



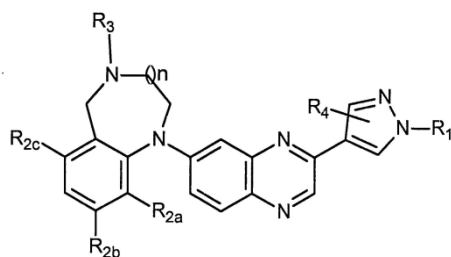
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 403/14; A61K 31/4985; A61P 35/00 (13) B



(21) 1-2016-04002 (22) 26/03/2015
(86) PCT/EP2015/056507 26/03/2015 (87) WO2015/144803 01/10/2015
(30) 14161820.7 26/03/2014 EP
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/04/2017 349A
(73) Astex Therapeutics Ltd (GB)
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA,
United Kingdom
(72) VERMEULEN, Wim (BE); HOSTYN, Steven Anna (BE); CUYCKENS, Filip Albert
Celine (BE); JONES, Russell Mark (GB); BROGGINI, Diego Fernando Domenico
(CH).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT QUINOXALIN HỮU DỤNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ
YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR) KINAZA, QUY TRÌNH
ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất quinoxalin có công thức (I) dưới đây, dược phẩm
chứa hợp chất này, quy trình điều chế nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh, ví dụ như
bệnh ung thư.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất quinoxalin, được phẩm chứa hợp chất này, quy trình điều chế hợp chất này để sử dụng trong điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

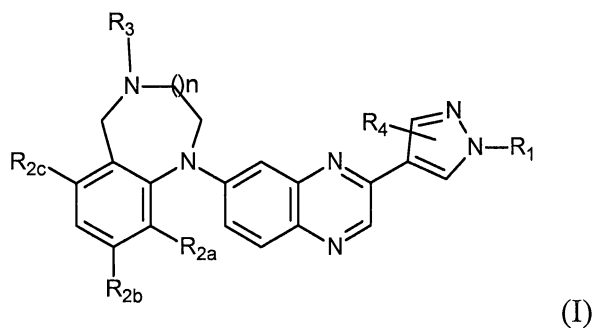
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tài liệu WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO2004/030635, WO2008/141065, WO2011/026579, WO2011/028947, WO2007/003419, WO00/42026, WO2012/154760, WO2011/047129, WO2003/076416, WO2002/096873, WO2000/055153, EP548934, US4166117, WO2011/135376, WO2012/073017, WO2013/061074, WO2013/061081, WO2013/061077, WO2013/061080, WO2013/179034, WO2013/179033, WO2014/174307 đều bộc lộ các dẫn xuất heterocyclyl.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là để khắc phục nhược điểm của các giải pháp kỹ thuật đã biết.

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



bao gồm cả dạng hỗn biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng $-C(=O)NHCH_3$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alkyl;

R_{2a} là hydro, flo hoặc clo;

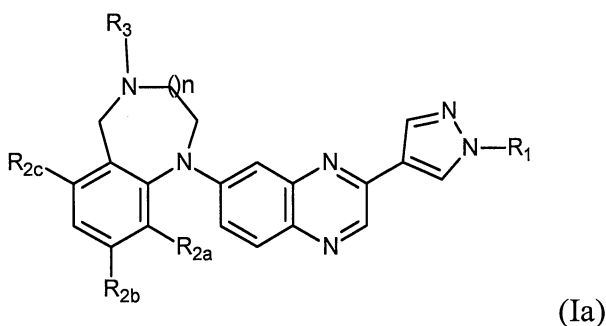
mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

R_3 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc C_{1-2} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl;

R_4 là hydro, metyl hoặc etyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia):



bao gồm cả dạng hỗn biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng $-C(=O)NHCH_3$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alkyl;

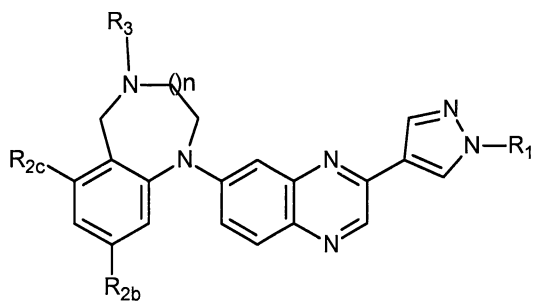
R_{2a} là hydro, flo hoặc clo;

mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

R_3 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, hoặc C_{1-2} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

bao gồm cả dạng hỗn biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

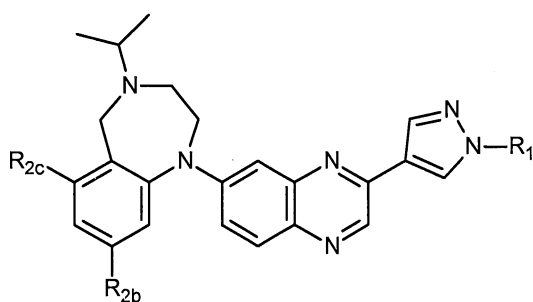
R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng $-C(=O)NHCH_3$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

R_3 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, hoặc C_{1-2} alkyl được thế bằng C_{3-6} cycloalkyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

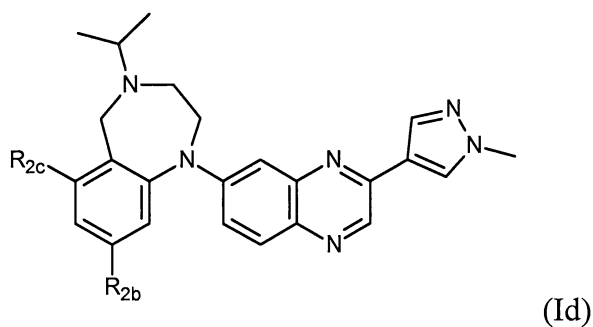
bao gồm cả dạng hỗn biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng $-C(=O)NHCH_3$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Id):

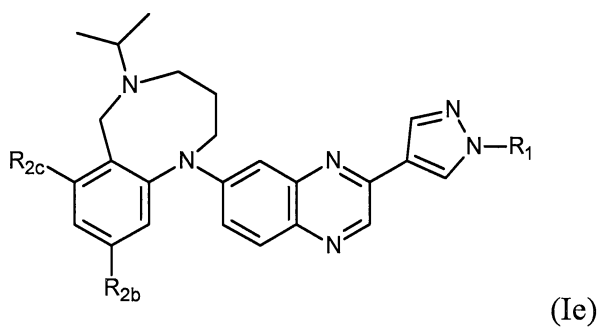


bao gồm cả dạng hỗn hợp hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ie):



bao gồm cả dạng hỗn hợp hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

R₁ là hydro, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl được thế bằng -C(=O)NHCH₃, hoặc C₁₋₆alkyl được thế bằng -S(=O)₂- C₁₋₄alkyl;

mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, công thức (I) trong phạm vi sáng chế này (bao gồm việc sử dụng, phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm tất cả các công thức phụ (ví dụ, Ia, Ib, Ic, Id), nhóm phụ, mức ưu tiên, các phương án và ví dụ được xác định ở đây.

Tiền tố “C_{x-y}” (trong đó x và y là số nguyên) như được sử dụng ở đây đề cập đến số nguyên tử cacbon trong nhóm cho trước. Do đó, nhóm C₁₋₆alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C₃₋₆cycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm hydroxyC₁₋₆alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, v.v..

Thuật ngữ ‘C₁₋₂alkyl’, ‘C₁₋₄alkyl’, hoặc ‘C₁₋₆alkyl’ như được sử dụng ở đây ở dạng nhóm hoặc một phần của nhóm đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 hoặc 2, hoặc từ 1 đến 4 hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl hoặc hexyl và tương tự.

Thuật ngữ ‘C₃₋₆cycloalkyl’ như được sử dụng ở đây đề cập đến vòng hydrocacbon no một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyl’ hoặc ‘hydroxyC₁₋₆alkyl’ như được sử dụng ở đây dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm đề cập đến nhóm C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₆alkyl như được xác định ở đây trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Do đó, thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyl’ hoặc ‘hydroxyC₁₋₆alkyl’ bao gồm monohydroxyC₁₋₄alkyl, monohydroxyC₁₋₆alkyl và cả polyhydroxyC₁₋₄alkyl và polyhydroxyC₁₋₆alkyl. Có thể là một, hai, ba hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl, sao cho hydroxyC₁₋₄alkyl hoặc hydroxyC₁₋₆alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và tương tự.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), n là số nguyên bằng 1.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), n là số nguyên bằng 2.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là methyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là ethyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_1 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2a} là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2a} là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2a} là flo.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2b} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2b} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2c} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2b} là metoxy và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_{2b} là hydroxyl và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), cả R_{2b} và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), cả R_{2b} và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_3 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là methyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_4 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R_4 là methyl hoặc ethyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I),

n là số nguyên bằng 1;

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là metyl;

R_{2a} là hydro hoặc flo, đặc biệt là hydro;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl;

R_4 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I),

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là metyl hoặc etyl;

R_{2a} là hydro hoặc flo, đặc biệt là hydro;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl hoặc metyl;

R_4 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), n là số nguyên bằng 1.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), n là số nguyên bằng 2.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là metyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là etyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_1 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2a} là hydro hoặc flo.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2a} là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2a} là flo.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2b} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2b} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2c} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2b} là metoxy và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_{2b} là hydroxyl và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), cả R_{2b} và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), cả R_{2b} và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_3 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia), R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là metyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia),

n là số nguyên bằng 1;

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là metyl;

R_{2a} là hydro hoặc flo, đặc biệt là hydro;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ia),

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là metyl hoặc etyl;

R_{2a} là hydro hoặc flo, đặc biệt là hydro;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl hoặc metyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), n là số nguyên bằng 1.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), n là số nguyên bằng 2.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là metyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là etyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_1 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_{2b} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_{2b} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_{2c} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_{2b} là metoxy và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_{2b} là hydroxyl và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), cả R_{2b} và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), cả R_{2b} và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_3 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib), R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là methyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib),

n là số nguyên bằng 1;

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là methyl;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ib),

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là methyl hoặc ethyl;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy;

R_3 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là C_{1-4} alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl hoặc methyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là methyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-6} alkyl, đặc biệt hơn là ethyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_1 là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_{2b} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_{2b} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_{2c} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_{2b} là metoxy và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), R_{2b} là hydroxyl và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), cả R_{2b} và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic), cả R_{2b} và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic),

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là methyl;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ic),

R_1 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl, đặc biệt hơn là methyl hoặc ethyl;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), R_{2b} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), R_{2b} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), R_{2c} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), R_{2b} là metoxy và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), R_{2b} là hydroxyl và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), cả R_{2b} và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Id), cả R_{2b} và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R₁ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl, đặc biệt là C₁₋₆alkyl, đặc biệt hơn là methyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R₁ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl, đặc biệt là C₁₋₆alkyl, đặc biệt hơn là ethyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R₁ là hydro.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R_{2b} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R_{2b} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R_{2c} là hydroxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R_{2b} là metoxy và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), R_{2b} là hydroxyl và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), cả R_{2b} và R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie), cả R_{2b} và R_{2c} là hydroxyl.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie),

R₁ là C₁₋₆alkyl, đặc biệt là C₁₋₄alkyl, đặc biệt hơn là methyl;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (Ie),

R₁ là C₁₋₆alkyl, đặc biệt là C₁₋₄alkyl, đặc biệt hơn là methyl hoặc ethyl;

R_{2b} là metoxy;

R_{2c} là metoxy.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I),

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R₁ là hydro hoặc C₁₋₆alkyl, đặc biệt là C₁₋₄alkyl, đặc biệt hơn là methyl hoặc ethyl;

R_{2a} là hydro hoặc flo, đặc biệt là hydro;

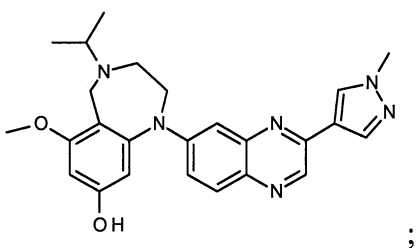
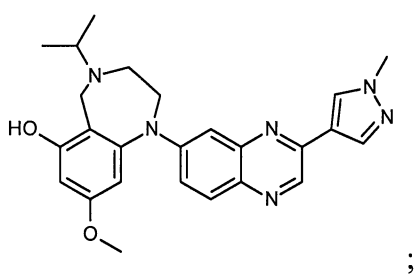
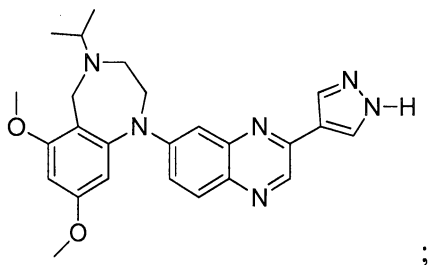
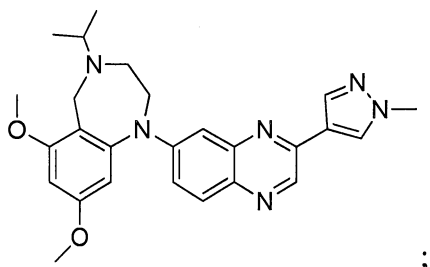
R_{2b} là metoxy hoặc hydroxyl;

R_{2c} là metoxy hoặc hydroxyl;

R₃ là C₁₋₆alkyl, đặc biệt hơn là C₁₋₄alkyl, còn đặc biệt hơn nữa là isopropyl hoặc methyl;

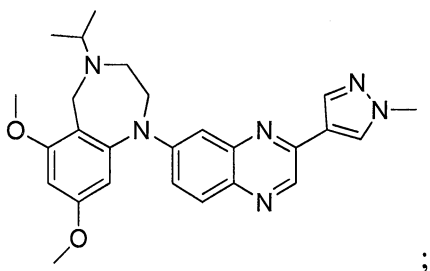
R₄ là hydro.

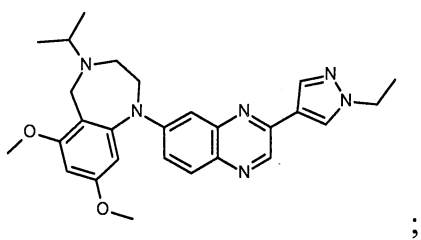
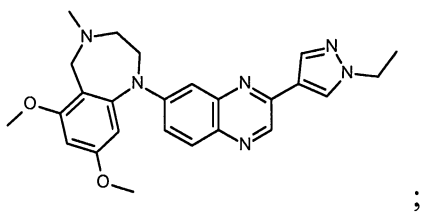
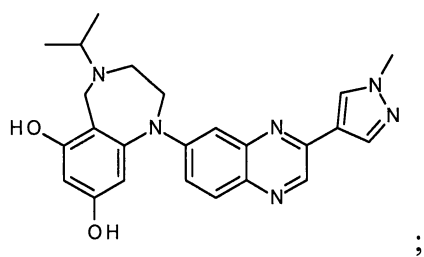
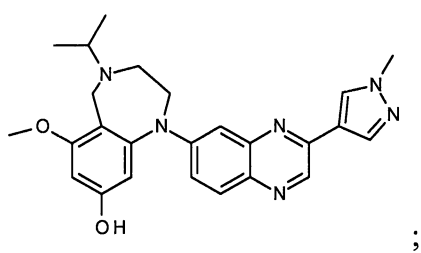
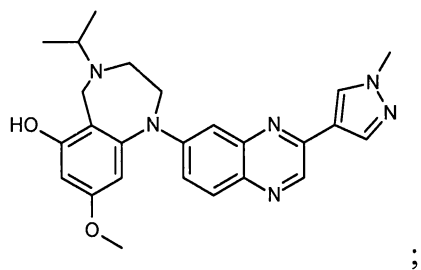
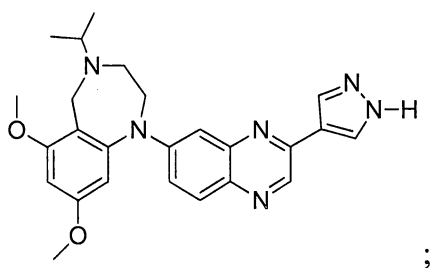
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây được chọn từ các hợp chất sau hoặc là một trong số các hợp chất sau:

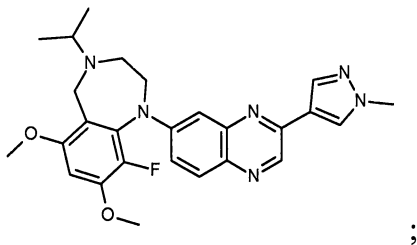


muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

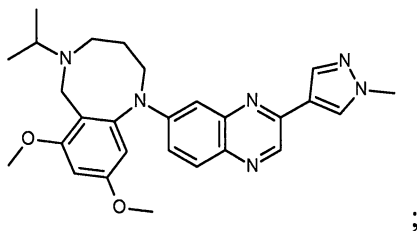
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây được chọn từ các hợp chất sau hoặc là một trong số các hợp chất sau:







;



;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

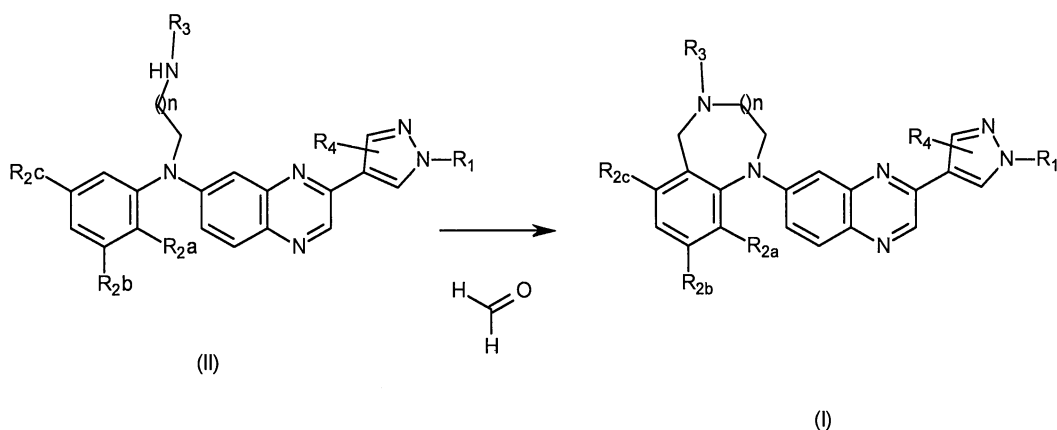
Để tránh hiểu lầm, cần hiểu rằng mỗi mức ưu tiên, phương án và ví dụ chung và riêng cho một phần tử thể có thể kết hợp với mỗi mức ưu tiên, phương án và ví dụ chung và riêng cho một hoặc nhiều, tốt hơn là, tất cả các phần tử thể khác như được xác định ở đây và tất cả các phương án được bao gồm trong sáng chế này.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)

Trong phần này, cũng như trong tất cả các phần khác của sáng chế này, trừ khi có quy định khác, công thức (I) cũng bao gồm tất cả nhóm phụ khác và ví dụ của chúng như được xác định ở đây.

Nói chung, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau.

Sơ đồ 1



Trong sơ đồ 1, áp dụng các điều kiện phản ứng sau:

1: phản ứng của chất trung gian có công thức (II) với formaldehyt với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ như dioxan, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu.

Với kiến thức của mình, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể biết điều kiện nào hoặc phần nào của phân tử cần được bảo vệ. Ví dụ, nhóm bảo vệ trên phần tử thế R_1 hoặc trên gốc pyrazol, hoặc nhóm bảo vệ trên phần tử thế R_3 hoặc trên phần tử thế $R_{2a,b,c}$ hoặc kết hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng được coi là có khả năng lựa chọn được nhóm bảo vệ khả thi

nhất, ví dụ như $-C(=O)-O-C_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $-O-C_6H_{11}$ hoặc $O-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc $-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3$.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất đoteri. Các hợp chất đoteri này có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian đoteri thích hợp trong quy trình tổng hợp.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau bằng các phản ứng đã biết trong lĩnh vực này hoặc sự biến đổi nhóm chức.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là hydro có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là $C_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc hydroxy $C_{1-6}\text{alkyl}$, bằng cách cho phản ứng với $C_{1-6}\text{alkyl-W}$ hoặc hydroxy $C_{1-6}\text{alkyl-W}$, trong đó W là nhóm rời

chuyển thích hợp, ví dụ như halo, ví dụ, bromo và tương tự, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như natri hydrua hoặc kali carbonat, và dung môi thích hợp, ví dụ như axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là hydro cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là C_{1-6} alkyl-OH, bằng cách cho phản ứng với $W-C_{1-6}$ alkyl-O-Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như natri hydrua, và dung môi thích hợp, ví dụ như N,N-dimetylformamit, sau đó phản ứng khử bảo vệ nhóm bảo vệ silyl bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

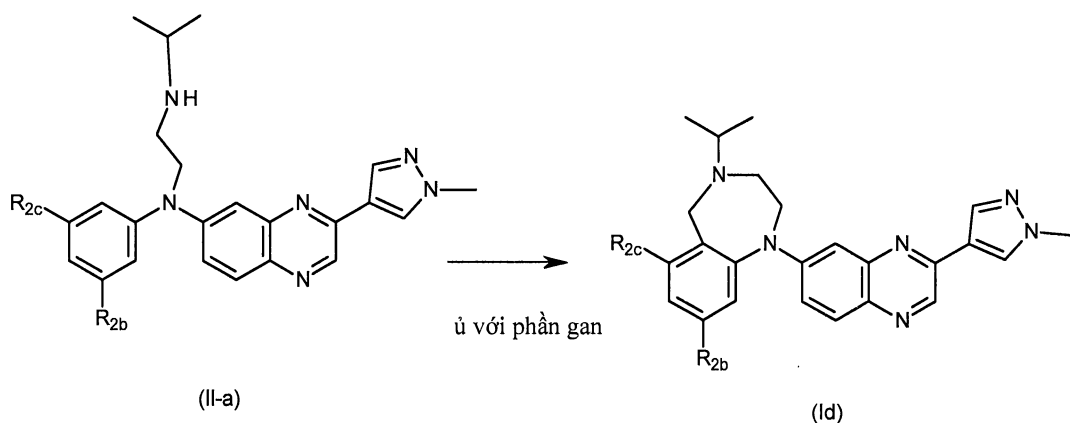
Hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là hydro, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là etyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alkyl, bằng cách cho phản ứng với C_{1-6} alkyl-vinylsulfon, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như trietylamin, và dung môi thích hợp, ví dụ như rượu, ví dụ metanol hoặc bằng cách cho phản ứng với C_{1-6} alkyl-2-bromoethylsulfon với sự có mặt của chất khử proton thích hợp, ví dụ như NaH, và dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_{2b} hoặc R_{2c} là $-OCH_3$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R_{2b} hoặc R_{2c} là $-OH$ bằng cách phản ứng với boron tribromua với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R_{2b} hoặc R_{2c} là $-OH$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R_{2b} hoặc R_{2c} là $-OCH_3$ bằng cách phản ứng với methyl iod với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như kali carbonat, và dung môi thích hợp, ví dụ như N,N-dimetylformamit.

