P-0255	< 0,1		< 1	< 1
P-0256	< 0,1		< 1	< 1
P-0257	> 0,1			> 1
P-0258	< 0,1		< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0259	< 0,1		< 1	< 1
P-0260	< 0,1		< 1	< 1
P-0261	< 0,1		< 1	< 1
P-0262	< 0,1		< 1	< 1
P-0263	< 0,1		< 1	< 1
P-0264	< 0,1		< 1	< 1
P-0265	< 0,1	> 2	< 1	< 1
P-0266	< 0,1		< 1	< 1
P-0267	> 0,1			
P-0268	< 0,1		< 1	< 1
P-0269	< 0,1		< 1	< 1
P-0270	< 0,1		< 1	< 1
P-0271	< 0,1		< 1	< 1
P-0272	> 0,1			
P-0273			< 1	< 1
P-0274	< 0,1		< 1	> 1
P-0275	< 0,1		< 1	< 1
P-0276	< 0,1		< 1	> 1
P-0277	> 0,1		< 1	< 1
P-0279	< 0,1		> 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , µM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , µM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , µM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0280			< 1	< 1
P-0281	< 0,1		< 1	< 1
P-0282	< 0,1		< 1	< 1
P-0283	< 0,1		> 1	< 1
P-0284			< 1	< 1
P-0285	< 0,1		< 1	< 1
P-0286	< 0,1		> 1	< 1
P-0287		> 4	< 1	< 1
P-0288	< 0,1	> 2	< 1	< 1
P-0289	< 0,1		< 1	< 1
P-0291	> 0,1			
P-0292			< 1	< 1
P-0293	< 0,1		< 1	< 1
P-0294	< 0,1		> 1	> 1
P-0295	< 0,1	> 2	< 1	< 1
P-0297	< 0,1		> 1	> 1
P-0298	< 0,1		> 1	> 1
P-0299	< 0,1		> 1	> 1
P-0300	< 0,1	> 4	< 1	> 1
P-0301	< 0,1		< 1	> 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0302	< 0,1		< 1	< 1
P-0303	< 0,1		> 1	> 1
P-0304	< 0,1		< 1	< 1
P-0305	< 0,1		< 1	< 1
P-0306	< 0,1		> 1	< 1
P-0307	< 0,1		< 1	< 1
P-0308	< 0,1		< 1	< 1
P-0309	< 0,1		< 1	< 1
P-0310	< 0,1		< 1	< 1
P-0311	< 0,1		< 1	< 1
P-0312	< 0,1		< 1	< 1
P-0313	< 0,1		< 1	< 1
P-0314	< 0,1		< 1	< 1
P-0315	< 0,1		< 1	< 1
P-0316	< 0,1		< 1	< 1
P-0317	< 0,1		< 1	< 1
P-0318	< 0,1		< 1	< 1
P-0319	< 0,1		< 1	< 1
P-0320	> 0,1			
P-0321	< 0,1		< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , μM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , μM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0322	< 0,1		< 1	< 1
P-0324	< 0,1		< 1	< 1
P-0325	< 0,1		< 1	> 1
P-0326	< 0,1		> 1	> 1
P-0327	< 0,1		< 1	< 1
P-0334	< 0,1	> 2	> 1	> 1
P-0335	< 0,1		< 1	< 1
P-0336	> 0,1	> 4		
P-0337	< 0,1		> 1	> 1
P-0338	< 0,1		< 1	< 1
P-0339	< 0,1		< 1	< 1
P-0340	< 0,1		< 1	< 1
P-0223	> 0,1			
P-0224	< 0,1		< 1	< 1
P-0225	< 0,1		< 1	< 1
P-0226	< 0,1		< 1	< 1
P-0227	< 0,1		< 1	< 1
P-0228	< 0,1		< 1	< 1
P-0229	< 0,1		< 1	< 1
P-0230	< 0,1		< 1	< 1

Hợp chất số	Hoạt tính sinh học (IC ₅₀ , µM)	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ , µM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ , µM)	
	V600E	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
P-0231	< 0,1		< 1	< 1
P-0232	< 0,1		< 1	< 1
P-0233	< 0,1		> 1	> 1
P-0117	> 0,1		> 1	> 1
P-0116	< 0,1		< 1	< 1
P-0115	< 0,1		< 1	< 1
P-0114	< 0,1		< 1	< 1
P-0113	< 0,1		< 1	< 1
P-0112	< 0,1		< 1	< 1
P-0111	< 0,1		< 1	< 1
P-0110	< 0,1		< 1	< 1

Bảng dưới đây thể hiện số liệu hoạt tính hoạt hóa tế bào IPC-298_P-ERK, hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào A375_P-ERK và COLO205 đối với một số hợp chất lấy làm ví dụ đã biết trong lĩnh vực này.