Nói chung, hợp chất có công thức (Id) còn có thể được điều chế bằng cách ủ chúng với phần gan của động vật, ví dụ chuột cống hoặc người, và sau đó tách sản phẩm mong muốn ra khỏi môi trường ủ theo sơ đồ phản ứng sau.

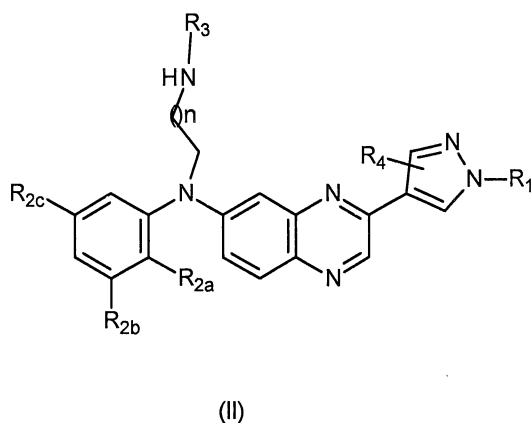
Sơ đồ 2



Chất trung gian có công thức (II) hoặc (II-a) có thể được điều chế như được mô tả trong WO2011/135376 (chẳng hạn các hợp chất có công thức (I-b) hoặc (I-b-3) của WO2011/135376).

Khía cạnh khác của sáng chế là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với formaldehyt với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ như dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu;



trong đó R₁, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R₃, R₄ và n như được xác định ở đây; và sau đó tùy ý chuyển hóa hợp chất có công thức (I) này thành hợp chất có công thức (I) khác.

Muối được dụng, solvat hoặc dẫn xuất của chúng

Trong phần này, cũng như trong tất cả các phần của sáng chế này, trừ khi có quy định khác, đề cập đến công thức (I) là bao gồm tất cả nhóm phụ, mức ưu tiên, các phương án và ví dụ khác của chúng như được xác định ở đây.

Trừ khi có quy định khác, việc đề cập đến hợp chất cụ thể còn bao gồm các dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân, chất hỗ biến, este, tiền dược chất, chất đồng vị và các dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được thảo luận dưới đây; tốt hơn là, dạng ion, hoặc muối hoặc chất hỗ biến hoặc chất đồng phân hoặc solvat của chúng; và tốt hơn nữa là, dạng ion, hoặc muối hoặc chất hỗ biến hoặc solvat hoặc dạng được bảo vệ của chúng, còn tốt hơn nữa là muối hoặc chất hỗ biến hoặc solvat của chúng. Nhiều hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng muối, ví dụ muối cộng axit hoặc, trong một số trường hợp nhất định, các muối của bazơ hữu cơ và vô cơ như muối carboxylat, muối sulphonat và muối phosphat. Tất cả các muối này nằm trong phạm vi của sáng chế, và nhắc đến hợp chất có công thức (I) là bao gồm các dạng muối của hợp chất này. Được đánh giá rằng nhắc đến “dẫn xuất” là bao gồm các dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân, chất hỗ biến, este, tiền dược chất, chất đồng vị và dạng được bảo vệ của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất như được xác định ở đây hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc solvat của nó. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất như được xác định ở đây hoặc muối hoặc solvat của nó. Việc nhắc đến hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của nó như được xác định ở đây là bao gồm, trong phạm vi của chúng, muối hoặc solvat hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

Dạng muối của hợp chất theo sáng chế thường là muối dược dụng, và ví dụ về muối dược dụng được thảo luận trong tài liệu Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. Tuy nhiên, muối không dược dụng cũng có thể được điều chế ở dạng trung gian mà sau đó có thể được chuyển hoá thành muối dược dụng. Các dạng muối không dược dụng, có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc tinh chế hoặc tách hợp chất theo sáng chế, cũng là một phần của sáng chế.

Muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất ban đầu chứa gốc bazơ hoặc axit bằng phương pháp hoá học thông thường như phương pháp được mô tả

trong tài liệu *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối đơn hoặc muối kép phụ thuộc vào pKa của axit từ đó tạo ra muối.

Muối cộng axit có thể được tạo thành từ các axit khác xa nhau, cả vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm các muối được tạo thành từ axit được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit 2,2-dicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic (ví dụ, axit L-ascorbic), axit L-aspartic, axit benzensulphonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit butanoic, axit (+) camphoric, axit camphor-sulphonic, axit (+)-(1*S*)-camphor-10-sulphonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulphuric, axit etan-1,2-disulphonic, axit etansulphonic, axit 2-hydroxyetansulphonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glucuronic (ví dụ, axit D-glucuronic), axit glutamic (ví dụ, axit L-glutamic), axit α -oxoglutaric, axit glycolic, axit hippuric, axit hydrobromic, axit clohydric, axit iothydric, axit isethionic, axit lactic (ví dụ, axit (+)-L-lactic, axit ($\pm$)-DL-lactic), axit lactobionic, axit maleic, axit malic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit ($\pm$)-DL-mandelic, axit metansulphonic, axit naphtalensulphonic (ví dụ, axit naphtalen-2-sulphonic), axit naphtalen-1,5-disulphonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit propionic, axit L-pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebacic, axit stearic, axit succinic, axit sulphuric, axit tanic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit toluensulphonic (ví dụ, *p*-toluensulphonic), axit undecylenic và axit valeric, cũng như axit amin được axyl hóa và nhựa trao đổi cation.

Một nhóm cụ thể các muối bao gồm muối được tạo ra từ axit axetic, axit clohydric, axit iothydric, axit phosphoric, axit nitric, axit sulphuric, axit xitric, axit

lactic, axit succinic, axit maleic, axit malic, axit isethionic, axit fumaric, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic, axit metansulphonic (mesylat), axit etansulphonic, axit naphtalensulphonic, axit valeric, axit axetic, axit propanoic, axit butanoic, axit malonic, axit glucuronic và axit lactobionic. Nhóm muối cộng axit khác bao gồm các muối được tạo ra từ axit axetic, axit adipic, axit ascorbic, axit aspartic, axit xitric, axit DL-lactic, axit fumaric, axit gluconic, axit glucuronic, axit hippuric, axit clohydric, axit glutamic, axit DL-malic, axit metansulphonic, axit sebacic, axit stearic, axit succinic và axit tartaric.

Nếu hợp chất là anion, hoặc có nhóm chức có thể là anion, thì muối có thể được tạo thành với cation thích hợp. Ví dụ về cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Na^+ và K^+ , cation kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+} , và các cation khác như Al^{3+} . Ví dụ về cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ion amoni (nghĩa là, NH_4^+) và ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion có nguồn gốc từ: etylamin, dietylamín, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và tromethamin, cũng như axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Trong đó hợp chất có công thức (I) chứa chức amin, các hợp chất này có thể tạo thành muối amoni bậc bốn, ví dụ bằng cách cho hợp chất này phản ứng với chất alkyl hóa theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các hợp chất amoni bậc bốn này nằm trong phạm vi công thức (I). Hợp chất có công thức (I) chứa chức amin cũng có thể tạo thành N-oxit. Bản mô tả này đề cập đến hợp chất có công thức (I) chứa chức amin còn bao gồm N-oxit. Trong hợp chất chứa các chức amin khác nhau, một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ có thể được oxy hóa để tạo thành N-oxit. Ví dụ cụ thể về N-oxit là N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của dị vòng chứa nitơ. N-oxit có thể được tạo thành bằng cách xử lý amin tương ứng bằng chất oxy hóa như hydro peroxit hoặc per-axit (ví dụ, axit peroxycarboxylic), xem ví dụ *Advanced Organic Chemistry*,

của Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Đặc biệt hơn, N-oxit có thể được tạo thành bằng quy trình của L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) trong đó hợp chất amin được phản ứng với axit *m*-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

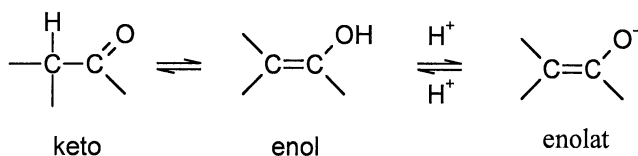
Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành solvat, ví dụ với nước (nghĩa là, hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “solvat” nghĩa là sự kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này liên quan đến sự thay đổi mức độ liên kết ion và liên kết cộng hóa trị, bao gồm liên kết hydro. Trong một số trường hợp nhất định, solvat có khả năng tách ra, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào lưới tinh thể của tinh thể rắn. Thuật ngữ “solvat” nhằm bao gồm cả pha dung dịch và solvat tách được. Ví dụ không giới hạn về solvat thích hợp bao gồm các hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng tác dụng sinh học của chúng trong khi chúng ở trong dung dịch.

Solvat đã được biết đến trong lĩnh vực hóa dược. Chúng có thể là quan trọng đối với quy trình điều chế chất (ví dụ, liên quan đến quá trình tinh chế, bảo quản chất (ví dụ, độ ổn định của chất) và dễ dàng xử lý chất và thường tạo thành ở dạng một phần của giai đoạn tách hoặc tinh chế của quá trình tổng hợp hóa học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định được bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn và được sử dụng lâu dài dù hydrat hoặc solvat khác được tạo thành bởi các điều kiện tách hoặc điều kiện tinh chế được sử dụng để điều chế hợp chất đã nêu. Ví dụ về các kỹ thuật này bao gồm phân tích nhiệt trọng lượng (thermogravimetric analysis - TGA), phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC), tinh thể học tia X (ví dụ, tinh thể học tia X tinh thể đơn hoặc nhiễu xạ bột tia X) và NMR trạng thái rắn (SS-NMR, còn được gọi là Magic Angle Spinning NMR hoặc MAS-NMR). Các kỹ thuật này là một phần lớn của bộ dụng cụ phân tích tiêu chuẩn của nhà hóa học như NMR, IR, HPLC và MS. Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể cân nhắc kỹ để tạo ra solvat sử dụng các điều kiện kết tinh bao gồm lượng dung môi cần cho solvat cụ thể. Do đó, các phương pháp chuẩn được mô tả ở trên có thể được sử dụng để tạo solvat. Cũng

được bao gồm trong công thức (I) là các phức bất kỳ (ví dụ, bao gồm dạng phức hoặc dạng lưới với các hợp chất như cyclodextrin, hoặc phức với kim loại) của hợp chất.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng đa hình (tinh thể) hoặc vô định hình và được bao gồm trong phạm vi sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở một số dạng đồng phân hình học, dạng hổ biến khác nhau và đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng này. Để tránh hiểu lầm, khi hợp chất có thể tồn tại ở một trong số các dạng đồng phân hình học hoặc dạng hổ biến khác nhau và chỉ một dạng đặc biệt được mô tả hoặc thể hiện, thì tất cả các dạng khác bao gồm trong công thức (I). Các ví dụ khác về dạng hổ biến bao gồm, ví dụ, dạng keto-, enol-, và enolat-, như trong, ví dụ, các cặp hổ biến sau: keto/enol (được minh họa dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amidin/enediamin, nitroso/oxim, thioketon/enethiol, và nitro/aci-nitro.



Trong đó hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm bất đối, và có thể tồn tại ở dạng chứa hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của nó (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, epime và chất đồng phân không đối quang), ở dạng chất đồng phân quang học riêng lẻ, hoặc hỗn hợp (ví dụ, hỗn hợp raxemic) của hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, trừ khi có quy định khác. Chất đồng phân quang học có thể được đặc trưng và được nhận biết bởi hoạt tính quang của chúng (nghĩa là ở dạng chất đồng phân + và –, hoặc chất đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được đặc trưng về mặt hóa học lập thể tuyệt đối sử dụng danh pháp “R và S” được phát triển bởi Cahn, Ingold and Prelog, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry* của Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, trang 109-114, và xem Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Chất đồng phân quang học có thể được tách bằng một số kỹ thuật bao gồm sắc ký bất đối (sắc ký trên giá đỡ bất đối) và các kỹ thuật này đã được biết đến đối với

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo phương án thay thế sắc ký bất đối, chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách tạo ra các muối đồng phân không đối quang với các axit bất đối như axit (+)-tartaric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartaric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và axit (-)-camphorsulphonic, tách chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh ưu tiên, và sau đó phân ly các muối này để tạo ra chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ của bazơ tự do.

Trong đó hợp chất có công thức (I) tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều dạng đồng phân quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể bộc lộ ưu điểm so với chất đồng phân đối ảnh kia, ví dụ, về mặt hoạt tính sinh học. Do đó, trong một số trường hợp nhất định, có thể mong muốn sử dụng chỉ một chất điều trị bệnh của cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong số nhiều chất đồng phân không đối quang. Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm bất đối, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt ở dạng chất đồng phân quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc hơn (ví dụ, gần như tất cả) tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt ở dạng chất đồng phân quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Khi dạng đồng phân cụ thể được nhận biết (ví dụ, cấu hình S, hoặc chất đồng phân E), nghĩa là dạng đồng phân này gần như không chứa (các) chất đồng phân khác, nghĩa là dạng đồng phân này có mặt trong ít nhất 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn (ví dụ, gần như tất cả) tổng lượng hợp chất theo sáng chế.

Bất cứ là ở trên đây hoặc dưới đây, hợp chất bao gồm liên kết sau  cho thấy rằng hợp chất này là chất đồng phân lập thể đơn chưa biết cấu hình hoặc hỗn hợp các chất đồng phân lập thể.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có một hoặc nhiều phần tử thế đồng vị, và nhắc đến thành phần cụ thể là bao gồm tất cả các đồng vị trong phạm vi của thành phần này. Ví dụ, nhắc đến hydro là bao gồm ^1H , ^2H (D), và ^3H (T) trong

phạm vi của nó. Tương tự, nhắc đến cacbon và oxy là bao gồm ^{12}C , ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O tương ứng trong phạm vi của nó. Chất đồng vị có thể có hoạt tính phóng xạ hoặc không có hoạt tính phóng xạ. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất này không chứa chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ. Các hợp chất này được ưu tiên để sử dụng điều trị bệnh. Tuy nhiên, theo phương án khác, hợp chất này có thể chứa một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ. Các hợp chất chứa chất đồng vị phóng xạ này có thể được sử dụng trong phạm vi chẩn đoán bệnh.

Este như este của axit carboxylic và acyloxy este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl cũng được bao gồm trong công thức (I). Theo một phương án của sáng chế, công thức (I) bao gồm este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm hydroxyl. Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất (I) không bao gồm este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm hydroxyl. Ví dụ về nhóm acyloxy (este nghịch đảo) được đại diện bởi $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, trong đó R là phần tử thể acyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm C_{3-20} heterocyclyl, hoặc nhóm C_{5-20} aryl, tốt hơn là nhóm C_{1-7} alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm acyloxy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (axetoxyl), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, và $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

Ví dụ, một số tiền dược chất là este của hợp chất hoạt tính (ví dụ, este không bền khả dụng sinh lý về mặt chuyển hóa). “Tiền dược chất” nghĩa là, ví dụ, hợp chất bất kỳ được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất có hoạt tính sinh học có công thức (I). Trong khi chuyển hóa, nhóm este được tách ra để thu được dược chất hoạt tính. Các este này có thể được tạo thành bằng cách este hóa, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm hydroxyl trong hợp chất ban đầu, với, nếu thích hợp, việc bảo vệ trước các nhóm hoạt tính khác bất kỳ có mặt trong hợp chất gốc, sau đó khử bảo vệ nếu cần.

Ví dụ về este không bền về mặt chuyển hóa bao gồm C_{1-6} aminoalkyl [ví dụ, aminoetyl; 2-(N,N-diethylamino)etyl; 2-(4-morpholino)etyl]; và acyloxy- C_{1-7} alkyl [ví dụ, acyloxymetyl; acyloxyetyl; pivaloyloxymetyl; axetoxymetyl; 1-axetoxetyl; 1-(1-metoxyl-1-metyl)etyl-carbonyloxyetyl; 1-(benzoyloxy)etyl; isopropoxy-carbonyloxymetyl; 1-isopropoxy-carbonyloxyetyl; cyclohexyl-carbonyloxymetyl;

1-xyclohexyl-carbonyloxyetyl; xyclohexyloxy-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyloxy-carbonyloxyetyl; (4-tetrahydropyranyloxy) carbonyloxymetyl; 1-(4-tetrahydropyranyloxy)carbonyloxyetyl; (4-tetrahydropyranyl)carbonyloxymetyl; và 1-(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxyetyl]. Ngoài ra, một số tiền dược chất được hoạt hóa enzym để tạo ra hợp chất hoạt tính, hoặc hợp chất mà, khi phản ứng hóa học tiếp, tạo ra hợp chất hoạt tính (ví dụ, trong liệu pháp tiền dược chất enzym hướng đến kháng thể (antigen-directed enzyme pro-drug therapy - ADEPT), liệu pháp tiền dược chất hướng gen (gene-directed enzyme pro-drug therapy - GDEPT) và liệu pháp tiền dược chất enzym hướng đến phối tử (ligand-directed enzyme pro-drug therapy - LIDEPT) v.v.). Ví dụ, tiền dược chất có thể là dẫn xuất đường hoặc liên kết glycosit khác, hoặc có thể là dẫn xuất este của axit amin.

Protein Tyrosin Kinaza (PTK)

Hợp chất theo sáng chế mô tả ở đây ức chế hoặc điều biến hoạt tính một số tyrosin kinaza, và do đó hợp chất này có tác dụng trong việc điều trị hoặc phòng bệnh, đặc biệt là điều trị, bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian tyrosin kinaza, đặc biệt là FGFR.

FGFR

Họ yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor - FGF) của thụ thể protein tyrosin kinaza (PTK) điều biến mảng khác của các chức năng sinh lý bao gồm phân bào, chữa lành vết thương, biệt hóa tế bào và tạo mạch, và phát triển. Cả sự tăng sinh cũng như sự phát triển tế bào bình thường và ác tính đều bị tác động bởi các thay đổi về nồng độ FGF cục bộ, phân tử tín hiệu ngoại bào mà hoạt động như chất tự tiết cũng như yếu tố cận tiết tố. Tín hiệu FGF tự liệt có thể là đặc biệt quan trọng trong sự tiến triển của bệnh ung thư phụ thuộc hormone steroid đến trạng thái không phụ thuộc hormone. FGF và các thụ thể của chúng được biểu hiện ở mức tăng các mô khác nhau và dòng tế bào và sự quá biểu hiện được cho là góp phần vào kiểu hình ác tính. Ngoài ra, một số gen đột biến gây bệnh ung thư là tương đồng với gen mã hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng, và có khả năng hoạt hóa khác thường tín hiệu phụ thuộc FGF ở bệnh ung thư tuyến tụy ở người (Knights et al.,

Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)).

Hai thành phần đầu tiên là yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có tính axit (aFGF hoặc FGF1) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có tính bazơ (bFGF hoặc FGF2), và đến nay, ít nhất hai mươi thành phần phân biệt của họ FGF được nhận diện. Đáp ứng tế bào với FGF được truyền qua bốn kiểu thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) của protein xuyên màng tyrosin-kinaza ái lực cao được đánh số từ 1 đến 4 (FGFR1 đến FGFR4).

Sự phá vỡ con đường FGFR1 ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào khối u vì kinaza này được hoạt hóa trong nhiều kiểu u ngoài sự tăng sinh tế bào nội mô. Việc quá biểu hiện và hoạt tính của FGFR1 trong hệ mạch liên quan đến khối u được gợi ý đóng vai trò đối với các phân tử này trong việc tạo mạch khối u.

Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng liên kết giữa sự biểu hiện FGFR1 và tình trạng nổi u ung thư trong ung thư biểu mô tiểu thùy cổ điển (Classic Lobular Carcinomas - CLC). CLC giải thích cho 10-15% tổng số bệnh ung thư vú và, nói chung, thiếu sự biểu hiện p53 và Her2 trong khi phần còn lại là sự biểu hiện của thụ thể oestrogen. Sự khuếch đại gen của 8p12-p11.2 được chứng minh trong ~50% trường hợp CLC và sự khuếch đại gen này đã thể hiện là được liên kết với sự biểu hiện FGFR1 tăng lên. Các nghiên cứu sơ bộ với siRNA trực tiếp kháng FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, thể hiện dòng tế bào mang khuếch đại này đặc biệt nhạy với sự ức chế con đường tín hiệu.

Sarcoma cơ vân (Rhabdomyosarcoma - RMS) là sarcoma mô mềm phổ biến nhất ở bệnh nhi có khả năng là do sự tăng sinh khác thường và sự biệt hóa trong việc tạo cơ xương. FGFR1 là quá biểu hiện trong khối u sarcoma cơ vân nguyên phát và được kết hợp với giảm methyl của vùng 5' CpG và biểu hiện bất thường của các gen AKT1, NOG, và BMP4. FGFR1 cũng được liên kết với bệnh ung thư phổi có vảy, bệnh ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm, u bào hình sao, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, khối u ác tính, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung.

Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 có ái lực cao đối với thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi có tính axit và/hoặc bazơ, cũng như phối tử thụ thể tăng trưởng tế bào keratin. Thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 còn tạo tác dụng tạo xương hiệu quả của FGF trong khi biệt hóa và tăng trưởng nguyên bào xương. Các đột biến trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2, dẫn đến sự thay đổi chức năng phức hợp, được thể hiện gây ra xương hóa bất thường đường khớp sọ (dính liền sớm khớp sọ), bao hàm vai trò chính của tín hiệu FGFR trong sự hình thành xương trong màng. Ví dụ, hội chứng Apert (AP), đặc trưng bởi sự hóa cứng sớm đường khớp sọ, đa số trường hợp được kết hợp với sự đột biến điểm làm tăng chức năng trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2. Ngoài ra, thử nghiệm đột biến ở bệnh nhân mắc hội chứng dính liền sớm khớp sọ cho thấy một số đột biến FGFR2 tái diễn giải thích cho các dạng nghiêm trọng của hội chứng Pfeiffer. Các đột biến đặc biệt của FGFR2 bao gồm W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R trong FGFR2.

Các bất thường nghiêm trọng khác nhau trong sự phát triển khung xương của người, bao gồm các hội chứng Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata, và Pfeiffer kết hợp với sự xuất hiện các đột biến trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2. Hầu hết, nếu không phải là tất cả, các trường hợp hội chứng Pfeiffer (Pfeiffer Syndrome - PS) còn do đột biến *de novo* của gen thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 gây ra, và gần đây thể hiện rằng các đột biến trong thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 phá vỡ một trong số các quy tắc chính điều chỉnh đặc tính của phối tử. Nghĩa là, hai dạng ghép đột biến của thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, FGFR2c và FGFR2b, đạt được khả năng gắn kết và được hoạt hóa bằng phối tử FGF không điển hình. Sự thiếu hụt đặc tính của phối tử dẫn đến tín hiệu khác thường và ám chỉ rằng các kiểu hình nghiêm trọng của các hội chứng bệnh này là do hoạt tính phụ thuộc phối tử lạc vị của thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2.

Bất thường về gen của thụ thể FGFR3 tyrosin kinaza như chuyển vị nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm dẫn đến các thụ thể FGFR3 biểu hiện lệch vị trí hoặc không điều tiết hoạt tính chủ yếu. Các bất thường này được liên kết với tập con gồm bệnh đa u tủy và ung thư biểu mô bàng quang, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư

biểu mô tế bào có vảy ở miệng và ung thư biểu mô cổ tử cung. Do đó, chất ức chế FGFR3 có tác dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy, ung thư biểu mô bàng quang và ung thư biểu mô cổ tử cung. FGFR3 còn quá biểu hiện ở bệnh ung thư bàng quang, đặc biệt là bệnh ung thư bàng quang xâm lấn. FGFR3 thường xuyên bị tác động bởi sự đột biến ở bệnh ung thư biểu mô đường niệu (urothelial carcinoma - UC). Sự biểu hiện tăng được kết hợp với đột biến (85% khối u đột biến thể hiện sự biểu hiện ở mức cao) còn 42% khối u không phát hiện đột biến thể hiện sự quá biểu hiện, bao gồm nhiều khối u xâm lấn cơ. FGFR3 còn liên kết với bệnh ung thư nội mạc tử cung và bệnh ung thư tuyến giáp.

Sự quá biểu hiện của FGFR4 được kết hợp với dự đoán kém về cả bệnh ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp. Ngoài ra, hiện tượng đa hình dòng mầm (Gly388Arg) được kết hợp với tỷ lệ mắc bệnh tăng lên của bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư gan (HCC) và bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Ngoài ra, dạng nón cụt của FGFR4 (bao gồm miền kinaza) còn được phát hiện là có mặt trong 40% khối u tuyến yên nhưng không có mặt trong mô thông thường. Sự quá biểu hiện FGFR4 được quan sát ở các khối u gan, khối u ruột kết và khối u phổi. FGFR4 liên quan đến bệnh ung thư đại trực tràng và bệnh ung thư gan trong đó biểu hiện của phối tử FGF19 thường xuyên tăng lên. FGFR4 còn kết hợp với u bào hình sao, sarcoma cơ vân.

Tình trạng xơ hoá là vấn đề y học chủ yếu do sự lắng đọng bất thường hoặc dư thừa của mô xơ. Vấn đề này xuất hiện ở nhiều bệnh, bao gồm bệnh xơ gan, viêm thận tiểu cầu, xơ hoá phổi, xơ hoá toàn thân, viêm khớp dạng thấp, cũng như quá trình lành vết thương tự nhiên. Cơ chế xơ hoá bệnh lý không được hiểu đầy đủ nhưng được cho là do hoạt động của các xytokin khác nhau (bao gồm yếu tố hoạt tử khối u (tumor necrosis factor - TNF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factors - FGF's), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet derived growth factor - PDGF) và beta yếu tố tăng trưởng biến đổi. (TGF β) bao gồm trong sự tăng sinh nguyên bào sợi và sự lắng đọng các protein nền ngoại bào (bao gồm collagen và fibronectin). Việc này làm thay đổi cấu trúc và chức năng mô và sau đó làm thay đổi bệnh lý mô.

Một số nghiên cứu cận lâm sàng đã chứng minh sự tăng cường điều chỉnh của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi ở các mẫu xơ hoá phổi cận lâm sàng. TGF β 1 và PDGF được báo cáo là liên quan đến quá trình xơ hoá và việc công bố đề xuất sự tăng cao FGF và do tăng sự tăng sinh nguyên bào sợi, có thể là phản ứng với TGF β 1 tăng. Lợi ích điều trị tiềm ẩn của việc tạo đích cơ chế xơ hoá ở các tình trạng như xơ hoá phổi tự phát (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) được nghĩ đến do tác dụng lâm sàng đã được báo cáo của chất chống xơ hoá pirfenidon. Xơ hoá phổi tự phát (còn được gọi là viêm xơ phế nang vô căn) là tình trạng tăng dần liên quan đến việc tạo sẹo ở phổi. Dần dần, các túi không khí trong phổi được thay thế bởi mô xơ hoá, trở nên dày hơn, gây mất khả năng của mô để vận chuyển oxy đến mạch máu không thể hồi phục được. Các triệu chứng của tình trạng bệnh bao gồm chứng khó thở, ho khan mạn tính, mệt mỏi, đau ngực và mất cảm giác ngon miệng dẫn đến sụt cân nhanh. Tình trạng này vô cùng nguy hiểm có tỷ lệ tử vong khoảng 50% sau 5 năm.

Như vậy, các hợp chất ức chế FGFR sẽ hữu dụng trong việc ngăn ngừa sự tăng trưởng hoặc gây chết tế bào theo chương trình ở khối u, đặc biệt là bằng cách ức chế tạo mạch. Do đó, đã có dự đoán rằng các hợp chất này sẽ chứng minh được là hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Đặc biệt, các khối u có hoạt tính đột biến thụ thể tyrosin kinaza (receptor tyrosine kinases - RTK) hoặc tăng cường điều chỉnh thụ thể tyrosin kinaza có thể đặc biệt nhạy với chất ức chế. Bệnh nhân có hoạt tính đột biến của dạng bất kỳ trong số các dạng đồng phân của RTK cụ thể được thảo luận ở đây cũng có thể điều trị bằng chất ức chế RTK đặc biệt có lợi, chẳng hạn bệnh nhân có khối u, ví dụ, khối u bàng quang hoặc khối u não, có sự dịch chuyển FGFR3-TACC3.

Thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - VEGFR)

Bệnh tăng sinh mạn tính thường kèm theo sự tạo mạch sâu, có thể góp phần hoặc duy trì tình trạng viêm và/hoặc tình trạng tăng sinh, hoặc dẫn đến phá huỷ mô trong suốt quá trình tăng sinh xâm chiếm mạch máu.

Việc tạo mạch thường được sử dụng để mô tả sự phát triển của mạch máu mới hoặc mạch máu thay thế, hoặc tạo mạch máu mới. Sự cần thiết và quá trình bình thường về mặt sinh lý là ở chỗ hệ mạch được thiết lập trong phôi. Nói chung, việc tạo mạch không xảy ra trong hầu hết các mô của người trưởng thành bình thường, ngoại trừ vị trí rụng trứng, kinh nguyệt và việc chữa lành vết thương. Tuy nhiên, nhiều bệnh được đặc trưng bởi sự tạo mạch bền vững và không điều chỉnh được. Chẳng hạn, ở bệnh viêm khớp, mạch máu mao dẫn mới xâm lấn liên kết và phá huỷ sụn. Ở bệnh tiểu đường (và nhiều bệnh về mắt khác), mạch mới xâm lấn điểm vàng hoặc võng mạc hoặc cấu trúc mắt khác, và có thể gây mù. Quá trình xơ vữa động mạch được liên kết với sự tạo mạch. Sự tăng trưởng khối u và di căn được phát hiện là phụ thuộc vào sự tạo mạch.

Việc nhận biết sự liên quan của việc tạo mạch ở các bệnh chính được kèm theo bằng cách nghiên cứu để nhận diện và phát triển chất ức chế tạo mạch. Các chất ức chế tạo mạch này thường được phân loại đáp ứng mục đích riêng rẽ theo tăng tạo mạch, như độ hoạt động của tế bào nội mô bằng tín hiệu tạo mạch; tổng hợp và giải phóng enzym thoái biến; di chuyển tế bào nội mô; tăng sinh tế bào nội mô; và hình thành ống mao quản. Do đó, sự tạo mạch xuất hiện ở nhiều giai đoạn và thử nghiệm được thực hiện để tìm ra và phát triển hợp chất mà phong bế sự tạo mạch ở các giai đoạn khác nhau.

Các tài liệu công bố đã cho thấy các chất ức chế tạo mạch, hoạt động theo cơ chế khác nhau, là có lợi trong các bệnh như bệnh ung thư và di căn, bệnh về mắt, chứng viêm khớp và u mạch.

Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF), polypeptit, tạo phân bào cho tế bào nội mô *in vitro* và kích thích đáp ứng tạo mạch *in vivo*. VEGF còn được liên kết với sự tạo mạch không thích hợp. (Các) VEGFR là protein tyrosin kinaza (PTK). PTK xúc tác quá trình phosphoryl hoá các gốc tyrosin cụ thể trong protein có trong chức năng tế bào, do đó, điều chỉnh sự tăng trưởng tế bào, sự sống sót và biệt hoá tế bào.

Ba thụ thể PTK đối với VEGF được nhận diện: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 hoặc KDR) và VEGFR-3 (Flt-4). Các thụ thể này có trong sự tạo mạch và

tham gia vào sự truyền tín hiệu. Đáng quan tâm là VEGFR-2, là thụ thể xuyên màng PTK biểu hiện chủ yếu trong tế bào nội mô. Tác động của VEGFR-2 bởi VEGF là bước quyết định trong con đường truyền tín hiệu mà bắt đầu sự tạo mạch khối u. Biểu hiện VEGF có thể cấu thành tế bào khối u và cũng có thể được tăng cường điều chỉnh đáp ứng một số kích thích nhất định. Một kích thích là giảm oxy trong máu, trong đó biểu hiện VEGF được tăng cường điều chỉnh ở cả khối u và mô chủ thể có liên quan. Phối tử VEGF hoạt hoá VEGFR-2 bằng cách gắn kết với vị trí gắn kết VEGF ngoại bào của nó. Việc này dẫn đến dime hoá thụ thể của VEGFR và phosphoryl hoá tự động các gốc tyrosin ở miền kinaza nội bào của VEGFR- 2. Miền kinaza hoạt động để chuyển phosphat từ ATP thành gốc tyrosin, do đó tạo ra vị trí gắn kết để tạo tín hiệu protein xuôi dòng của VEGFR-2, cuối cùng dẫn đến sự tạo mạch.

Sự ức chế ở vị trí gắn kết miền kinaza của VEGFR-2 làm phong bế quá trình phosphoryl hoá gốc tyrosin và dùng để phá vỡ sự tạo mạch.

Sự tạo mạch là quá trình sinh lý của việc hình thành mạch máu mới qua trung gian là các xytokin khác nhau gọi là yếu tố tạo mạch. Mặc dù vai trò sinh lý bệnh học tiềm ẩn của nó trong các khối u rắn đã được nghiên cứu rộng rãi trong hơn 3 thập kỷ, nhưng việc tăng cường tạo mạch ở bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL) và các rối loạn về máu ác tính khác mới được thừa nhận gần đây. Mức độ tạo mạch tăng được dẫn chứng bằng tài liệu bằng các phương pháp thử nghiệm khác nhau cả trong tủy xương và hạch bạch huyết của bệnh nhân mắc CLL. Mặc dù vai trò của việc tạo mạch trong sinh lý bệnh học của bệnh này vẫn được giải thích đầy đủ, nhưng số liệu thử nghiệm chỉ ra rằng một số yếu tố tạo mạch khác nhau đóng vai trò trong sự tiến triển của bệnh. Chất đánh dấu sinh học của việc tạo mạch còn được thể hiện là tiên lượng thích hợp về CLL. Điều này chỉ ra rằng chất ức chế VEGFR cũng có thể là có lợi cho bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu như CLL.

Đối với khối lượng u quá kích thước giới hạn, phải phát triển hệ mạch kết hợp. Được đề xuất là việc tạo đích hệ mạch khối u sẽ làm giới hạn việc mở rộng khối u và có thể là liệu pháp điều trị bệnh ung thư hữu dụng. Quan sát sự phát triển

khối u cho thấy khối lượng u nhỏ có thể vẫn còn trong mô mà không có hệ mạch đặc hiệu khối u bất kỳ. Việc ngăn sự phát triển các khối u không mạch được cho là tác động của việc giảm oxy máu ở tâm khối u. Gần đây, các yếu tố tiền sinh mạch và chống tạo mạch khác nhau được nhận diện và đưa đến khái niệm “chuyển đổi tạo mạch,” quy trình trong đó sự phá vỡ tỷ lệ bình thường của sự kích thích tạo mạch và chất ức chế trong khối lượng u cho phép phân bố mạch tự sinh. Sự chuyển đổi tạo mạch có vẻ bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi gen giống nhau dẫn đến biến đổi ác tính: hoạt hóa gen gây ung thư và mất gen ức chế ung thư. Một số yếu tố phát triển khác nhau hoạt động như chất điều chỉnh tạo mạch dương tính. Đầu tiên, có yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (basic fibroblast growth factor - bFGF), và angiogenin. Các protein như thrombospondin (Tsp-1), angiostatin, và chức năng endostatin làm chất điều chỉnh tạo mạch âm tính.

Sự ức chế VEGFR2 nhưng không ức chế VEGFR1 phá vỡ rõ rệt sự chuyển đổi tạo mạch, sự hình thành mạch ổn định, và sự phát triển khối u ban đầu ở mẫu chuột. Trong các khối u giai đoạn sau, phenotypic kháng sự phong bế VEGFR2 xuất hiện, ở dạng khối u phát triển tăng lên trong khi điều trị sau giai đoạn ban đầu của sự ức chế tăng trưởng. Kháng sự phong bế VEGF bao gồm kích hoạt lại việc tạo mạch khối u, độc lập với VEGF và kết hợp với việc đưa vào các yếu tố tiền sinh mạch khác qua trung gian giảm oxy máu, bao gồm các thành phần của họ FGF. Các tín hiệu tiền sinh mạch khác được ngụ ý về mặt chức năng trong việc phân bố lại mạch và phát triển lại khối u ở giai đoạn lặn, khi sự phong bế FGF làm suy giảm tiến triển trên bề mặt ức chế VEGF.

Đây là bằng chứng cho sự chuẩn hóa mạch máu u nguyên bào đệm ở bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể pan-VEGF, AZD2171, trong nghiên cứu pha 2. Việc xác định MRI của việc chuẩn hóa mạch kết hợp với tuần hoàn chất đánh dấu sinh học đưa ra phương pháp hiệu quả để đánh giá phản ứng với chất chống tạo mạch.

PDGFR

Khối u ác tính là sản phẩm của sự tăng sinh tế bào không kiểm soát. Sự tăng trưởng tế bào được kiểm soát bằng sự cân bằng yếu giữa các yếu tố thúc đẩy tăng trưởng và ức chế tăng trưởng. Trong mô thông thường, sự tạo thành và hoạt tính của các yếu tố này dẫn đến các tế bào biệt hóa phát triển theo cách có kiểm soát hoặc được điều chỉnh mà duy trì tính nguyên vẹn và chức năng thông thường của cơ quan. Tế bào ác tính đã vượt quá tầm kiểm soát; sự cân bằng tự nhiên bị phá vỡ (theo các cơ chế khác nhau) và xuất hiện sự tăng trưởng tế bào khác thường, không điều chỉnh. Yếu tố tăng trưởng quan trọng trong sự phát triển khối u là yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) bao gồm họ các yếu tố tăng trưởng peptit mà tín hiệu đi qua thụ thể tyrosin kinaza bề mặt tế bào (PDGFR) và kích thích các chức năng tế bào khác nhau bao gồm sự tăng trưởng, tăng sinh, và biệt hóa.

Ưu điểm của chất ức chế chọn lọc

Việc phát triển chất ức chế FGFR kinaza có profin chọn lọc phân biệt tạo cơ hội mới để sử dụng các chất tạo đích này ở nhóm nhỏ các bệnh nhân có bệnh bị bắt buộc không điều tiết FGFR. Các hợp chất bậc lộ hoạt tính ức chế giảm trên kinaza bổ sung, đặc biệt là VEGFR2 và PDGFR-beta, tạo cơ hội có tác dụng phụ phân biệt hoặc profin độc tính và cho phép điều trị hiệu quả hơn các chỉ định này. Chất ức chế của VEGFR2 và PDGFR-beta kết hợp với độc tính như chứng tăng huyết áp hoặc phù nề tương ứng. Trong trường hợp chất ức chế VEGFR2, tác dụng tăng huyết áp thường làm giới hạn liều, có thể bị cấm dùng cho một số lượng bệnh nhân nhất định và cần quản lý lâm sàng.