Hợp chất	Hoạt tính tế bào (EC ₅₀ µM)	Hoạt tính tế bào (IC ₅₀ µM)	
	IPC-298_P-ERK	A375	COLO205
N-[3-(5-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl)-2,4-diflo-phenyl]propan-1-sulfonamit	< 0,5	< 0,8	< 1
N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]-	< 0,5	< 0,5	< 1

2-flo-benzensulfonamit			
N-[2,4-diflo-3-[5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-cacbonyl]phenyl]-2,5-diflo-benzensulfonamit	< 1	< 0,5	< 1

Tính chất dược động học của hợp chất (kể cả dạng rắn hoặc chế phẩm bất kỳ của nó) được đánh giá ở chuột Sprague Dawley đực hoặc chó Beagle đực. Chuột được cho sử dụng hợp chất hằng ngày hoặc bằng cách tiêm trong tĩnh mạch bằng cách sử dụng ống thông động mạch cảnh được cấy bằng cách phẫu thuật hoặc qua đường miệng (PO). Mỗi hợp chất được điều chế dưới dạng dung dịch gốc 20mg/ml trong dimetyl sulfoxit, mà được pha loãng tiếp để tạo ra nguyên liệu định lượng có nồng độ cần thiết cho chế phẩm dùng qua đường tĩnh mạch hoặc qua đường miệng. Để sử dụng qua đường tĩnh mạch, nguyên liệu sử dụng được pha loãng vào hỗn hợp Solutol®:etanol:nước (1:1:8). Để sử dụng qua đường miệng, nguyên liệu sử dụng được pha loãng vào metylxenluloza 1%. Ở dạng hộp (hoặc mỗi hợp chất, dạng rắn của nó hoặc chế phẩm của nó được sử dụng riêng rẽ), hợp chất được pha loãng với nồng độ 0,5mg/ml mỗi hộp để sử dụng trong tĩnh mạch và 0,4mg/ml mỗi hộp để sử dụng qua đường miệng và cho sử dụng lần lượt ở hàm lượng 1mg/kg (2ml/kg) hoặc 2mg/kg (5ml/kg). Đối với động vật được sử dụng hợp chất trong tĩnh mạch, mẫu máu tĩnh mạch đuôi được thu hồi cùng với chất chống đông lithi heparin tại các thời điểm 5, 15, 30, và 60 phút và 4, 8, và 24 giờ sau khi sử dụng mỗi ngày. Đối với động vật được sử dụng hợp chất qua đường miệng, mẫu máu tĩnh mạch đuôi được thu hồi cùng với chất chống đông lithi heparin tại các thời điểm 30 phút, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi sử dụng mỗi ngày. Chó được cho sử dụng hằng ngày viên nang dùng qua đường miệng trong chế phẩm thích hợp ở nồng độ 50mg/ml. Mẫu máu tĩnh mạch đầu được thu hồi cùng với chất chống đông lithi heparin ở các thời điểm 30 phút, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi sử dụng mỗi ngày. Toàn bộ các mẫu được xử lý trong huyết thanh và làm đông lạnh cho lần phân tích sau đó của mỗi hợp chất bằng phép phân tích LC/MS/MS. Mức huyết thanh dưới dạng hàm của thời gian được vẽ đồ thị để đánh giá AUC (ng*giờ/ml). Tốt hơn, nếu hợp chất theo sáng chế thể hiện tính chất dược động học

được cải thiện so với các hợp chất đã được mô tả trước đây, nghĩa là, về cơ bản, chúng có một hoặc nhiều giá trị AUC, Cmax và nửa đời cao hơn so với các giá trị tương ứng của các hợp chất đã được mô tả trước đây.

Chuyên gia trong lĩnh vực này dễ dàng hiểu được rằng sáng chế được làm cho thích hợp để thu được các kết quả và lợi ích đã nêu, cũng như các kết quả và lợi ích vốn có ở đây. Các phương pháp, biến thể và tổ hợp được mô tả ở đây dưới dạng đại diện hiện tại của các phương án được ưu tiên là ví dụ minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các thay đổi ở đây và các sử dụng khác sẽ xảy ra đối với chuyên gia trong lĩnh vực này cũng thuộc tinh thần của sáng chế, được xác định bởi phạm vi của yêu cầu bảo hộ.

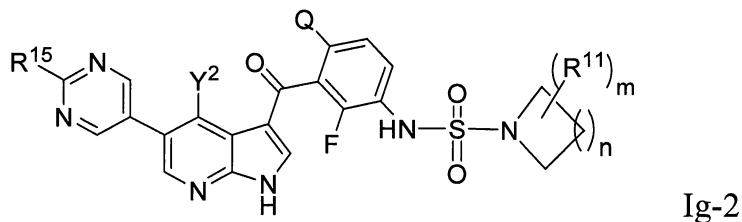
Trong lúc sáng chế được mô tả bằng cách tham khảo các phương án cụ thể, hiển nhiên là các phương án và biến thể khác có thể được tạo ra bởi chuyên gia trong lĩnh vực này mà không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi bảo hộ thực của sáng chế.

Ngoài ra, trong đó các dấu hiệu hoặc khía cạnh của sáng chế được mô tả theo các thuật ngữ của nhóm Markush hoặc các nhóm khác, chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng sáng chế cũng được mô tả bằng cách đó theo các thuật ngữ của thành viên riêng rẽ bất kỳ hoặc nhóm phụ của các thành viên của nhóm Markush hoặc nhóm khác.

Hơn nữa, nếu không được chỉ ra theo nghĩa ngược lại, khi các giá trị số khác được thể hiện đối với các phương án, phương án bổ sung được mô tả bằng cách lấy 2 giá trị khác nhau bất kỳ dưới dạng điểm kết thúc của một khoảng. Các khoảng này cũng thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế được mô tả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (Ig-2):



trong đó R^{15} là xyclopropyl;

Y^2 là H, halogen, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{3-8} xycloalkyl- C_{0-4} alkyl hoặc $(R^2)(R^3)N-$, trong đó mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{3-8} xycloalkyl- C_{0-4} alkyl, heteroxycloalkyl và heteroxycloalkyl- C_{1-4} alkyl; hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng có từ ba đến tám cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại bổ sung làm thành phần vòng được chọn từ N, O hoặc S; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng từ một đến ba nhóm độc lập được chọn từ R^e ;

Q được chọn từ H, F, Cl hoặc CH_3 ;

R^{11} là C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl, C_{3-8} xycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc R^e ;

chỉ số dưới m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

chỉ số dưới n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5; và

R^e được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $-CH=CH_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(S)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-OR^f$, $-SR^f$, $-OC(O)R^f$, $-OC(S)R^f$, $-C(O)R^f$, $-C(S)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(S)OR^f$, $-S(O)R^f$, $-S(O)_2R^f$, $-C(O)NHR^f$, $-C(S)NHR^f$, $-C(O)NR^fR^f$, $-$

$C(S)NR^fR^f$, $-S(O)_2NHR^f$, $-S(O)_2NR^fR^f$, $-C(NH)NHR^f$, $-C(NH)NR^fR^f$, $-NHC(O)R^f$, $-NHC(S)R^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^fC(S)R^f$, $-NHS(O)_2R^f$, $-NR^fS(O)_2R^f$, $-NHC(O)NHR^f$, $-NHC(S)NHR^f$, $-NR^fC(O)NH_2$, $-NR^fC(S)NH_2$, $-NR^fC(O)NHR^f$, $-NR^fC(S)NHR^f$, $-NHC(O)NR^fR^f$, $-NHC(S)NR^fR^f$, $-NR^fC(O)NR^fR^f$, $-NR^fC(S)NR^fR^f$, $-NHS(O)_2NHR^f$, $-NR^fS(O)_2NH_2$, $-NR^fS(O)_2NHR^f$, $-NHS(O)_2NR^fR^f$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^f$, $-NHR^f$, $-NR^fR^f$ và R^f , trong đó R^f là C_{1-6} alkyl hoặc aryl;

trong đó xycloalkyl tự nó hoặc là một phần của phần tử thể khác, chỉ hệ vòng cacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no hoặc không no, không thơm có 3-8 thành phần vòng; và

heteroxycloalkyl chỉ nhóm xycloalkyl no hoặc không no không thơm chứa từ một đến năm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và (các) nguyên tử nitơ tùy ý được thế bốn bậc, các nguyên tử vòng còn lại là C, trong đó một hoặc hai nguyên tử C có thể tùy ý được thay thế bằng cacbonyl;

hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của chúng.