Hoạt tính sinh học và sử dụng trong điều trị

Hợp chất theo sáng chế, và các nhóm phụ của nó, có thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) ức chế hoặc điều biến hoạt tính và/hoặc thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGFR) ức chế hoặc điều biến hoạt tính, và/hoặc thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR) ức chế hoặc điều biến hoạt tính, và có tác dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả ở đây. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, và các nhóm phụ của nó, có tác dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kinaza. Nhắc đến việc ngăn ngừa hoặc phòng hoặc điều trị

bệnh hoặc tình trạng bệnh như bệnh ung thư là bao gồm việc làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư trong phạm vi sáng chế.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều biến", được dùng cho hoạt tính của kinaza, nhằm xác định sự thay đổi mức độ hoạt tính sinh học của protein kinaza. Do đó, sự điều biến bao gồm các thay đổi sinh lý ảnh hưởng đến việc tăng hoặc giảm hoạt tính protein kinaza có liên quan. Trong trường hợp giảm hoạt tính protein kinaza, sự điều biến có thể được mô tả ở dạng "ức chế". Sự điều biến có thể xuất hiện trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể được gián tiếp bởi cơ chế bất kỳ và ở mức sinh lý bất kỳ, bao gồm, ví dụ, ở mức biểu hiện gen (bao gồm, ví dụ biến đổi phiên mã, dịch mã và/hoặc sau dịch mã), ở mức biểu hiện gen mã hóa các thành phần điều tiết mà hoạt động trực tiếp hoặc gián tiếp ở các mức hoạt động kinaza. Do đó, việc điều biến có thể bao gồm sự biểu hiện tăng lên/bị chặn hoặc quá biểu hiện hoặc dưới biểu hiện của kinaza, bao gồm sự khuếch đại gen (nghĩa là bản sao nhiều gen) và/hoặc sự biểu hiện tăng hoặc giảm do tác động phiên mã, cũng như tăng (hoặc giảm) hoạt tính và (khử) hoạt tính của protein kinaza (bao gồm (khử) hoạt tính bằng (các) đột biến. Nhờ đó, thuật ngữ "biến đổi" được giải thích.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "qua trung gian", được sử dụng, ví dụ, kết hợp với kinaza như được mô tả ở đây (và ví dụ, dùng cho các quy trình sinh lý, bệnh, trạng thái, tình trạng, phép trị liệu, điều trị hoặc can thiệp khác nhau) nhằm mục đích hoạt động giới hạn sao cho các quy trình, bệnh, trạng thái, tình trạng, điều trị hoặc can thiệp khác nhau mà áp dụng thuật ngữ này là các quy trình trong đó kinaza đóng vai trò sinh học. Trong trường hợp, thuật ngữ được dùng cho bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh, thì vai trò sinh học của kinaza có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để biểu thị các triệu chứng của bệnh, trạng thái hoặc tình trạng (hoặc nguyên nhân hoặc tiến triển của nó). Do đó, hoạt tính kinaza (và đặc biệt là mức độ khác thường của hoạt tính kinaza, ví dụ, sự quá biểu hiện kinaza) không nhất thiết là nguyên nhân trực tiếp của bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh: đúng hơn là, dự tính là các bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kinaza bao gồm các bệnh, trạng thái hoặc tình trạng bệnh có nguyên nhân đa nhân tố và tiến triển phức tạp, trong đó kinaza chỉ liên quan một phần. Trong trường hợp nếu thuật ngữ được dùng để điều trị, phòng hoặc can thiệp,

vai trò của kinaza có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để thực hiện điều trị, phòng hoặc tác động can thiệp. Do đó, bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kinaza bao gồm sự phát triển kháng được chất hoặc việc điều trị bệnh ung thư cụ thể bất kỳ.

Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư.

Đặc biệt hơn, hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của nó là chất ức chế của FGFR. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng lại FGFR1, FGFR2, FGFR3, và/hoặc FGFR4, và đặc biệt là FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 và FGFR3; hoặc đặc biệt là hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của nó là chất ức chế của FGFR4.

Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất ức chế một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, và FGFR4. Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có giá trị IC_{50} nhỏ hơn $0,1 \mu M$.

Hợp chất theo sáng chế còn có hoạt tính kháng VEGFR.

Ngoài ra, nhiều hợp chất theo sáng chế bộc lộ độ chọn lọc đối với FGFR 1, 2, và/hoặc 3, và/hoặc 4 so với VEGFR (đặc biệt là VEGFR2) và/hoặc PDGFR và các hợp chất này là một phương án được ưu tiên của sáng chế. Đặc biệt, các hợp chất này bộc lộ độ chọn lọc tốt hơn so với VEGFR2. Ví dụ, nhiều hợp chất theo sáng chế có giá trị IC_{50} kháng lại FGFR1, 2 và/hoặc 3 và/hoặc 4 là nằm trong khoảng giá trị IC_{50} giữa mười và một trăm kháng lại VEGFR (đặc biệt là VEGFR2) và/hoặc PDGFR B. Đặc biệt, hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có hoạt tính cao hơn ít nhất 10 lần chống lại hoặc ức chế FGFR đặc biệt là FGFR1, FGFR2, FGFR3 và/hoặc FGFR4 so với VEGFR2. Tốt hơn nữa là hợp chất theo sáng chế có hoạt tính cao hơn ít nhất 100 lần chống lại hoặc ức chế FGFR đặc biệt là FGFR1, FGFR2, FGFR3 và/hoặc FGFR4 so với VEGFR2. Việc này có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở đây.

Đối với kết quả của hoạt tính của chúng trong việc điều biến hoặc ức chế FGFR, và/hoặc VEGFR kinaza, các hợp chất sẽ có tác dụng trong việc ngăn ngừa

sự tăng trưởng hoặc gây chết tế bào theo chương trình của việc tạo u, đặc biệt là bằng cách ức chế tạo mạch. Do đó, đã biết trước rằng các hợp chất chứng minh được có tác dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị bệnh trong đó có rối loạn tăng sinh, cơ chế gây chết tế bào theo chương trình hoặc sự biệt hóa.

Đặc biệt, các khối u có hoạt tính điều biến VEGFR hoặc tăng cường điều chỉnh VEGFR và bệnh nhân có các mức lactat dehydrogenaza huyết thanh tăng cao có thể đặc biệt nhạy với hợp chất theo sáng chế. Bệnh nhân có hoạt tính đột biến của dạng bất kỳ trong số các dạng đồng phân của RTK cụ thể được thảo luận ở đây cũng có thể đặc biệt có lợi khi được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, sự quá biểu hiện VEGFR trong các tế bào bạch cầu ác tính trong đó tiền thân dòng vô tính có thể biểu hiện VEGFR. Ngoài ra, các khối u cụ thể có hoạt tính đột biến hoặc tăng cường điều chỉnh hoặc quá biểu hiện của dạng đồng phân bất kỳ trong số các dạng đồng phân của FGFR như FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 có thể đặc biệt nhạy với hợp chất theo sáng chế và do đó bệnh nhân được thảo luận ở đây có các khối u cụ thể cũng có thể đặc biệt có lợi khi điều trị bằng hợp chất theo sáng chế. Có thể được ưu tiên là việc điều trị liên quan đến hoặc hướng đến dạng đột biến của một trong số các thụ thể tyrosin kinaza, như được thảo luận ở đây. Việc chẩn đoán các khối u bằng các đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả ở đây như RTPCR và FISH.

Ví dụ về bệnh ung thư mà có thể được điều trị (hoặc ức chế) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ung thư biểu mô, ví dụ ung thư biểu mô bàng quang, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô ruột kết (ví dụ, ung thư biểu mô đại trực tràng như ung thư tuyến ruột kết và u tuyến ruột kết), ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô đường niệu, ung thư biểu mô tử cung, ung thư biểu mô biểu bì, ung thư biểu mô gan, ung thư biểu mô phổi (ví dụ ung thư tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi có vảy), bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy (ví dụ, bệnh ung thư tụy ngoại tiết), bệnh ung thư dạ dày, bệnh

ung thư dạ dày-ruột (còn gọi là dạ dày) (ví dụ, khối u mô đệm dạ dày-ruột), ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến tiền liệt, hoặc ung thư da (ví dụ ung thư biểu mô tế bào có vảy hoặc sarcoma bì xơ lồi); bệnh ung thư tuyến yên, khối u tạo huyết của dòng lympho, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho ác tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa), u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào tóc, hoặc u lympho Burkett; khối u tạo huyết của dòng tủy, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương cấp tính và mạn tính, bệnh bạch cầu mạn tính dòng bạch cầu đơn nhân (chronic myelomonocytic leukemia - CMML), rối loạn tăng sinh tủy, hội chứng tăng sinh tủy, hội chứng loạn sản tủy, hoặc bệnh bạch cầu tiền tủy bào; đa u tủy; bệnh ung thư nang tuyến giáp; bệnh ung thư tế bào gan, khối u gốc trung mô (ví dụ, sarcoma Ewing), ví dụ sarcoma xơ hoặc sarcoma cơ vân; khối u trung tâm của hệ thần kinh ngoại biên, ví dụ u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm (như u nguyên bào đệm đa dạng) hoặc bệnh u bao dây thần kinh (schwannoma); khối u ác tính; u tinh; ung thư biểu mô phổi; u xương ác tính; bệnh khô da sắc tố (xeroderma pigmentosum); u gai sừng; bệnh ung thư nang tuyến giáp; hoặc sarcoma Kaposi. Đặc biệt, bệnh ung thư phổi có vảy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại trực tràng, u nguyên bào đệm, u bào hình sao, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, khối u ác tính, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư cổ tử cung, đa u tủy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư đường niệu, bệnh ung thư ruột kết, sarcoma cơ vân, bệnh ung thư tuyến yên.

Ví dụ về các bệnh ung thư mà có thể được điều trị (hoặc ức chế) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư đường niệu, bệnh ung thư đường niệu di căn, bệnh ung thư đường niệu không còn khả năng phẫu thuật, bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào có vảy, ung thư tuyến phổi, ung thư tuyến liên quan đến phổi, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung, sarcoma mô mềm,

ung thư biểu mô tế bào có vảy đầu và cổ, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, ung thư biểu mô thực quản tế bào có vảy, ung thư tuyến thực quản, ung thư đường mật, ung thư biểu mô tế bào gan.

Một số bệnh ung thư nhất định kháng lại việc điều trị bằng các dược chất cụ thể. Việc này có thể do loại khối u hoặc có thể do việc điều trị bằng hợp chất. Đối với vấn đề này, nhắc đến đa u tủy là bao gồm đa u tủy nhạy bortezomib hoặc đa u tủy dai dẳng. Tương tự, nhắc đến bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính là bao gồm bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính nhạy imitinib và bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính dai dẳng. Bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính còn được biết đến là bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính, bệnh bạch cầu hạt mạn tính hoặc CML. Cũng như vậy, bệnh bạch cầu sinh tủy cấp tính, còn được gọi là bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu hạt cấp tính, ung thư bạch cầu không lympho bào cấp tính hoặc AML.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh tạo máu của sự tăng sinh tế bào không bình thường dù là tiền ác tính hoặc ổn định như bệnh tăng sinh tủy. Bệnh tăng sinh tủy ("MPD"s) là nhóm bệnh về tủy xương, trong đó tạo ra số lượng tế bào quá mức quy định. Bệnh này liên quan đến, và có thể phát triển thành, hội chứng loạn sản tủy. Bệnh tăng sinh tủy bao gồm bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất và bệnh xơ tủy nguyên phát. Rối loạn máu khác là hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin. Các bệnh tăng sinh lympho tế bào T bao gồm các bệnh có nguồn gốc từ tế bào Killer tự nhiên.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh ung thư dạ dày-ruột (còn gọi là dạ dày), ví dụ khối u mô đệm dạ dày-ruột. Bệnh ung thư dạ dày-ruột đề cập đến tình trạng ác tính của dải dạ dày-ruột, bao gồm thực quản, dạ dày, gan, hệ mật, tụy, ruột, và hậu môn.

Do đó, trong dược phẩm, việc sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự tăng trưởng tế bào không bình thường, bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự tăng trưởng tế bào không bình thường theo một phương án là bệnh ung thư.

Tập con các bệnh ung thư cụ thể bao gồm bệnh đa u tủy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, và bệnh ung thư ruột kết.

Tập con các bệnh ung thư khác bao gồm đa u tủy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào có vảy vùng miệng và ung thư biểu mô cổ tử cung.

Hợp chất theo sáng chế, có FGFR như hoạt tính ức chế FGFR1, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú, đặc biệt là ung thư biểu mô tiểu thùy cổ điển (CLC).

Đối với hợp chất theo sáng chế có hoạt tính FGFR4, chúng còn hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt hoặc tuyến yên, hoặc chúng hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan (HCC) hoặc bệnh ung thư phổi.

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế FGFR, hữu dụng trong việc điều trị đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đại trực tràng, và ung thư biểu mô tế bào có vảy vùng miệng.

Tập con các bệnh ung thư khác là bệnh đa u tủy, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại trực tràng và ung thư biểu mô tuyến giáp.

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế có tác dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy (đặc biệt là, đa u tủy với sự chuyển nạp t(4;14) hoặc quá biểu hiện FGFR3), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon), bệnh ung thư nội mạc tử cung (đặc biệt là các khối u nội mô có hoạt tính đột biến trong FGFR2) và bệnh ung thư vú (đặc biệt là bệnh ung thư vú tiểu thùy).

Đặc biệt các hợp chất này có tác dụng trong việc điều trị ung thư biểu mô tiểu thùy như CLC (Classic lobular carcinoma).

Đối với hợp chất có hoạt tính kháng lại FGFR3, chúng hữu dụng trong việc điều trị đa u tủy và bệnh ung thư bàng quang.

Đặc biệt, các hợp chất có hoạt tính kháng khối u với sự chuyển nạp FGFR3-TACC3, đặc biệt là khối u bàng quang hoặc khối u não có sự chuyển nạp FGFR3-TACC3.

Đặc biệt các hợp chất này có tác dụng để điều trị sự chuyển nạp t(4;14) dương tính với đa u tủy.

Theo một phương án, các hợp chất này có thể có tác dụng để điều trị sarcoma. Theo một phương án, các hợp chất này có thể có tác dụng để điều trị bệnh ung thư phổi, ví dụ ung thư biểu mô tế bào có vảy.

Đối với các hợp chất có hoạt tính kháng FGFR2, chúng hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung và bệnh ung thư đại trực tràng. FGFR2 còn được quá biểu hiện ở ung thư biểu mô buồng trứng, do đó hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư buồng trứng như ung thư biểu mô buồng trứng.

Theo một phương án, các hợp chất này có thể có tác dụng để điều trị bệnh ung thư phổi, đặc biệt là NSCLC, ung thư biểu mô tế bào có vảy, bệnh ung gan, bệnh ung thận, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể có tác dụng trong việc điều trị các khối u được điều trị trước bằng chất ức chế VEGFR2 hoặc kháng thể VEGFR2 (ví dụ, Avastin).

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị khối u kháng VEGFR2. Chất ức chế VEGFR2 và kháng thể được sử dụng trong việc điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp và tế bào thận, do đó hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp và tế bào thận kháng VEGFR2.

Các bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư nhạy với sự ức chế một hoặc nhiều FGFR bất kỳ được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ví dụ, một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3.

Liệu bệnh ung thư cụ thể nhạy với sự ức chế của tín hiệu FGFR hoặc VEGFR có thể được xác định bằng thử nghiệm tăng trưởng tế bào như nêu dưới đây hoặc bằng phương pháp như nêu trong phần “Phương pháp chẩn đoán” hay không.

Hợp chất theo sáng chế, và đặc biệt là các hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR, hoặc VEGFR, có thể đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư của loại kết hợp với hoặc được đặc trưng bởi sự có mặt của các mức FGFR, hoặc VEGFR tăng, ví dụ, các bệnh ung thư được đề cập trong phần mở đầu của sáng chế này.

Hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng để điều trị cho bệnh nhân là người lớn. Hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng để điều trị cho bệnh nhân nhi.

Đã phát hiện ra rằng một số chất ức chế FGFR có thể được sử dụng kết hợp với chất chống ung thư khác. Ví dụ, có thể là có lợi khi kết hợp chất ức chế gây chết tế bào với chất khác hoạt động theo cơ chế khác để điều chỉnh sự tăng trưởng tế bào, do đó, điều trị hai trong số các đặc điểm đặc trưng của sự phát triển bệnh ung thư. Ví dụ về các hỗn hợp này được nêu dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh khác do rối loạn tăng sinh như bệnh tiểu đường typ II hoặc bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin, bệnh tự miễn, chấn thương đầu, đột quỵ, chứng động kinh, bệnh thoái hóa thần kinh như Alzheimer, bệnh neuron vận động, liệt trên nhân tiền triển, thoái hóa hạch nền vỏ não và bệnh Pick, ví dụ, bệnh tự miễn và bệnh thoái hóa thần kinh.

Một nhóm nhỏ các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng bao gồm bệnh viêm, bệnh tim mạch và chữa lành vết thương.

FGFR, và VEGFR còn được biết là đóng vai trò trong việc làm chết tế bào theo chương trình, tạo mạch, tăng sinh, biệt hóa và phiên mã và do đó hợp chất theo sáng chế cũng có thể có tác dụng trong việc điều trị các bệnh sau không phải là

bệnh ung thư; bệnh viêm mạn tính, ví dụ bệnh lupus ban đỏ hệ thống, viêm tiểu cầu thận qua trung gian tự miễn, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, bệnh tiểu đường tự miễn, phản ứng quá nhạy eczema, bệnh hen, COPD, viêm mũi, và bệnh đường hô hấp trên; bệnh tim mạch, ví dụ, tim to, tái phát hẹp van tim, chứng xơ vữa động mạch; rối loạn thoái hóa thần kinh, ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh mất trí nhớ do AIDS, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh viêm võng mạc sắc tố, thoái hóa cơ tủy và thoái hóa tiểu não; viêm tiểu cầu thận; hội chứng loạn sản tủy, nhồi máu cơ tim do thiếu máu cục bộ, đột quỵ và tổn thương tái tưới máu, chứng loạn nhịp tim, chứng xơ vữa động mạch, bệnh gan do độc tố hoặc rượu, bệnh về máu, ví dụ, chứng thiếu máu mạn tính và chứng thiếu máu không tái tạo; bệnh thoái hóa hệ cơ xương, ví dụ, chứng loãng xương và chứng viêm khớp, viêm mũi xoang nhạy aspirin, bệnh xơ nang, đa xơ cứng, bệnh thận và triệu chứng đau khi bị bệnh ung thư.

Ngoài ra, các đột biến của FGFR2 được kết hợp với một số mức bất thường khác nhau trong sự phát triển khung xương của người và do đó các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị các bất thường về sự phát triển khung xương của người, bao gồm xương hóa không bình thường đường khớp sọ (dính liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng Beare-Stevenson cutis gyrate, và hội chứng Pfeiffer.

Hợp chất theo sáng chế, có FGFR như hoạt tính ức chế FGFR2 hoặc FGFR3, có thể đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về xương. Các bệnh về xương cụ thể là chứng loạn sản sụn hoặc còi xương gây tử vong (còn được gọi là loạn sản xương gây tử vong).

Hợp chất theo sáng chế, có FGFR như hoạt tính ức chế FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3, có thể đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh lý, trong đó triệu chứng là chứng xơ hóa tăng dần. Tình trạng xơ hóa trong đó hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị bao gồm các bệnh bộc lộ sự lắng đọng không bình thường hoặc dư của mô xơ, ví dụ, ở bệnh xơ gan, viêm tiểu cầu thận, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ cứng toàn thân, viêm khớp dạng thấp, cũng như quá trình chữa lành vết thương tự nhiên. Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế còn có thể

có tác dụng trong việc điều trị chứng xơ hóa phổi, đặc biệt là trong chứng xơ hóa phổi tự phát.

Sự quá biểu hiện và hoạt tính của FGFR và VEGFR trong hệ mạch kết hợp khối u còn được gợi ý có vai trò đối với hợp chất theo sáng chế trong việc ngăn ngừa và phá vỡ việc bắt đầu tạo mạch khối u. Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc điều trị bệnh ung thư, di căn, bệnh bạch cầu như CLL, bệnh về mắt như thoái hoá điểm vàng do tuổi già, đặc biệt là thoái hoá điểm vàng do tuổi già loại ướt, bệnh võng mạc tăng sinh thiếu máu cục bộ như bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non (retinopathy of prematurity - ROP) và bệnh võng mạc do tiểu đường, viêm khớp dạng thấp và u mạch máu.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế của FGFR1-4, VEGFR và/hoặc PDGFR A/B có thể đo được bằng cách sử dụng các thử nghiệm nêu trong các ví dụ dưới đây và mức độ hoạt tính được bộc lộ bởi hợp chất đã cho có thể được xác định theo giá trị IC_{50} . Các hợp chất được ưu tiên của sáng chế là các hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn $1\mu M$, tốt hơn nữa là nhỏ hơn $0,1\mu M$.

Sáng chế đề xuất hợp chất có FGFR ức chế hoặc điều biến hoạt tính, và có thể có tác dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất như được xác định ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh, để sử dụng làm thuốc. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định ở đây để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh, đặc biệt là trong việc điều trị, bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza.

Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng trong việc làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư. Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định ở đây để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh, đặc biệt là điều trị, bệnh ung thư. Theo một phương án, hợp chất như được xác định ở đây là để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư phụ thuộc FGFR. Theo một phương án, hợp chất như được xác định ở đây là để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư qua trung gian FGFR kinaza.

Do đó, sáng chế đề xuất:

- Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp ức chế FGFR kinaza, phương pháp này bao gồm bước cho kinaza tiếp xúc với hợp chất ức chế kinaza có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp điều biến quy trình tế bào (ví dụ, phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sử dụng làm chất điều biến quy trình tế bào (ví dụ, phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.
- Hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là điều trị bệnh ung thư.
- Hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sử dụng làm chất điều biến (ví dụ, chất ức chế) của FGFR.

- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian FGFR kinaza, hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây.
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị, đặc biệt là điều trị, bệnh ung thư.
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để điều biến (ví dụ, ức chế) hoạt tính của FGFR.
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây trong việc sản xuất thuốc để điều biến quy trình tế bào (ví dụ, phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh ung thư là bệnh được trưng bởi sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ quần thể phụ có bất thường về gen của FGFR3 kinaza.
- Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chẩn đoán là tạo thành một phần của quần thể phụ có bất thường về gen của FGFR3 kinaza.

- Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4), phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4), phương pháp này bao gồm bước dùng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây.
- Phương pháp phòng hoặc điều trị (hoặc làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc) bệnh ung thư ở bệnh nhân mắc hoặc nghi ngờ mắc bệnh ung thư; phương pháp này bao gồm các bước (i) cho bệnh nhân làm xét nghiệm chẩn đoán để xác định xem bệnh nhân có bất thường về gen của gen FGFR3 không; và (ii) khi bệnh nhân có biến thể này thì cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức (I) có hoạt tính ức chế FGFR3 kinaza như được xác định ở đây.
- Phương pháp phòng hoặc điều trị (hoặc làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc) bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4); phương pháp này bao gồm các bước (i) cho bệnh nhân làm xét nghiệm chẩn đoán để phát hiện dấu hiệu đặc trưng của sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4) và (ii) khi xét nghiệm chẩn đoán biểu thị sự tăng cường điều chỉnh của FGFR kinaza thì cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức (I) có hoạt tính ức chế FGFR kinaza như được xác định ở đây.

Theo một phương án, bệnh qua trung gian FGFR kinaza là bệnh liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh qua trung gian FGFR kinaza là bệnh không liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh bất kỳ được bộc lộ ở đây không bao gồm bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh qua trung gian FGFR kinaza là tình trạng bệnh được mô tả ở đây. Theo một phương án, bệnh qua trung gian FGFR kinaza là tình trạng bệnh về xương được mô tả ở đây. Các bất thường đặc biệt trong sự phát triển khung xương ở người, bao gồm sự xương hóa bất

thường đường khớp sọ (dính liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng Beare-Stevenson cutis gyrate, hội chứng Pfeiffer, chứng loạn sản sụn và còi xương gây tử vong (còn được biết đến là loạn sản xương gây tử vong).

Kinaza đột biến

Đột biến kinaza kháng được chất có thể xuất hiện ở quần thể bệnh nhân điều trị bằng chất ức chế kinaza. Việc này xảy ra, một phần, trong các vùng protein gắn kết hoặc tương tác với chất ức chế cụ thể được sử dụng trong liệu pháp. Các đột biến này làm giảm hoặc tăng khả năng của chất ức chế gắn kết và ức chế kinaza trong vấn đề này. Điều này có thể xảy ra ở gốc bất kỳ trong số các gốc axit amin mà tương tác với chất ức chế hoặc là quan trọng để hỗ trợ sự gắn kết của chất ức chế này với đích. Chất ức chế gắn kết với kinaza đích mà không cần tương tác với gốc axit amin đột biến có khả năng không bị ảnh hưởng bởi đột biến và giữ nguyên chất ức chế hiệu quả của enzym.

Nghiên cứu trong các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân ung thư dạ dày thể hiện sự có mặt hai đột biến ở FGFR2 là Ser167Pro trong exon IIIa và đột biến ghép vị trí 940-2A-G trong exon IIIc. Các đột biến này giống với đột biến hoạt hóa dòng mầm gây ra hội chứng dính liền sớm khớp sọ và được quan sát ở 13% mô bệnh ung thư dạ dày nguyên phát được nghiên cứu. Ngoài ra, các đột biến hoạt tính trong FGFR3 được quan sát ở 5% mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân xét nghiệm và sự quá biểu hiện của FGFR liên quan đến tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân này.

Ngoài ra, có sự chuyển vị nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm mà được quan sát trong FGFR làm tăng chức năng, quá biểu hiện, hoặc tạo ra trạng thái sinh học có hoạt tính cơ bản.

Do đó, hợp chất theo sáng chế tìm kiếm ứng dụng cụ thể liên quan đến bệnh ung thư mà biểu hiện phân tử đích biến đổi như FGFR. Có thể tiến hành chẩn đoán khối u có các đột biến này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả ở đây như RTPCR và FISH.

Được gọi ý là các đột biến của gốc threonin bảo toàn ở vị trí gắn kết ATP của FGFR dẫn đến tính kháng chất ức chế. Axit amin valin 561 biến đổi thành methionin trong FGFR1 tương ứng với đột biến được báo cáo trước đó tìm thấy ở Abl (T315) và EGFR (T766) được thể hiện kháng lại chất ức chế chọn lọc. Số liệu thử nghiệm đối với FGFR1 V561M thể hiện rằng đột biến này tạo ra tính kháng chất ức chế tyrosin kinaza so với của kiểu dại.

Phương pháp chẩn đoán

Trước khi dùng hợp chất có công thức (I), bệnh nhân có thể được sàng lọc để xác định xem bệnh hoặc tình trạng bệnh của bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc bệnh có dễ được điều trị bằng hợp chất có hoạt tính kháng FGFR, và/hoặc VEGFR hay không.

Ví dụ, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định xem tình trạng bệnh hoặc bệnh, như bệnh ung thư, mà bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc là bệnh được đặc trưng bởi sự bất thường về gen hoặc biểu hiện protein bất thường dẫn đến tăng cường điều chỉnh các mức hoặc hoạt tính FGFR, và/hoặc VEGFR hoặc nhạy với con đường hoạt tính FGFR, và/hoặc VEGFR bình thường, hoặc tăng cường điều chỉnh con đường tạo tín hiệu yếu tố tăng trưởng này như mức phối tử yếu tố tăng trưởng hoặc hoạt tính phối tử yếu tố tăng trưởng hoặc tăng cường điều chỉnh xuôi dòng con đường hóa sinh của hoạt tính FGFR, và/hoặc VEGFR hay không.

Ví dụ về các bất thường này mà dẫn đến độ hoạt tính hoặc độ nhạy của tín hiệu FGFR, và/hoặc VEGFR bao gồm mất, hoặc ức chế con đường gây chết tế bào theo chương trình, tăng cường điều chỉnh thụ thể hoặc phối tử, hoặc có mặt các biến thể đột biến của thụ thể hoặc phối tử, ví dụ, biến thể PTK. Khối u có đột biến FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 hoặc tăng cường điều chỉnh, đặc biệt là sự quá biểu hiện của FGFR1, hoặc đột biến làm tăng chức năng của FGFR2 hoặc FGFR3 có thể đặc biệt nhạy với các chất ức chế FGFR.

Ví dụ, đột biến điểm gây ra tăng chức năng ở FGFR2 được nhận diện trong một số tình trạng. Đặc biệt, đột biến hoạt tính ở FGFR2 được nhận diện ở 10% khối u nội mạc tử cung.

Ngoài ra, bất thường về gen của thụ thể FGFR3 tyrosin kinaza như chuyển vị nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm dẫn đến biểu hiện lệch vị trí hoặc không điều tiết, hoạt tính chủ yếu, thụ thể FGFR3 được nhận diện và được liên kết với tập con gồm bệnh đa u tủy, ung thư biểu mô bàng quang và ung thư biểu mô cổ tử cung. Đột biến cụ thể T674I của thụ thể PDGF được nhận biết ở bệnh nhân được điều trị bằng imatinib. Ngoài ra, khuếch đại gen của 8p12-p11.2 được chứng minh ở ~50% trường hợp bệnh ung thư vú tiểu thùy (CLC) và được thể hiện liên kết với biểu hiện tăng của FGFR1. Các nghiên cứu sơ bộ với siRNA hướng đến kháng FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, thể hiện dòng tế bào mang khuếch đại này là đặc biệt nhạy với sự ức chế con đường tạo tín hiệu.

Theo cách khác, mẫu sinh học thu được từ bệnh nhân có thể được phân tích về việc mất đi chất điều chỉnh hoặc chất ức chế FGFR hoặc VEGFR âm tính. Trong sáng chế này, thuật ngữ “mất đi” bao gồm xóa gen mã hóa chất điều chỉnh hoặc chất ức chế, cắt cụt gen (ví dụ bằng cách đột biến), cắt cụt sản phẩm gen phiên mã, hoặc khử hoạt tính sản phẩm phiên mã (ví dụ, bằng cách đột biến điểm) hoặc tạo mảnh bằng sản phẩm gen khác.

Thuật ngữ tăng cường điều chỉnh bao gồm tăng sự biểu hiện hoặc quá biểu hiện, bao gồm sự khuếch đại gen (nghĩa là, nhiều bản sao gen) và tăng sự biểu hiện bằng tác động phiên mã, và tăng hoạt động và độ hoạt hóa, bao gồm hoạt hóa bằng bởi đột biến. Do đó, bệnh nhân có thể được xét nghiệm chẩn đoán để phát hiện đặc trưng chất đánh dấu của việc tăng cường điều chỉnh của FGFR, và/hoặc VEGFR. Thuật ngữ chẩn đoán bao gồm sàng lọc. Chất đánh dấu bao gồm chất đánh dấu gen bao gồm, ví dụ, xác định chế phẩm ADN để nhận diện đột biến của FGFR, và/hoặc VEGFR. Thuật ngữ chất đánh dấu còn bao gồm chất đánh dấu đặc trưng của sự tăng cường điều chỉnh của FGFR và/hoặc VEGFR, bao gồm hoạt tính enzym, mức độ enzym, trạng thái enzym (ví dụ, phosphoryl hóa hoặc không) và mức mRNA của protein nêu trên.

Các xét nghiệm và sàng lọc chẩn đoán thường được thực hiện trên mẫu sinh học được chọn từ mẫu sinh thiết khối u, mẫu máu (tách và làm giàu tế bào khối u

lấy đi), sinh thiết phân, đờm, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, dụng cụ nhọn dùng cho miệng, sinh thiết hoặc nước tiểu.

Phương pháp nhận biết và phân tích đột biến và tăng cường điều chỉnh protein là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phương pháp sàng lọc có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các phương pháp chuẩn như phản ứng chuỗi polymeraza của transcriptaza ngược (reverse-transcriptase polymerase chain reaction - RT-PCR) hoặc sự lai hóa tại chỗ như lai hóa phát huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization - FISH).

Sự nhận biết cá thể mang đột biến ở FGFR, và/hoặc VEGFR có thể nghĩa là bệnh nhân đặc biệt thích hợp để điều trị bằng chất ức chế FGFR, và/hoặc VEGFR. Các khối u có thể được sàng lọc theo cách ưu tiên đối với sự có mặt của biến thể FGFR, và/hoặc VEGFR trước khi điều trị. Quá trình sàng lọc thường bao gồm sắp xếp, phân tích vi mảng oligonucleotit, hoặc kháng thể đặc hiệu đột biến. Ngoài ra, việc chẩn đoán khối u bằng các đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả ở đây như RT-PCR và FISH.

Ngoài ra, các dạng đột biến của, ví dụ FGFR hoặc VEGFR2, có thể được nhận biết bằng cách sắp xếp, ví dụ, sinh thiết khối u sử dụng PCR và phương pháp sắp xếp sản phẩm PCR trực tiếp như được mô tả ở trên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết để phát hiện sự quá biểu hiện, độ hoạt tính hoặc đột biến của protein nêu trên có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Trong sàng lọc bằng RT-PCR, mức mRNA ở khối u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao cDNA của mRNA sau đó khuếch đại cDNA bằng PCR. Phương pháp khuếch đại PCR, lựa chọn môi, và điều kiện khuếch đại, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Thao tác axit nucleic và PCR được thực hiện bằng các phương pháp chuẩn, như được mô tả, ví dụ, trong Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) *PCR Protocols: hướng dẫn phương pháp và cách áp dụng*, Academic Press, San Diego. Phản ứng và thao tác liên quan đến kỹ thuật

axit nucleic cũng được mô tả trong Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác, bộ kit có sẵn ngoài thị trường đối với RT-PCR (ví dụ Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc phương pháp luận như nêu trong các Patent Mỹ số 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529 và được kết hợp ở đây để tham khảo. Ví dụ về kỹ thuật lai hóa in-situ để đánh giá biểu hiện mRNA là sự lai hóa phát huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in-situ hybridisation - FISH) (xem Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Nói chung, sự lai hóa tại chỗ bao gồm các bước chính sau: (1) cô định mô được phân tích; (2) mẫu được xử lý lai hóa trước để tăng khả năng hướng đích axit nucleic, và giảm sự gắn kết không đặc hiệu; (3) lai hóa hỗn hợp chứa axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc sinh học hoặc mô; (4) rửa sau khi lai hóa để loại bỏ các mảnh axit nucleic không liên kết trong sự lai hóa, và (5) phát hiện các mảnh axit nucleic lai hóa. Đoạn dò được sử dụng trong các ứng dụng này thường được đánh dấu, ví dụ, bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất thông báo phát huỳnh quang. Đoạn dò được ưu tiên là đủ dài, ví dụ, từ khoảng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 nucleotit hoặc hơn, cho phép lai hóa đặc hiệu với (các) axit nucleic đích trong điều kiện nghiêm ngặt. Phương pháp chuẩn để thực hiện FISH được mô tả trong Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Phương pháp để profin biểu hiện gen được mô tả bằng (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Nói ngắn gọn, phương thức này như sau: cDNA sợi kép được tổng hợp từ RNA tổng sử dụng (dT)24 oligome để mỗi tổng hợp cDNA sợi thứ nhất, sau đó tổng hợp cDNA sợi thứ hai với mỗi hexame ngẫu nhiên. cDNA sợi kép được sử dụng làm mẫu để phiên mã *in vitro* cRNA sử dụng ribonucleotit được biotinyl hóa. cRNA được phân đoạn hóa học theo phương thức được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó được lai hóa qua đêm trên Human Genome Arrays.

Theo cách khác, sản phẩm protein được biểu hiện từ mRNA có thể được thử nghiệm bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch của mẫu khối u, thử nghiệm miễn dịch pha rắn với đĩa vi phiến, phương pháp Western blotting, hiện tượng điện di gel SDS-polyacrylamit 2 chiều, ELISA, phân tích tế bào theo dòng chảy và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực để phát hiện các protein đặc hiệu. Các phương pháp phát hiện bao gồm sử dụng các kháng thể đặc hiệu vị trí. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết để phát hiện sự tăng cường điều chỉnh của FGFR, và/hoặc VEGFR, hoặc phát hiện biến thể hoặc đột biến FGFR, và/hoặc VEGFR có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Các mức protein không bình thường như FGFR hoặc VEGFR có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm enzyme chuẩn, ví dụ, các thử nghiệm được bộc lộ ở đây. Độ hoạt hóa hoặc quá biểu hiện cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô khối u. Bằng cách đo hoạt tính tyrosin kinaza theo thử nghiệm như của Chemicon International. Tyrosin kinaza quan tâm được kết tủa miễn dịch từ dịch thủy phân mẫu và đo hoạt tính của nó.

Các phương pháp thay thế để đo mức độ quá biểu hiện hoặc hoạt tính của FGFR hoặc VEGFR bao gồm các dạng đồng phân của chúng, bao gồm phép đo mật độ vi mạch. Phương pháp này có thể, ví dụ, được đo bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả bởi Orre and Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8). Các phương pháp thử nghiệm này còn bao gồm việc sử dụng chất đánh dấu, ví dụ, trong trường hợp VEGFR này bao gồm CD31, CD34 và CD105.

Do đó, tất cả các kỹ thuật này còn được sử dụng để nhận dạng khối u đặc biệt thích hợp để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị cho bệnh nhân có FGFR biến đổi. Đột biến G697C trong FGFR3 được quan sát ở 62% ung thư biểu mô tế bào có vảy ở miệng và gây ra hoạt tính cơ bản của hoạt tính kinaza. Các đột biến hoạt tính của FGFR3 còn được nhận dạng trong các trường hợp ung thư biểu mô bàng quang. Các đột biến này gồm 6 loại với các mức độ thay đổi phổ biến: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Ngoài ra, hiện tượng đa hình Gly388Arg trong FGFR4 được phát hiện kết hợp với tăng tỷ lệ mắc và xâm lấn của

bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư gan (HCC) và bệnh ung thư vú. Hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị cho bệnh nhân có chuyển nạp FGFR3-TACC3.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân được sàng lọc và được xác định mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh hoặc tình trạng bệnh dễ bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng hợp chất có hoạt tính kháng FGFR.

Các đột biến cụ thể ở bệnh nhân được sàng lọc bao gồm các đột biến G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q trong FGFR3 và hiện tượng đa hình Gly388Arg trong FGFR4.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ số quần thể phụ có biến đổi gen FGFR (ví dụ đột biến G697C ở FGFR3 và hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4).

Việc xác định MRI của sự chuẩn hóa mạch (ví dụ, sử dụng chuỗi xung phản hồi (echo) MRI gradien, chuỗi xung phản hồi spin (spin echo), và tăng cường tương phản để đo thể tích máu, kích cỡ mạch tương đối, và độ thấm thành mạch) kết hợp với chất đánh dấu sinh học tuần hoàn (tế bào gốc tuần hoàn (circulating progenitor cells - CPC), CEC, SDF1, và FGF2) cũng có thể được sử dụng để nhận dạng khối u kháng VEGFR2 để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Dược phẩm và hỗn hợp

Xét về các đặc điểm dược lý hữu dụng, các hợp chất có thể được bào chế thành nhiều dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng.

Theo một phương án, dược phẩm (ví dụ, dạng bào chế) chứa ít nhất một hợp chất hoạt tính theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, chất phụ trợ, tá dược, chất pha loãng, chất độn, đệm, chất ổn định, chất bảo quản, chất làm trơn, hoặc các nguyên liệu khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và tùy ý chất điều trị hoặc chất phòng bệnh khác.

Để điều chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế, làm thành phần hoạt tính được, kết hợp trong hỗn hợp ban đầu với chất mang dược dụng, chất mang này có thể thu được các dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng điều chế mong muốn để dùng. Dược phẩm có thể ở dạng thích hợp bất kỳ để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, dùng tại chỗ, dùng cho mũi, cho mắt, cho tai, cho hậu môn, trong âm đạo, hoặc dùng áp da. Các dược phẩm này là mong muốn ở dạng liều đơn nhất thích hợp, tốt hơn là, để dùng qua đường miệng, đặt hậu môn, dùng dưới da, hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, trong việc điều chế dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường bất kỳ trong số các môi trường dược dụng thông thường có thể được dùng, như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng như huyền phù, sirô, cồn ngọt và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất gắn kết, chất gây rã và tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén.

Do dễ dùng, nên thuận lợi nhất để dùng qua đường miệng là viên nén và viên nang có mặt ở dạng đơn vị liều, trong trường hợp dùng chất mang rắn dược dụng. Đối với dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường bao gồm nước vô trùng, ít nhất một phần lớn, dù có thể bao gồm các thành phần khác, ví dụ để hỗ trợ độ hòa tan. Dung dịch dùng để tiêm, ví dụ, có thể được điều chế, trong đó chất mang gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp dung dịch nước muối và glucoza. Nhũ tương để tiêm cũng có thể được điều chế trong trường hợp hợp chất mang lỏng thích hợp, chất tạo huyền phù và chất tương tự. Trong chế phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường thâm nhập và/hoặc chất thẩm ướt thích hợp, tùy ý kết hợp với chất phụ gia tự nhiên thích hợp bất kỳ theo tỷ lệ nhỏ, mà chất phụ gia này không gây hại đáng kể cho da. Chất phụ gia này có thể dễ dàng dùng cho da và/hoặc có thể là hữu ích để điều chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được dùng theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, ở dạng miếng áp da, ở dạng chấm đen, ở dạng thuốc mỡ. Đặc biệt thuận lợi để bào chế dược phẩm nêu trên ở dạng đơn vị liều để dễ dàng dùng và thống nhất liều lượng. Dạng đơn vị liều được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế đề cập đến các đơn vị riêng về mặt vật lý thích hợp ở dạng liều đơn nhất mỗi

đơn vị chứa lượng hoạt chất định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được dụng cần thiết. Ví dụ về các dạng đơn vị liều này là viên nén (bao gồm viên nén có rãnh hoặc viên nén bọc), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, huyền phù hoặc dung dịch để tiêm, thìa cà phê đầy, thìa canh đầy và tương tự, và nhiều dạng riêng của chúng.

Đặc biệt thuận lợi để bào chế được phẩm nêu trên ở dạng đơn vị liều lượng để dễ dàng dùng và thống nhất liều lượng. Dạng đơn vị liều như được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế đề cập đến các đơn vị riêng về mặt vật lý thích hợp ở dạng liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất định trước, được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, kết hợp với chất mang được dụng cần thiết. Ví dụ về dạng đơn vị liều này là viên nén (bao gồm viên nén có rãnh hoặc viên nén bọc), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, huyền phù hoặc dung dịch để tiêm, thìa cà phê đầy, thìa canh đầy và tương tự, và nhiều dạng riêng của chúng.

Hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng đủ để sử dụng hoạt tính chống khối u của nó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định lượng hiệu quả từ kết quả xét nghiệm trình bày dưới đây. Nói chung, đã dự tính đến lượng có hiệu quả điều trị là từ 0,005 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, và đặc biệt là từ 0,005 mg/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Có thể thích hợp để người dùng sử dụng liều theo yêu cầu ở dạng dưới liều đơn, hai, ba, bốn hoặc nhiều dưới liều ở các khoảng thời gian thích hợp trong ngày. Dưới liều có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa từ 0,5 đến 500 mg, đặc biệt là từ 1 mg đến 500 mg, đặc biệt hơn là từ 10 mg đến 500 mg hoạt chất đối với mỗi dạng liều đơn vị.