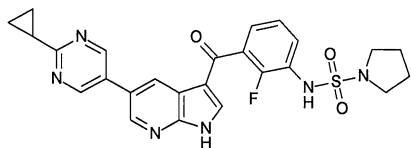
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^{11} là halogen, C_{1-6} alkyoxycarbonyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-(CO)NH- hoặc C_{1-6} alkyl-(CO)(C_{1-6} alkyl)N-.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó Q là H hoặc F.

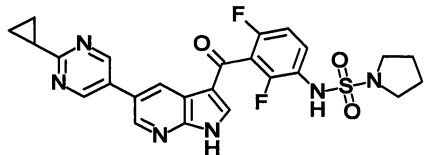
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Y^2 là H.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó n là 2, và m là 0, 1 hoặc 2.

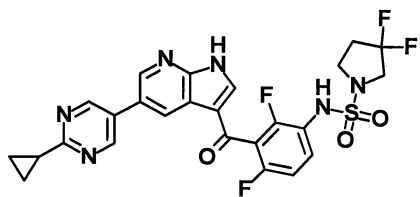
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, được chọn từ:



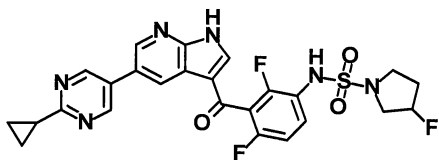
(P-0048),



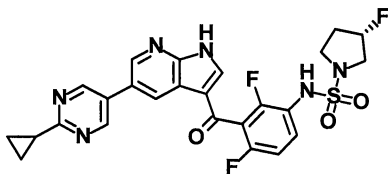
(P-0241),



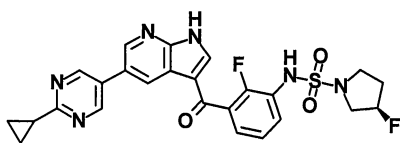
(P-0288),



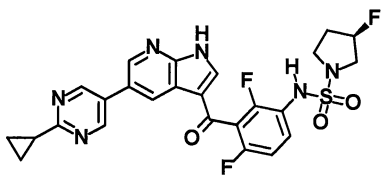
(P-0339),



(P-0289),



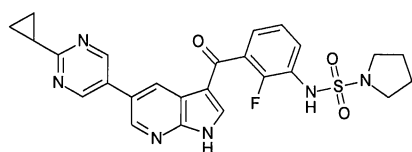
(P-0327), và



(P-0338)

hoặc muối được dụng của nó.

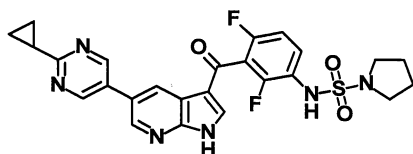
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0048)

hoặc muối được dụng của nó.

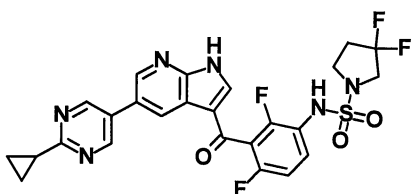
8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0241)

hoặc muối được dụng của nó.

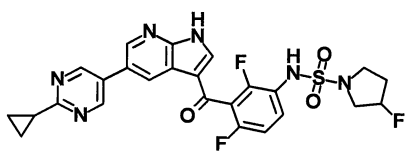
9. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0288)

hoặc muối được dụng của nó.

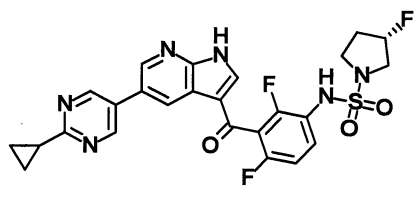
10. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0339)

hoặc muối được dụng của nó.

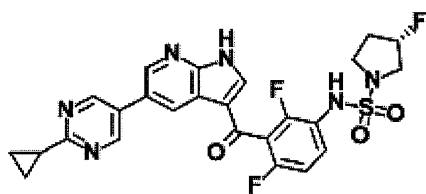
11. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0289)

hoặc muối được dụng của nó.

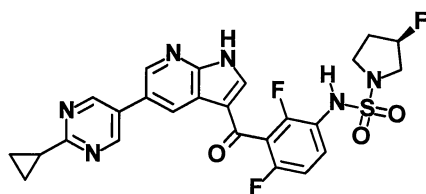
12. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0327)

hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:



(P-0338)

hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang được dụng.

15. Dược phẩm theo điểm 14, còn chứa chất điều trị khác được chọn từ nhóm bao gồm chất alkyl hóa, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, adozelesin, altretamin, bendamustin, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquon, carmofur, carmustin, chlorambucil, cisplatin, xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, etoglucid, fotemustin, hepsulfam, ifosfamid, improsulfan, irofulven, lomustin, mannosulfan, mecloetamin, melphalan,

mitobronitol, nedaplatin, nimustin, oxaliplatin, piposulfan, prednimustin, procarbazin, ranimustin, satraplatin, semustin, streptozoxin, temozolomit, thiotepa, treosulfan, triaziqun, trietylenmelamin, triplatin tetranitrat, trofosphamit, và uramustin; chất kháng sinh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aclarubixin, amrubixin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitruxin, epirubixin, idarubixin, menogaril, mitomycin, neocarzinostatin, pentostatin, pirarubixin, plicamycin, valrubixin, và zorubixin; chất chống chuyển hóa, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aminopterin, azaxitidin, azathioprin, capexitabin, cladribin, clofarabin, xytarabin, dexitabin, floxuridin, fludarabin, 5-fluoruraxil, gemxitabin, hydroxyure, mercaptopurin, methotrexat, nelarabin, pemetrexed, azathioprin, raltitrexed, tegafur-uraxil, thioguanin, trimethoprim, trimetrexat, và vidarabin; chất trị liệu miễn dịch, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, và tremelimumab; hormon hoặc chất đối kháng hormon, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anastrozol, androgen, buserelin, diethylstilbestrol, exemestan, flutamit, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolit, magestrol, raloxifen, tamoxifen, và toremifen; taxan, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, và tesetaxel; retinoit, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alitretinoin, bexaroten, fenretinit, isotretinoin, và tretinoin; alkaloit, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, demecolxin, homoharringtonin, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, và vinorelbin; chất chống hình thành mạch, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomit, và thalidomit; chất ức chế topoisomeraza, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amsacrin, belotecan, edotecarin, etoposit, etoposit phosphat, exatecan, irinotecan (cũng là chất chuyển hóa có hoạt tính SN-38 (7-etyl-10-hydroxy-camptothecin)), lucanthone, mitoxantron, pixantron, rubitecan, teniposit, topotecan, và 9-aminocamptothecin; chất ức chế kinaza, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylat, lapatinib, motesanib

diphosphat (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib malat, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporin), và vatalanib; chất ức chế sự tải nạp tín hiệu đích bao gồm, nhưng không giới hạn ở bortezomib, geldanamycin, và rapamycin; chất cải biến đáp ứng sinh học, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, imiquimod, interferon- α , và interleukin-2; và các chất hóa trị liệu khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở 3-AP (3-amino-2-carboxyaldehyt thiosemicarbazon), altrasentan, aminoglutethimide, anagrelit, asparaginaza, bryostatin-1, xilengitit, elesclomol, eribulin mesylat (E7389), ixabepilone, lonidamin, masoprocol, mitoguanazon, oblimersen, sulindac, testolacton, tiazofurin, chất ức chế mTOR (ví dụ temsirolimus, everolimus, deforolimus), chất ức chế PI3K (ví dụ BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), chất ức chế Cdk4 (ví dụ PD-332991), chất ức chế Akt, chất ức chế Hsp90 (ví dụ tanespimycin) và chất ức chế farnesyltransferaza (ví dụ tipifarnib); chất ức chế MEK (ví dụ, AS703026, AZD6244 (selumetinib), AZD8330, BIX02188, CI1040 (PD184352), D-87503, GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, PDEA119 (BAY 869766), TAK-733).

16. Kit chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng của nó.