Phụ thuộc vào cách dùng, tốt hơn là được phẩm chứa từ 0,05 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 70% theo khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% theo khối lượng hợp chất theo sáng chế, và, từ 1 đến 99,95% theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 99,9% theo khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% theo khối lượng của chất mang được dụng, tất cả phần trăm được dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế với chất chống ung thư khác được dự tính, đặc biệt là để sử dụng làm thuốc, đặc biệt hơn là để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan.

Để điều trị các tình trạng bệnh nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng thuận lợi kết hợp với một hoặc nhiều chất thuốc khác, đặc biệt hơn là, với chất chống ung thư khác hoặc chất phụ trợ trong liệu pháp điều trị bệnh ung thư. Ví dụ về chất chống ung thư hoặc chất phụ trợ (chất hỗ trợ trong liệu pháp điều trị bệnh) bao gồm nhưng không bị giới hạn ở:

- hợp chất phối trí platin, ví dụ cisplatin tùy ý kết hợp với amifostin, carboplatin hoặc oxaliplatin;
- hợp chất taxan, ví dụ paclitaxel, hạt gắn kết protein paclitaxel (Abraxane™) hoặc docetaxel;
- chất ức chế topoisomeraza I như hợp chất camptothecin, ví dụ irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- chất ức chế topoisomeraza II như chất độc epipodophyllotoxin chống khối u hoặc dẫn xuất podophyllotoxin, ví dụ etoposít, etoposít phosphat hoặc teniposít;
- vinca alkaloit chống khối u, ví dụ vinblastin, vincristin hoặc vinorelbin;
- dẫn xuất nucleosít chống khối u, ví dụ 5-flouracil, leucovorin, gemxitabin, gemxitabin hcl, capecitabin, cladribin, fludarabin, nelarabin;
- chất alkyl hóa như nitơ mù tạt hoặc nhóm nitrosourea, ví dụ xyclophosphamít, chlorambucil, carmustin, thiotepa, mephalan (melphalan), lomustin, altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, ifosfamít tùy ý kết hợp với mesna, pipobroman, procarbazin, streptozocin, telozolomid, uracil;
- dẫn xuất anthracyclin chống khối u, ví dụ daunorubicin, doxorubicin tùy ý kết hợp với dexrazoxan, doxil, idarubicin, mitoxantron, epirubicin, epirubicin hcl, valrubicin;

- phân tử hướng đích thụ thể IGF-1, ví dụ picropodophilin;
- dẫn xuất tetracarcin, ví dụ tetrocarcin A;
- glucocorticoid, ví dụ prednison;
- kháng thể, ví dụ trastuzumab (kháng thể HER2), rituximab (kháng thể CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc hoặc chất ức chế tổng hợp estrogen, ví dụ tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen hoặc letrozol;
- chất ức chế aromataza như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton và vorozol;
- chất phân hóa như retinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế chuyển hóa axit retinoic (retinoic acid metabolism blocking agents - RAMBA), ví dụ accutan;
- chất ức chế ADN methyl transferaza, ví dụ azacytidin hoặc decitabin;
- chất kháng folat, ví dụ premetrexed dinatri;
- chất kháng sinh, ví dụ antinomycin D, bleomycin, mitomycin C, dactinomycin, carminomycin, daunomycin, levamisol, plicamycin, mithramycin;
- chất chống chuyển hóa, ví dụ clofarabin, aminopterin, xytosin arabinosit hoặc methotrexat, azacitidin, cytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin;
- chất gây chết tế bào theo chương trình và chất chống tạo mạch như chất ức chế Bcl-2, ví dụ YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 hoặc axit decanoic;
- chất gắn kết tubulin, ví dụ combrestatin, colchixin hoặc nocodazol;

- chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (epithelial growth factor receptor: thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào biểu mô), MTKI (multi target kinase inhibitors: chất ức chế kinaza nhiều đích), chất ức chế mTOR, chất ức chế cmet), ví dụ flavoperidol, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosylat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus, 6-{diflo[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)metyl}quinolin hoặc muối được dụng của nó, 6-[diflo(6-pyridin-4-yl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)metyl]quinolin hoặc muối được dụng của nó;
- chất ức chế farnesyltransferaza, ví dụ tipifarnib;
- chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), ví dụ natri butyrat, axit suberoylanilit hydroxamit (SAHA), depsipeptit (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat;
- chất ức chế con đường ubiquitin-proteasome, ví dụ PS-341, MLN .41 hoặc bortezomib;
- Yondelis;
- chất ức chế telomeraza, ví dụ telomestatin;
- chất ức chế nền metalloproteinaza, ví dụ batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat.
- Interleukin tái tổ hợp, ví dụ aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b
- chất ức chế MAPK
- Dạng vông mạc, ví dụ alitretinoin, bexaroten, tretinoin
- Arsen trioxit
- Asparaginaza

- Steroit, ví dụ dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), dexamethason
- chất đối kháng hoặc chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin, ví dụ abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolit axetat
- Thalidomit, lenalidomit
- Mercaptopurin, mitotan, pamidronat, pegademaza, pegaspargaza, rasburicaza
- chất giả BH3, ví dụ ABT-737
- chất ức chế MEK, ví dụ PD98059, AZD6244, CI-1040
- chất tương tự yếu tố kích thích cụm khuẩn, ví dụ filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; erythropoietin hoặc chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa); interleukin 11; oprelvekin; zoledronat, axit zoledronic; fentanyl; bisphosphonate; palifermin.
- chất ức chế sắc tố tế bào steroid P450 17 α -hydroxylaza-17,20-lyaza (CYP17), ví dụ abirateron, abirateron axetat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, hoặc nhóm phụ và ví dụ bất kỳ của nó, và 6-{diflo[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]metyl}quinolin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, hoặc nhóm phụ và ví dụ bất kỳ của nó, và 6-[diflo(6-pyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)metyl]quinolin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó hoặc solvat của nó, hoặc nhóm phụ và ví dụ bất kỳ của nó, và 6-{diflo[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]metyl}quinolin hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó, hoặc nhóm phụ và ví dụ bất kỳ của nó, và 6-[diflo(6-pyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)metyl]quinolin hoặc muối dược dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế còn có ứng dụng điều trị trong các tế bào khối u nhạy để xạ trị và hóa trị.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng "chất nhạy phóng xạ" và/hoặc "chất nhạy hóa học" hoặc có thể được kết hợp với "chất nhạy phóng xạ" và/hoặc "chất nhạy hóa học" khác.

Thuật ngữ "chất nhạy phóng xạ", khi được sử dụng ở đây, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có phân tử lượng thấp, dùng cho động vật ở lượng có hiệu quả điều trị để tăng độ nhạy của tế bào để bức xạ ion hóa và/hoặc để thúc đẩy quá trình điều trị các bệnh được điều trị bằng bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất nhạy hóa học", khi được sử dụng ở đây, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có phân tử lượng thấp, dùng cho động vật ở lượng có hiệu quả điều trị để tăng độ nhạy của tế bào để trị liệu bằng hóa chất và/hoặc thúc đẩy quá trình điều trị các bệnh được điều trị bằng cách trị liệu hóa học.

Một số cơ chế hoạt động của chất nhạy phóng xạ được gợi ý trong tài liệu bao gồm: chất nhạy phóng xạ tế bào thiếu oxy (ví dụ, hợp chất 2-nitroimidazol, và hợp chất benzotriazin dioxit) giả oxy hoặc theo cách khác, hoạt động giống chất khử sinh học làm giảm oxy; chất nhạy phóng xạ không có tế bào làm giảm oxy (ví dụ, pyrimidin được halogen hóa) có thể là chất tương tự gốc ADN và ưu tiên kết hợp vào ADN nhờ phóng xạ của tế bào ung thư và do đó thúc đẩy sự phóng xạ phá vỡ các phân tử ADN và/hoặc ngăn ngừa cơ chế sửa chữa ADN thông thường; và một số cơ chế hoạt động tiềm tàng khác được giả thuyết đối với chất nhạy phóng xạ trong việc điều trị bệnh.

Nhiều cách điều trị bệnh ung thư hiện nay dùng chất nhạy phóng xạ kết hợp với phóng xạ tia X. Ví dụ về chất nhạy phóng xạ hoạt hóa tia X bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các chất sau: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol,

pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomycin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamid, 5-bromodeoxyuridin (BUdR), 5-iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxycytidin, flodeoxyuridin (FudR), hydroxyure, cisplatin, và chất tương tự có hiệu quả điều trị bệnh và dẫn xuất của chúng.

Liệu pháp quang động lực (Photodynamic therapy - PDT) điều trị bệnh ung thư dùng ánh sáng nhìn thấy ở dạng chất kích hoạt phóng xạ của chất làm nhạy. Ví dụ về chất nhạy phóng xạ quang động lực bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các chất sau: dẫn xuất hematoporphyrin, Photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiocetioporphyrin, pheoborbide-a, bacteriochlorophyll-a, naphthalocyanin, phthalocyanin, kẽm phthalocyanin, và chất tương tự có hiệu quả điều trị bệnh và dẫn xuất của chúng.

Chất nhạy phóng xạ có thể được dùng kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: hợp chất thúc đẩy sự kết hợp chất nhạy phóng xạ vào tế bào đích; hợp chất kiểm soát lượng điều trị, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất trị liệu hóa học mà tác động lên khối u có hoặc không có sự phóng xạ bổ sung; hoặc hợp chất có hiệu quả điều trị bệnh khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác.

Chất nhạy hóa học có thể được dùng kết hợp với lượng có hiệu quả điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: hợp chất thúc đẩy sự kết hợp chất nhạy hóa học vào tế bào đích; hợp chất kiểm soát lượng điều trị, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất trị liệu hóa học mà tác động lên khối u hoặc hợp chất có hiệu quả điều trị khác để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác. Chất đối kháng canxi, ví dụ verapamil, được phát hiện có tác dụng kết hợp với chất chống khối u để thiết lập độ nhạy hóa học trong tế bào khối u kháng lại chất trị liệu hóa học được chấp nhận và có khả năng đạt hiệu quả của hợp chất này ở các bệnh ác tính nhạy với được chất.

Xét các đặc tính dược lý hữu dụng của chúng, các thành phần của hỗn hợp theo sáng chế, nghĩa là, một hoặc nhiều chất thuốc khác và hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử

dụng. Các thành phần này có thể được bào chế riêng rẽ trong dược phẩm riêng lẻ hoặc trong cùng dược phẩm chứa tất cả thành phần này.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất thuốc khác và hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế trong việc sản xuất dược phẩm để ức chế sự phát triển của tế bào khối u.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất thứ nhất và một hoặc nhiều chất chống ung thư làm hoạt chất khác, ở dạng chế phẩm kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Một hoặc nhiều chất thuốc khác và hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời (ví dụ, trong các dược phẩm riêng rẽ hoặc trong cùng dược phẩm) hoặc dùng lần lượt theo thứ tự. Trong trường hợp dùng lần lượt, hai hoặc nhiều hợp chất sẽ được dùng trong khoảng và với lượng và theo cách đủ để đảm bảo đạt được thuận lợi và tác dụng hiệp đồng. Được đánh giá rằng phương pháp và thứ tự dùng được ưu tiên và liều lượng và phác đồ điều trị tương ứng cho mỗi thành phần của hỗn hợp sẽ phụ thuộc vào chất thuốc cụ thể khác và hợp chất theo sáng chế được dùng, cách dùng, khối u cụ thể cần điều trị và chủ thể cụ thể cần điều trị. Phương pháp và thứ tự dùng tối ưu và liều lượng và phác đồ điều trị có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sử dụng các phương pháp thông thường và xét theo thông tin tài liệu nêu ở đây.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống ung thư khác khi nêu ở dạng hỗn hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tỷ lệ này và liều chính xác và tần suất dùng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, cách dùng cũng như thuốc khác mà cá thể có thể được nhận, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, hiển nhiên là lượng hiệu quả dùng hằng ngày có thể giảm hoặc tăng phụ

thuộc vào phản ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào sự đánh giá của bác sỹ kê đơn hợp chất theo sáng chế. Tỷ lệ khối lượng cụ thể của hợp chất có công thức (I) và chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, đặc biệt hơn là từ 1/5 đến 5/1, còn đặc biệt hơn nữa là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất phối trí platin được dùng thuận lợi ở liều từ 1 đến 500mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 50 đến 400 mg/m^2 , đặc biệt là đối với cisplatin ở liều khoảng 75 mg/m^2 và đối với carboplatin ở liều khoảng 300 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Hợp chất taxan được dùng thuận lợi ở liều từ 50 đến 400 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 75 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt là đối với paclitaxel ở liều khoảng 175 đến 250 mg/m^2 và đối với docetaxel ở liều khoảng 75 đến 150 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Hợp chất camptothecin được dùng thuận lợi ở liều từ 0,1 đến 400 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 1 đến 300 mg/m^2 , đặc biệt là đối với irinotecan ở liều khoảng từ 100 đến 350 mg/m^2 và đối với topotecan ở liều khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất podophyllotoxin kháng khối u được dùng thuận lợi ở liều từ 30 đến 300 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 50 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt là đối với etoposid ở liều khoảng từ 35 đến 100 mg/m^2 và đối với teniposid ở liều khoảng từ 50 đến 250 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Vinca alkaloid kháng khối u được dùng thuận lợi ở liều từ 2 đến 30 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là đối với vinblastin ở liều khoảng từ 3 đến 12 mg/m^2 , đối với vincristin ở liều khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 , và đối với vinorelbin ở liều khoảng từ 10 đến 30 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất nucleosit kháng khối u được dùng thuận lợi ở liều từ 200 đến 2500 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 700 đến 1500 mg/m^2 , đặc biệt là đối với 5-FU ở liều từ 200 đến 500 mg/m^2 , đối với gemxitabin ở liều khoảng từ 800 đến 1200 mg/m^2 và đối với capecitabin ở liều khoảng từ 1000 đến 2500 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Chất alkyl hóa như nitơ mù tạt hoặc nhóm nitrosourea được dùng thuận lợi ở liều từ 100 đến 500 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 120 đến 200 mg/m^2 , đặc biệt là đối với xyclophosphamit ở liều nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg/m^2 , đối với chlorambucil ở liều khoảng từ 0,1 đến 0,2 mg/kg, đối với carmustin ở liều khoảng từ 150 đến 200 mg/m^2 , và đối với lomustin ở liều khoảng từ 100 đến 150 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất anthracyclin kháng khối u được dùng thuận lợi ở liều từ 10 đến 75 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 15 đến 60 mg/m^2 , đặc biệt là đối với doxorubixin ở liều khoảng từ 40 đến 75 mg/m^2 , đối với daunorubixin ở liều khoảng từ 25 đến 45 mg/m^2 , và đối với idarubixin ở liều khoảng từ 10 đến 15 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Chất kháng estrogen được dùng thuận lợi ở liều khoảng từ 1 đến 100 mg hằng ngày phụ thuộc vào chất cụ thể và tình trạng bệnh cần điều trị. Tamoxifen được dùng thuận lợi qua đường miệng ở liều từ 5 đến 50 mg, tốt hơn là từ 10 đến 20 mg hai lần mỗi ngày, tiếp tục điều trị trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị. Toremifen được dùng thuận lợi qua đường miệng ở liều khoảng 60 mg một lần mỗi ngày, tiếp tục điều trị trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả điều trị. Anastrozol được dùng thuận lợi qua đường miệng ở liều khoảng 1 mg một lần mỗi ngày. Droloxifen được dùng thuận lợi qua đường miệng ở liều khoảng từ 20 đến 100 mg một lần mỗi ngày. Raloxifen được dùng thuận lợi qua đường miệng ở liều khoảng 60 mg một lần mỗi ngày. Exemestan được dùng thuận lợi qua đường miệng ở liều khoảng 25 mg một lần mỗi ngày.

Kháng thể được dùng thuận lợi ở liều khoảng từ 1 đến 5 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong lĩnh vực này, nếu khác nhau. Trastuzumab được dùng thuận lợi ở liều từ 1 đến 5 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là từ 2 đến 4 mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Các liều này có thể được dùng, ví dụ, một, hai hoặc nhiều lần cho mỗi đợt điều trị, có thể được lặp lại, ví dụ, mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Hợp chất có công thức (I), muối cộng được dùng, đặc biệt là muối cộng axit được dùng, và các dạng đồng phân lập thể của chúng có thể có đặc tính chẩn đoán quan trọng ở chỗ chúng có thể được sử dụng để phát hiện hoặc nhận diện sự hình thành phức hợp giữa hợp chất được đánh dấu và phân tử, peptit, protein, enzym hoặc thụ thể khác.

Phương pháp phát hiện hoặc nhận diện có thể sử dụng các hợp chất được đánh dấu bằng các chất đánh dấu như chất đồng vị phóng xạ, enzym, chất phát huỳnh quang, chất phát sáng, v.v.. Ví dụ về chất đồng vị phóng xạ bao gồm ^{125}I , ^{131}I , ^3H và ^{14}C . Enzym thường được phát hiện ra bằng cách liên hợp chất nền thích hợp, kết quả là làm xúc tác cho phản ứng phát hiện. Ví dụ về chúng bao gồm, ví dụ, beta-galactosidaza, beta-glucosidaza, phosphatasa kiềm, peroxidaza và malat dehydrogenaza, tốt hơn là horseradish peroxidaza. Chất phát sáng bao gồm, ví dụ, luminol, dẫn xuất luminol, luciferin, aequorin và luciferaza.

Các mẫu sinh học có thể được xác định ở dạng mô cơ thể hoặc dịch cơ thể. Ví dụ về dịch cơ thể là dịch não tủy, máu, huyết tương, huyết thanh, nước tiểu, đờm, nước bọt và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Con đường tổng hợp chung

Các ví dụ sau chỉ minh họa sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo cách bất kỳ.

Phần thử nghiệm

Dưới đây, thuật ngữ 'DCM' nghĩa là diclometan, 'Me' nghĩa là metyl, 'Et' nghĩa là etyl, 'MeOH' nghĩa là metanol, 'DMF' nghĩa là dimetylformamit, 'Et₂O' nghĩa là dietyl ete, 'EtOAc' nghĩa là etyl axetat, 'ACN' nghĩa là axetonitril, 'H₂O' nghĩa là nước, 'THF' nghĩa là tetrahydrofuran, 'MgSO₄' nghĩa là magie sulfat, 'NH₄OH' nghĩa là amoni hydroxit, 'K₂CO₃' nghĩa là dikali carbonat, 'MgCl₂' nghĩa là magie clorua, 'iPrNH₂' nghĩa là isopropylamin, 'NH₄HCO₃' nghĩa là amoni bicarbonat, 'DMSO' nghĩa là dimetyl sulfoxit, 'EDTA' nghĩa là axit

ethylendiaminetetraaxetic, 'NADP' nghĩa là nicotinamit adenin dinucleotit phosphat, 'SFC' nghĩa là sắc ký lỏng siêu tới hạn, 'MP' nghĩa là nhiệt độ nóng chảy.

A. Điều chế chất trung gian

Chất trung gian 1 hoặc N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin được mô tả như hợp chất 4 trong WO2011/135376 và có thể được điều chế theo cách được mô tả đối với hợp chất 4.

Chất trung gian 2 hoặc N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin được mô tả như hợp chất bazơ tự do 137 trong WO2011/135376 và có thể được điều chế theo cách được mô tả đối với hợp chất 137.

Chất trung gian 3 hoặc N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methyl)-N-[3-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin được mô tả như hợp chất 449 trong WO2011/135376 và có thể được điều chế theo cách được mô tả đối với hợp chất 449.

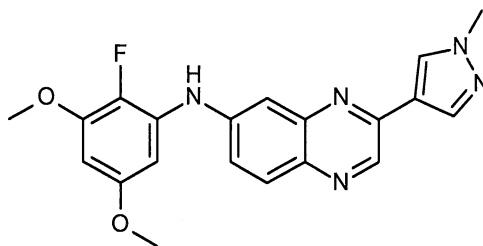
Chất trung gian 4 hoặc N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin được mô tả ở dạng bazơ tự do hoặc muối HCl như hợp chất 135 trong WO2011/135376 và có thể được điều chế theo cách được mô tả đối với hợp chất 135.

Chất trung gian 5 hoặc N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]propan-1,3-diamin được mô tả như hợp chất 382 trong WO2011/135376 và có thể được điều chế theo cách được mô tả đối với hợp chất 382.

Chất trung gian 6 hoặc 7-bromo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-quinoxalin được mô tả như chất trung gian 2 trong WO2011/135376 và có thể được điều chế theo cách được mô tả đối với chất trung gian 2.

WO2011/135376 được kết hợp ở đây để tham khảo.

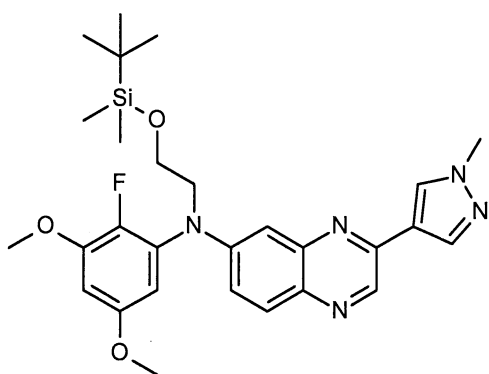
Ví dụ A1



a) Điều chế chất trung gian 7

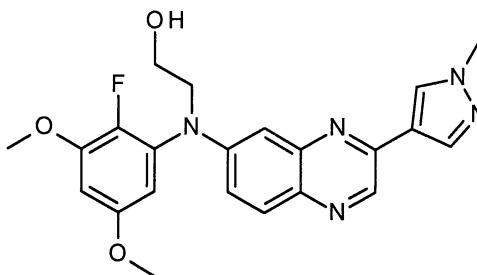
Hỗn hợp chứa chất trung gian 6 (5g; 17mmol), 2-flu-3,5-dimetoxyanilin (3,6g; 21mmol), natri tert-butoxit (5g; 52mmol) và rac-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,54g; 0,87mmol) trong dioxan (100mL) được khử khí ở nhiệt độ trong phòng trong dòng nitơ. Sau 10 phút, paladi (II) axetat (388mg; 1,7mmol) được thêm từng phần vào ở nhiệt độ trong phòng trong dòng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá và DCM. Hỗn hợp này được lọc bằng miếng xelit®. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ diethylene và kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không để tạo ra 4 g (61%) chất trung gian 7.

b) Điều chế chất trung gian 8



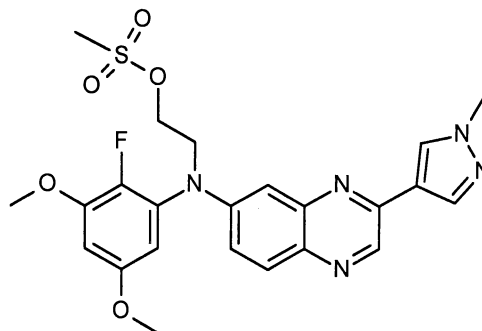
Natri hydrua (0,21g; 5,35mmol) được thêm vào dung dịch chứa chất trung gian 7 (0,7g; 1,85mmol) trong DMF (25mL) ở 5°C trong dòng nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 1 giờ. (2-Bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (0,51mL; 2,40mmol) được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ 5°C trong dòng nitơ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước lạnh và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O,

được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi để tạo ra 1,2 g (định lượng) chất trung gian 8. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



c) Điều chế chất trung gian 9

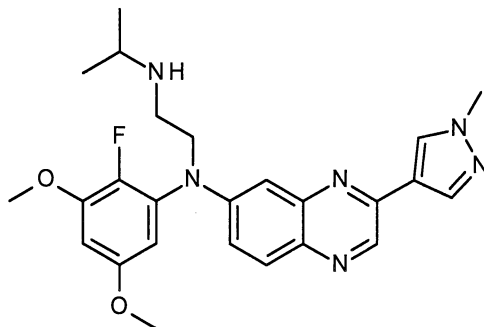
Tetrabutyl amoni florua (1M trong THF) (2mL; 2mmol) được thêm vào dung dịch chứa chất trung gian 8 (1g; 1,85mmol) trong THF (20mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,2 g) được tinh chế bằng sắc ký qua silica gel (SiOH không đều, 15-40 μm ; 80 g; dung môi rửa giải: 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được bay hơi. Phần cặn (500 mg) được kết tinh từ dietylete. Kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 410 mg (52%) chất trung gian 9. MP: 172°C (K).



d) Điều chế chất trung gian 10

Metansulfonyl clorua (0,3mL; 3,88mmol) được thêm nhỏ giọt ở 5°C vào dung dịch chứa chất trung gian 9 (547mg; 1,29mmol) và trietylamin (0,9mL; 6,46mmol) trong DCM (15mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, pha loãng bằng DCM và rót vào dung dịch K_2CO_3 chứa nước 10%. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi để tạo ra 850 mg

(>100%) chất trung gian 10. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

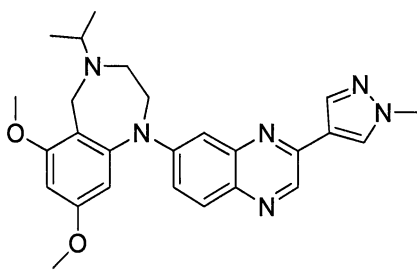


e) Điều chế chất trung gian 11

Hỗn hợp chứa chất trung gian 10 (0,648g; 1,29mmol) và isopropylamin (2,4mL; 28 mmol) trong CH₃CN (15mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng DCM và rót vào nước. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký qua silica gel (không theo quy tắc SiOH; 24 g; gradien: từ 3% MeOH, 97% DCM đến 10% MeOH, 90% DCM). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và làm bay hơi để tạo ra 452 mg (75%) chất trung gian 11.

B. Điều chế hợp chất có công thức (I)

Ví dụ B1:



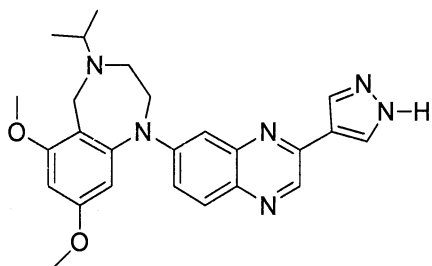
Điều chế hợp chất 1

Dung dịch chứa N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin (chất trung gian 1) (0,42g; 0,9mmol), formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 0,21mL; 2,8mmol) trong dioxan (8mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Nước và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được gạn, rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO₄

và làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,52 g) được tinh chế bằng sắc ký qua silica gel (Pha tĩnh: Silic oxit hình cầu rỗng 5 μ m 150x30,0mm, Pha động: Gradient từ 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,2% NH₄OH, 88% DCM, 12% MeOH). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom và làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,37 g) được kết tinh từ hỗn hợp chứa MeOH và Et₂O. Kết tủa được lọc và làm khô, thu được 0,27 g (64%) hợp chất 1 (MP: 190°C (DSC)).

Ví dụ B2:

Điều chế hợp chất 2



Dung dịch chứa N-(3,5-dimethoxyphenyl)-N'-(1-methylethyl)-N-[3-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-diamin (chất trung gian 2) (0,24g; 0,52mmol), formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 0,12mL; 1,55mmol) trong dioxan (8mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày mà không biến đổi. K₂CO₃ (0,22g; 1,55mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô bằng MgSO₄ và làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,176g) được tinh chế bằng sắc ký qua silica gel (Pha tĩnh: Silic oxit hình cầu rỗng 5 μ m 150x30,0mm, Pha động: Gradient từ 0,2% NH₄OH, DCM 98%, 2% MeOH đến 1,3% NH₄OH, 87% DCM, 13% MeOH). Phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được thu gom và làm bay hơi đến khô. Phần cặn (79 mg) được làm đông khô bằng axetonitril/nước có tỷ lệ 20/80 để tạo ra 66mg (34%) hợp chất 2 ở dạng bột dính màu vàng.

Ví dụ B3:

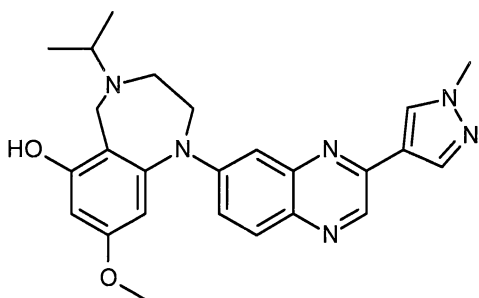
Điều chế hợp chất 3 và 4

50 μ M chất trung gian 1 được ủ ở nhiệt độ 37°C với 12.000g gan của chuột cống trong 60 phút ở 1 mg/ml protein. Dung dịch gốc chứa 10 mM chất trung gian 1

trong metanol được điều chế và được pha loãng 200 lần (0,25 ml trong 50 ml) trong môi trường ủ (nồng độ metanol cuối cùng 0,5% trong môi trường ủ). Đệm ủ chứa 1 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$, và 100 mM đệm kali phosphat (độ pH 7,4). Phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm NADP (1 mM nồng độ cuối). Dừng ủ bằng cách làm kết đông nhanh trên đá khô.

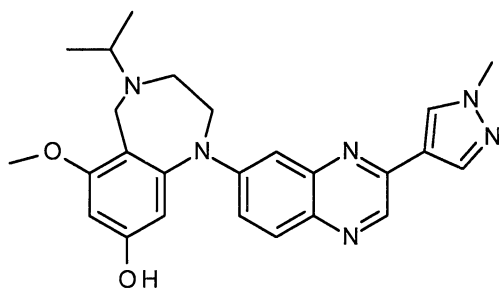
Ban đầu, chiết chất chuyển hóa thu được bằng cách sử dụng etyl axetat. Phân đoạn chuyển hóa được làm bay hơi đến khô, hoàn nguyên trong DMSO: nước (tỷ lệ 1:1 theo thể tích) và tách bằng cách sử dụng UPLC pha đảo. Hoàn thành việc tách bằng cách sử dụng hai cột Interchim Strategy C18-2, 2,2 μm , (150mm x 3,0 mm ID) sử dụng dung môi A với gradien tuyến tính là 5-70% B trong 20 phút ở 0,8 ml/phút. Các dung môi gồm dung môi A, 25mM amoni axetat pH4,0 và dung môi B, axetonitril/metanol (tỷ lệ 60/40 theo thể tích). Các phân đoạn đỉnh tương ứng với sản phẩm mong muốn được thu gom, và làm bay hơi đến khô, thu được hợp chất 3 và 4.

Hợp chất 3



Hợp chất 3 cũng có thể được điều chế theo cách đã mô tả ở ví dụ 1 bắt đầu từ hợp chất 645 của WO2011/135376.

Hợp chất 4



Theo cách khác, hợp chất 3 và 4 còn được điều chế như sau:

Boron tribromua (1M trong DCM; 6 mL; 6 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 1 (485 mg; 1,06mmol) trong DCM (25 mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng nitơ. Nâng từ từ nhiệt độ dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rót vào nước muối và bazơ hóa bằng K₂CO₃ rắn. Lốp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký qua silica gel (SiOH không đều, 40g; pha động: gradien từ 0,5% NH₄OH, 94,5% DCM, 5% MeOH đến 0,5% NH₄OH, 89,5% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn chứa sản phẩm được thu gom và làm bay hơi đến khô thu được 110 mg (23%) hợp chất 1 và 287 mg hỗn hợp chứa các hợp chất 3 và 4. Phân đoạn sau được tinh chế bằng SFC đối xứng (Chiralpak AD-H 5µm 250*30 mm; pha động: 0,3% isopropylamin, 70% CO₂, 30% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom, cô đặc và kết tinh từ Et₂O/ACN. Kết tủa được lọc để tạo ra 53 mg (11%) hợp chất 3 (MP: 255°C, K) và 148 mg (31%) hợp chất 4 (MP: 256°C, K).

Ví dụ B4:

Dung dịch gốc chứa 2 mM chất trung gian 1 được điều chế trong metanol và được pha loãng 200 lần trong môi trường ủ (nồng độ metanol cuối cùng 0,5% trong môi trường ủ). Tiến hành ủ ở 37°C với 12.000g phân đoạn gan của chuột cống trong 60 phút ở 1 mg/ml protein. Đệm ủ chứa 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, và 100 mM đệm kali phosphat (độ pH 7,4). Phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm NADP (nồng độ cuối 1 mM). Dừng ủ bằng cách làm kết đông nhanh trên đá khô.

Trộn phần ủ thu được (1 ml) với 5 thể tích axetonitril, trộn xoáy và được tạo sóng âm trong 10 phút. Protein được loại bỏ bằng cách ly tâm ở 3200 vòng/phút (revolutions per minute - rpm) ở 8°C trong 30 phút. Dịch nổi được loại bỏ và làm bay hơi đến khô trong dòng nitơ ở nhiệt độ 30°C. Hoàn nguyên phần chiết trong axetonitril/ nước (tỷ lệ 1:1 theo thể tích). Mẫu được phân tích như sau:

UPLC bằng phương pháp dò MS

- Bơm sắc ký lỏng siêu áp (Ultra performance liquid chromatography Pump)
Acquity Binary Solvent Manager / Waters 2777 CTC-Pal-injector
- Máy dò UV:
Waters Acquity PDA
- Máy dò MS:
Waters G2(S) QToF MS / Thermo LTQ-Orbitrap
- Hệ thống dữ liệu:
Waters Masslynx 4.1

Điều kiện hoạt động:

- Cột:
Interchim, Strategy C18-2, 2,2 μm 2x(150mm x 3,0 mm ID)
- Nhiệt độ cột:
T = 60°C
- Nhiệt độ mẫu:
T = 10°C
- Pha động:
Dung môi A: 0,025M amoni axetat độ pH 4,0
Dung môi B: 60/40 (thể tích) axetonitril/metanol
- Hình thức rửa giải:
gradien tuyến tính:

Thời gian (phút)	0	5	22	22,5	25	25,5
%A	95	80	50	0	0	95
%B	5	20	50	100	100	5

- Thời gian chạy: 30 phút
- Dòng: 0,8 ml/phút

Ống truyền:

- Pha động: Axetonitril : nước (tỷ lệ 1:1 theo thể tích)
- Dòng: 5 μ l/phút

Điều kiện dò

Điều kiện MS – Máy đo khối phổ Waters Synapt g2 và g2s

Tiến hành phân tích MS sử dụng máy đo khối phổ Waters SYNAPT G2 và G2S, được trang bị đầu dò kép ion hóa tia điện và được hoạt động ở độ phân giải cao, theo phương pháp ion dương. Điện áp mao quản được cài đặt ở 3 kV và mặt hình nón ở 40V. Nhiệt độ nguồn là 120°C, nhiệt độ khử solvat hóa 400°C. Máy đo khối phổ được điều chỉnh bằng dung dịch Natri Format được phân phối qua dụng cụ phun mẫu (Sample Spray). Thí nghiệm LockSpray™ ESI tạo ra nguồn độc lập của việc hiệu chỉnh khối lượng khóa Leuxin Enkephalin. Ion Leuxin ở m/z 556,2771 được sử dụng ở dạng khối lượng khóa hoàn toàn theo phương pháp MS cũng như phương pháp MSMS. Số liệu QTOF (MS, MSMS) thu được theo phương pháp trọng tâm với thời gian quét thay đổi (0,5 – 1,0 giây). Tất cả số liệu được xử lý bằng cách sử dụng phần mềm Masslynx.

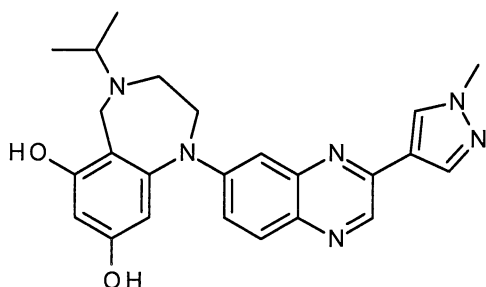
Điều kiện MS – Máy đo khối phổ thermo ltq-orbitrap

Máy đo khối phổ LTQ-Orbitrap được trang bị nguồn ion hóa tia điện hoạt động theo phương pháp ion dương. Hệ thống đo khối lượng chính xác đạt được bằng cách sử dụng sự chuẩn hóa bên ngoài hoặc hiệu chỉnh khối lượng khóa (ion khối lượng khóa ở m/z 391,2843). Các thông số nguồn được chỉnh để nhạy tối đa sử dụng 10 ng/ μ L dung dịch chuẩn được chất không thay đổi. Dung dịch tương tự được sử dụng để xác định năng lượng va chạm tối ưu được dùng trong khi phân đoạn MSⁿ. Chất chuyển hóa được chọn để phân đoạn MSⁿ ra khỏi vết LC-MS sử dụng phương pháp quét phụ thuộc số liệu.

Thu được số liệu bằng phương pháp trọng tâm và xử lý bằng cách sử dụng phần mềm XCalibur.

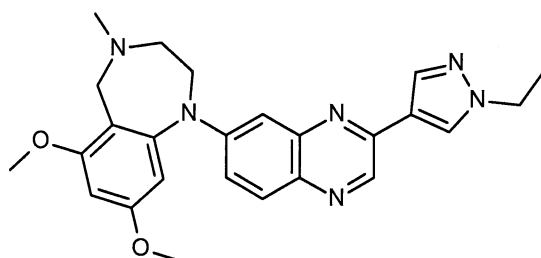
Theo thử nghiệm trên, hợp chất 4 ($[MH]^+ m/z$ 445), hợp chất 3 ($[MH]^+ m/z$ 445) và hợp chất 5 ($[MH]^+ m/z$ 431) được phát hiện.

Hợp chất 5:



Ví dụ B5

Điều chế hợp chất 6



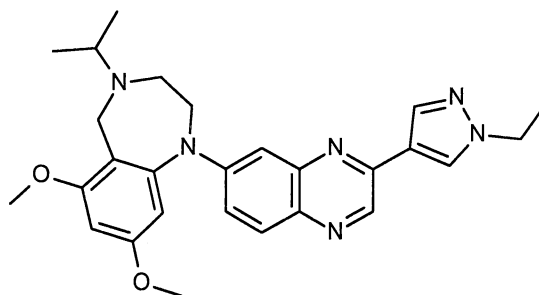
Dung dịch chứa chất trung gian 3 (292 mg; 0,675 mmol), formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 151 μ L; 2,02 mmol) trong 1,4-dioxan (5,48 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Khi thấy biến đổi chậm, thêm tiếp formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 252 μ L; 3,37mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ.

H₂O và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô.

Phần cặn (0,325g) được tinh chế bằng sắc ký silica gel (SiOH không đều, 40 g, pha động: gradien từ 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH₄OH đến 90% DCM, 10%

MeOH, 1% NH₄OH). Các phân đoạn chứa sản phẩm được trộn và cô đặc để tạo ra phân đoạn chất trung gian (106 mg) mà được kết tinh từ hỗn hợp Et₂O/ACN tạo ra sau khi lọc và làm khô 86 mg (28%) hợp chất 6. MP: 170°C (K)

Ví dụ B6



Điều chế hợp chất 7
(1,65HCl 2,2H₂O)

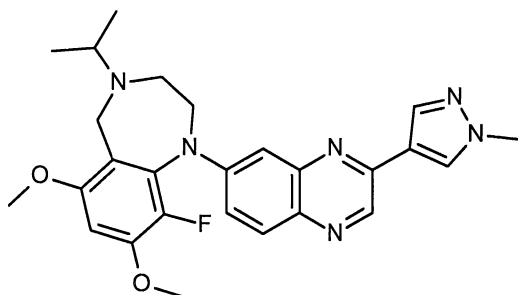
ở dạng muối HCl

Dung dịch chứa chất trung gian 4 (293 mg; 0,638 mmol), formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 143 μ L; 1,91 mmol) trong 1,4-dioxan (5,16 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Khi không thấy biến đổi, thêm tiếp formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 238 μ L; 3,18 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Hơn nữa, thêm tiếp formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 477 μ L; 6,36 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. H₂O và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô.

Phần cặn (0,48g) được tinh chế bằng sắc ký silica gel (Silic oxit hình cầu rỗng 5 μ m 150x30,0mm, Pha động: Gradient từ 0,2% NH₄OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1% NH₄OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn chứa sản phẩm được trộn và được cô đặc để tạo ra 148 mg phân đoạn chất trung gian mà được tinh chế bằng SFC đối xứng (Pha tĩnh: CYANO 6 μ m 150x21,2mm, Pha động: 90% CO₂, 10% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Các phân đoạn chứa sản phẩm được trộn và được cô đặc để tạo ra 100 mg phân đoạn chất trung gian được hòa tan trong MeOH. 0,1 mL HCl trong iPrOH (2-5N) được thêm vào ở nhiệt độ 0°C. Sau đó hỗn hợp được cô đặc và đưa phần cặn thu được vào Et₂O. Kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 103 mg (29%) hợp chất 7 ở dạng chất rắn màu đỏ. MP: 152°C (K)

Ví dụ B7

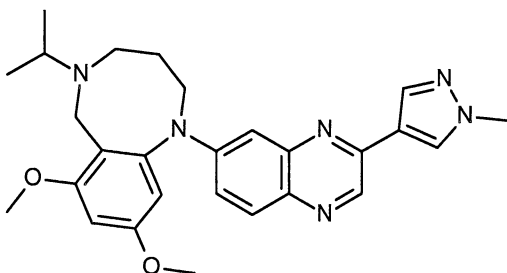
Điều chế hợp chất 8



Dung dịch chứa chất trung gian 11 (382mg; 0,82mmol) và formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 308 μ L; 4,11mmol) trong dioxan (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 ngày. H₂O và EtOA được thêm vào. Lóp hữu cơ được gạn, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký qua silica gel (Silic oxit hình cầu rỗng 5 μ m 150x30,0 mm; gradien: từ 71% heptan, 1% MeOH (+10% NH₄OH), 28% EtOAc đến 0% heptan, 20% MeOH (+10% NH₄OH), 80% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và làm bay hơi đến khô. Phần cặn (65 mg) được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (X-Bridge-C18 5 μ m 30*150 mm; gradien: từ 80% NH₄HCO₃ 0,5%, 20% CH₃CN đến 0% NH₄HCO₃ 0,5%, 100% CH₃CN). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và làm bay hơi để tạo ra 15 mg (4%) hợp chất 8. MP: 266°C (K).

Ví dụ B8

Điều chế hợp chất 9



Dung dịch chứa chất trung gian 5 (0,21g; 0,46mmol) và formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 0,1mL; 1,4mmol) trong 1,4-dioxan (8mL) được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Sau một tuần, thêm tiếp formaldehyt (37% dung dịch trong nước; 0,5mL; 20,55mmol) vào, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày nữa. H₂O và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô bằng MgSO₄ và làm bay hơi đến khô.

Phần cặn thu được (170 mg) được tinh chế bằng pha đảo (Pha tĩnh: X-Bridge-C18 5 μ m 30*150mm, Pha động: Gradient từ 85% NH₄HCO₃ 0,5%, 15% ACN đến 0% NH₄HCO₃ 0,5%, 100% ACN). Các phân đoạn chứa sản phẩm được trộn và được cô đặc để tạo ra phân đoạn chất trung gian (10 mg) mà được làm khô lạnh bằng axetonitril/nước theo tỷ lệ 20/80 để tạo ra 9mg (4%) hợp chất 9 ở dạng bột màu vàng. MP: gồm dính ở nhiệt độ 80°C (K).

Phân phân tích

LCMS (Phương pháp sắc ký lỏng/phương pháp đo khối phổ) (xem bảng A1)

Tiến hành đo LC sử dụng hệ UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) Acquity (Waters) bao gồm bơm đôi có bộ tiết lưu, thiết bị lấy mẫu tự động, thiết bị dò bằng diốt (diode-array detector - DAD) và cột như được nêu rõ trong các phương pháp tương ứng dưới đây, cột được giữ ở nhiệt độ 40°C. Dòng chảy từ cột được đưa vào máy dò MS. Máy dò MS được cấu tạo có nguồn ion hóa tia điện. Điện áp mao quản có đỉnh nhọn là 3 kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 130°C trên Quattro (máy đo khối phổ ba lần tứ cực của Waters). Nitơ được sử dụng làm khí trong ống phun. Tiến hành thu nhận dữ liệu bằng hệ thống dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

UPLC pha đảo được thực hiện trên hệ Waters Acquity BEH (lai ghép etylsiloxan kiểu cầu/Silic oxit) cột C18 (1,7 μ m, 2,1 x 100 mm) với lưu lượng 0,343 ml/phút. Hai pha động (pha động A: 95% 7 mM amoni axetat/5 % axetonitril; pha động B: 100 % axetonitril) được dùng để chạy điều kiện gradient từ 84,2% A và 15,8 % B (giữ trong 0,49 phút) đến 10,5% A và 89,5% B trong 2,18 phút, giữ trong 1,94 phút và quay lại điều kiện ban đầu trong 0,73 phút, giữ trong 0,73 phút. Sử dụng thể tích phun 2 μ l. Điện áp hình nón là 20V cho phương pháp ion hóa dương

và âm. Thu được khối phổ bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,2 giây sử dụng thời gian quét trễ là 0,1 giây.

DSC

Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy (melting points - MP) được xác định bằng DSC1 (Mettler-Toledo). Nhiệt độ nóng chảy được đo bằng gradien nhiệt độ 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 350°C. Các giá trị là các giá trị ở đỉnh.

Đối với nhiều hợp chất, nhiệt độ nóng chảy thu được bằng bàn dụng cụ Kofler (Kofler hot bench), gồm đĩa được đốt nóng với gradien tuyến tính theo nhiệt độ, kim chạy và thước đo nhiệt độ theo độ bách phân (°C).

NMR

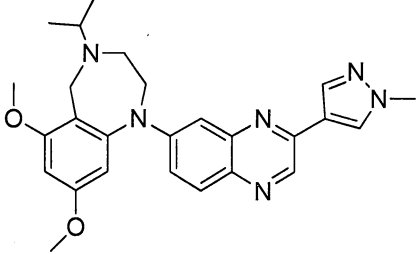
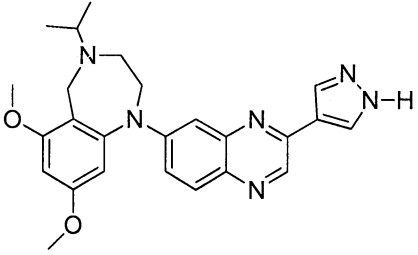
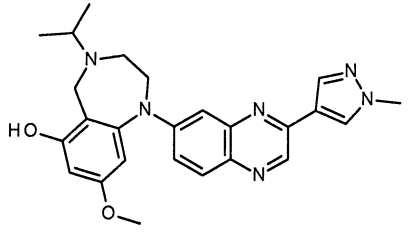
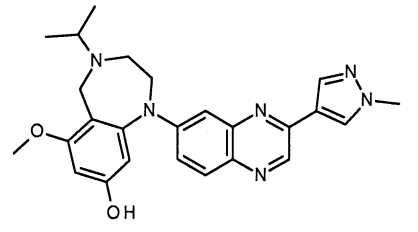
Đối với hợp chất 1, 2, từ 6 đến 9, các thử nghiệm NMR được thực hiện bằng cách sử dụng Bruker Avance III 500 sử dụng đồng hồ đơteri bên trong và được trang bị đầu dò cộng hưởng ba lần nghịch đảo (^1H , ^{13}C , ^{15}N TXI). Sự chuyển dịch hóa học (δ) được báo cáo ở dạng phần triệu (ppm).

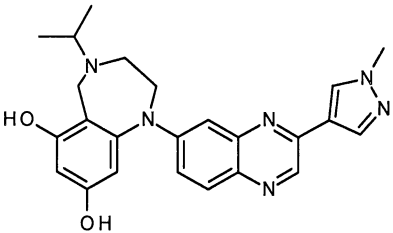
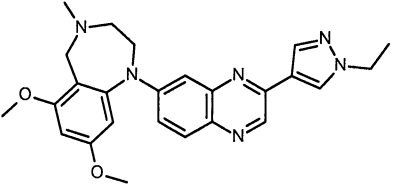
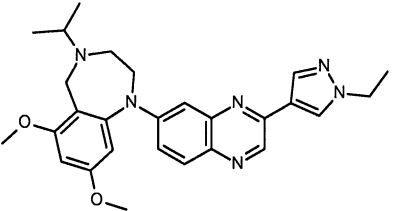
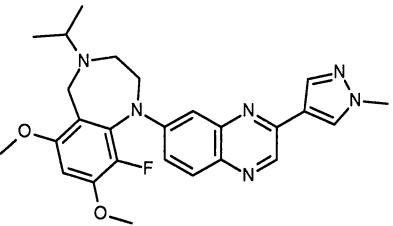
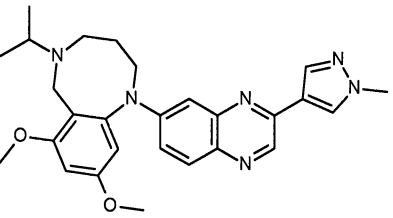
Đối với hợp chất 3 và 4, mỗi phân đoạn được hòa tan trong 250 μl DMSO-d₆ không chứa nước và chuyển dung dịch thu được vào ống 5 mm Shigemi NMR với độ nhạy từ tính phù hợp với dung môi tương ứng.

Các thử nghiệm được ghi trên máy đo phổ Bruker Avance 600 MHz có trang bị đầu dẫn lạnh (cryoprobe) 5-mm (CPTCI). Phổ 1D ^1H và 2D NOESY, HSQC và HMBC được ghi lại trên chương trình chạy xung nhịp chuẩn Bruker. Phổ NOESY được sử dụng để xác định khả năng liên kết qua không gian; phổ HMBC để kết hợp qua liên kết. Sự dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần triệu. Dữ liệu dịch chuyển hóa học ^1H NMR thu được từ phổ 1D ^1H sử dụng tâm của đa bội DMSO-d₅ ở 2,50 ppm hoặc tâm của đa bội axetonitril-d₂ ở 1,94 ppm ở dạng tham khảo nội bộ. Hằng số liên kết được đo theo Hz. Sự dịch chuyển hóa học ^{13}C NMR thu được bằng cách sử dụng tâm của đa bội DMSO-d₆ ở 39,51 ppm ở dạng tham khảo nội bộ.

Bảng A1: Co. No. nghĩa là số hợp chất; Thời gian lưu (R_t) theo phút; MP nghĩa là nhiệt độ nóng chảy (°C).

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng cách thức được chỉ ra có thể tồn tại ở dạng solvat, ví dụ, hydrat, và/hoặc chứa dung môi dư hoặc tạp chất không đáng kể.

Co. No.	Hợp chất	MP	(Kofler(K) hoặc DSC)	R _t	[M+H] ⁺
1		190°C	DSC	2,46 (tinh khiết 98,1%)	459
2		80°C (dính)	K	2,29 (tinh khiết 94,3%)	445
3		255°C	K	2,07 (tinh khiết 100%)	445
4		256°C	K	2,06 (tinh khiết 100%)	445

Co. No.	Hợp chất	MP	(Kofler(K) hoặc DSC)	R _t	[M+H] ⁺
5					
6		170°C	K	2,47 (tinh khiết 99%)	445
7	 ở dạng muối HCl	152°C (dính)	K	2,64 (tinh khiết 95%)	473
8		266°C	K	2,58 (tinh khiết 95%)	477
9		80°C (dính)	K	2,23 (tinh khiết 100%)	473

Hợp chất 1¹H NMR được thực hiện ở 350°K

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H) 2,84 (spt, $J=6,5$ Hz, 1 H) 2,88 - 2,93 (m, 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,82 - 3,91 (m, 5 H) 3,93 (s, 3 H) 6,42 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 6,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H) 7,26 (dd, $J=9,1, 2,7$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H)

Hợp chất 2

^1H NMR được thực hiện ở 350°K

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H) 2,84 (spt, $J=6,6$ Hz, 1 H) 2,88 - 2,95 (m, 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,80 - 3,95 (m, 5 H) 6,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 6,57 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H) 7,26 (dd, $J=9,5, 2,7$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H) 8,35 (br. s., 2 H) 8,92 (s, 1 H) 13,08 (br. s., 1 H)

Hợp chất 3

^1H NMR được thực hiện ở 300°K

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, $J=6,42$ Hz, 6 H) 2,82 (spt, $J=6,50$ Hz, 1 H) 2,88 (t, $J=4,53$ Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,29 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 6,42 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 6,89 (br. s., 1 H) 7,25 (br. s., 1 H) 7,75 (d, $J=9,07$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H)

Hợp chất 4

^1H NMR được thực hiện ở 300°K

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,96 (d, $J=6,70$ Hz, 6 H) 2,81 (spt, $J=6,70$ Hz, 1 H) 2,86 (t, $J=4,34$ Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,26 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 6,41 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 6,91 (br. s., 1 H) 7,27 (br. s., 1 H) 7,75 (d, $J=9,44$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H)

Hợp chất 6

^1H NMR được thực hiện ở 300°K

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 2,22 (br s, 3 H) 2,82 (br s, 2 H) 3,50 - 4,10 (m, 10 H) 4,20 (q, $J=7,3$ Hz, 2 H) 6,46 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 6,59 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 6,92 (br s, 1 H) 7,25 (br d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H)

Hợp chất 7

^1H NMR được thực hiện ở 300°K

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (dd, $J=9,8, 6,6$ Hz, 6 H) 1,44 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 3,35 - 3,60 (m, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,22 (q, $J=7,5$ Hz, 2 H) 4,43 (br d, $J=12,9$ Hz, 1 H) 4,58 (br s, 1 H) 6,56 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 7,17 (br d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,30 (dd, $J=9,3, 2,4$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 10,26 (br s, 1 H)

Hợp chất 8

^1H NMR được thực hiện ở 350°K

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H) 2,85 (spt, $J=6,5$ Hz, 1 H) 2,92 (t, $J=4,6$ Hz, 2 H) 3,58 (br s, 2 H) 3,80 - 4,05 (m, 11 H) 6,84 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H) 6,92 (br s, 1 H) 7,20 (br d, $J=9,5$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H)

Hợp chất 9

^1H NMR được thực hiện ở 300°K

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (br d, $J=5,4$ Hz, 6 H) 1,64 (br s, 2 H) 2,72 (br s, 2 H) 2,84 (spt, $J=6,4$ Hz, 1 H) 3,50 - 3,80 (m, 7 H) 3,84 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,21 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 6,61 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 6,92 (br s, 2 H) 7,71 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H)

Một số dấu hiệu của vòng diazepin được mở rộng vượt quá khả năng dò tìm trong phổ đo được ở 300 K trong DMSO- d_6 .

Phần dược lýThử nghiệm sinh học AFGFR1 (thử nghiệm enzym)

Trong 30 μ L thể tích phản ứng cuối, FGFR1 (h) (25 ng/ml) được ủ bằng 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Bdn-Flt3 và 5 μ M ATP với sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng 2,27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA có mặt trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer: TR-FRET) (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (đơn vị huỳnh quang tương đối: Relative Fluorescence Units). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-\log\text{IC}_{50}$).

FGFR2 (thử nghiệm enzym)

Trong 30 μ L thể tích phản ứng cuối, FGFR2 (h) (150 ng/ml) được ủ bằng 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Bdn-Flt3 và 0,4 μ M ATP với sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng 2,27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA có mặt trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu TR-FRET (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Relative Fluorescence Units). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-\log\text{IC}_{50}$).

FGFR3 (thử nghiệm enzym)

Trong 30 μ L thể tích phản ứng cuối, FGFR3 (h) (40 ng/ml) được ủ bằng 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM MnCl_2 , 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-

100, 500 nM Btn-Flt3 và 25 μ M ATP với sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng 2,27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA có mặt trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu TR-FRET (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Relative Fluorescence Units). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

FGFR4 (thử nghiệm enzym)

Trong 30 μ L thể tích phản ứng cuối, FGFR4 (h) (60 ng/ml) được ủ bằng 50 mM HEPES pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btn-Flt3 và 5 μ M ATP với sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng 2,27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA có mặt trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu TR-FRET (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Relative Fluorescence Units). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

KDR (VEGFR2) (thử nghiệm enzym)

Trong 30 μ L thể tích phản ứng cuối, KDR (h) (150 ng/ml) được ủ bằng 50 mM HEPES độ pH 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0,1 mM Na_3VO_4 , 0,01% Triton-X-100, 500 nM Btn-Flt3 và 3 μ M ATP với sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong 120 phút ở nhiệt độ trong phòng, dừng phản ứng bằng 2,27 nM EU-anti P-Tyr, 7 mM EDTA, 31,25 nM SA-XL-665 và 0,02% BSA có mặt trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu TR-FRET (ex340 nm. Em 620 nm, em 655 nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Relative Fluorescence Units). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-\log IC_{50}$).

Ba/F3-FGFR1 (trừ (-) IL3 hoặc cộng (+) IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa có 384 lỗ, 100 nl hợp chất pha loãng trong DMSO được phun trước khi thêm 50 μ l môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phenol đỏ, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 μ g/ml Gentamycin) chứa 20000 tế bào trên mỗi lỗ chứa tế bào chuyển nhiễm Ba/F3-FGFR1. Tế bào được đặt vào trong máy ủ ở 37°C và 5% CO₂. Sau 24 giờ, 10 μ l dung dịch Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được thêm vào các lỗ, ủ trong 4 giờ ở 37°C và 5% CO₂ trước khi RFU (Relative Fluorescence Units) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa phát huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC₅₀ (M) và pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Đối với sàng lọc ngược, thử nghiệm giống nhau được thực hiện với sự có mặt của 10 ng/ml IL3 của chuột.

Ba/F3-FGFR3 (trừ (-) IL3 hoặc cộng (+) IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa có 384 lỗ, 100 nl hợp chất pha loãng trong DMSO được phun trước khi thêm 50 μ l môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phenol đỏ, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 μ g/ml Gentamycin) chứa 20000 tế bào trên mỗi lỗ chứa tế bào chuyển nhiễm Ba/F3-FGFR3. Tế bào được đặt vào trong máy ủ ở 37°C và 5% CO₂. Sau 24 giờ, 10 μ l dung dịch Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được thêm vào các lỗ, ủ trong 4 giờ ở 37°C và 5% CO₂ trước khi RFU (Relative Fluorescence Units) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa phát huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC₅₀ (M) và pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Đối với sàng lọc ngược, thử nghiệm giống nhau được thực hiện với sự có mặt của 10 ng/ml IL3 của chuột.

Ba/F3-KDR (trừ (-) IL3 hoặc cộng (+) IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa có 384 lỗ, 100 nl hợp chất pha loãng trong DMSO được phun trước khi thêm 50 μ l môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phenol đỏ, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 μ g/ml Gentamycin) chứa 20000 tế bào trên mỗi lỗ chứa tế bào chuyển nhiễm Ba/F3-KDR. Tế bào được đặt vào trong máy ủ ở 37°C và 5% CO₂. Sau 24 giờ, 10 μ l dung dịch Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được thêm vào các lỗ, ủ trong 4 giờ ở 37°C và 5% CO₂ trước khi RFU (Relative Fluorescence Units) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa phát huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC₅₀ (M) và pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Đối với sàng lọc ngược, thử nghiệm giống nhau được thực hiện với sự có mặt của 10 ng/ml IL3 của chuột.

Ba/F3-FGFR4 (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa có 384 lỗ, 100 nl hợp chất pha loãng trong DMSO được phun trước khi thêm 50 μ l môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI-1640 không chứa phenol đỏ, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50 μ g/ml Gentamycin) chứa 20000 tế bào trên mỗi lỗ chứa tế bào được chuyển nhiễm Ba/F3-FGFR4. Tế bào được đặt vào trong máy ủ ở 37°C và 5% CO₂. Sau 24 giờ, 10 μ l dung dịch Alamar Blue (0,5 mM K₃Fe(CN)₆, 0,5 mM K₄Fe(CN)₆, 0,15 mM Resazurin và 100 mM đệm phosphat) được thêm vào các lỗ, ủ trong 4 giờ ở 37°C và 5% CO₂ trước khi RFU (Relative Fluorescence Units) (ex. 540 nm., em. 590 nm.) được đo trong máy đọc đĩa phát huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 0,1 nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC₅₀ (M) và pIC₅₀ (-logIC₅₀).

Số liệu của hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm trên được trình bày trên Bảng A2.

Bảng A2

Hộp chất số	FGFR 1 pIC50	FGFR 2 pIC50	FGFR3 pIC50	FGFR 4 pIC50	VEGFR KDR pIC50	BAF3- FGFR1 (MIN IL3 pIC50)	BAF3- FGFR1 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3- FGFR3 (MIN IL3 pIC50)	BAF3- FGFR3 (PLUS IL3 pIC50)	BAF3- KDR (MIN IL3 pIC50)	BAF3- KDR (PLUS IL3 pIC50)	BAF3- FGFR4 (pIC50)
1	6,3	6,5	6,1	5,3	5,6	5,2	<5	~5,0	<5	<5	<5	5,0

Thử nghiệm sinh học BThử nghiệm gắn kết enzym (KINOMEScan®)

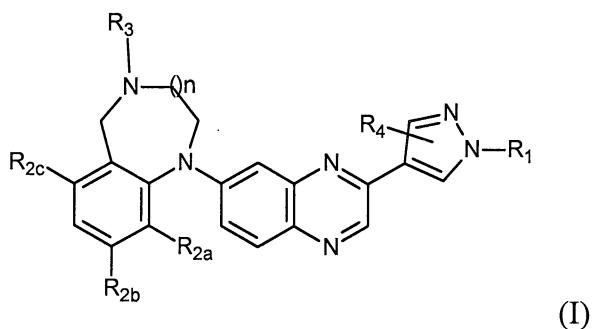
Ái lực gắn kết enzym kinaza của hợp chất được bộc lộ ở đây được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật KINOMEScan® của hãng DiscoveRx Corporation, San Diego, California, USA (www.kinomescan.com). Bảng A3 thể hiện các giá trị Kd thu được (nM), với Kd là hằng số gắn kết chất ức chế:

Bảng A3

Hợp chất	Kd FGFR1 (nM)	Kd FGFR2 (nM)	Kd FGFR3 (nM)	Kd FGFR4 (nM)	Kd VEGFR2 (nM)
1	314	674	325	778	>3010
2	17	63	68	68	741
3	720	620	300	1900	>3000
4	740	900	870	>3000	>3000
6	2400	2900	2200	>3000	>3000
7	79	340	170	230	1700
9	54	117	138	355	922

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



bao gồm cả dạng hổ biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

n là số nguyên bằng 1 hoặc 2;

R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng $-C(=O)NHCH_3$, hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-4}$ alkyl;

R_{2a} là hydro, flo hoặc clo;

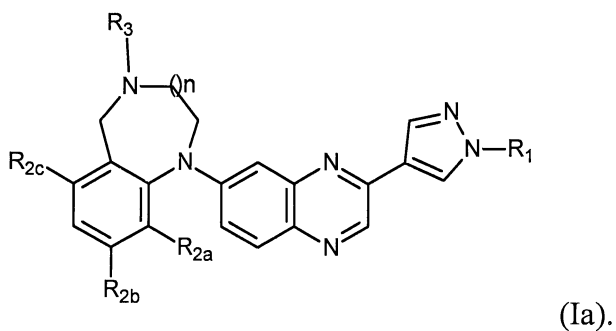
mỗi R_{2b} hoặc R_{2c} độc lập là metoxy hoặc hydroxyl;

R_3 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xyloalkyl, hoặc C_{1-2} alkyl được thế bằng C_{3-6} xyloalkyl;

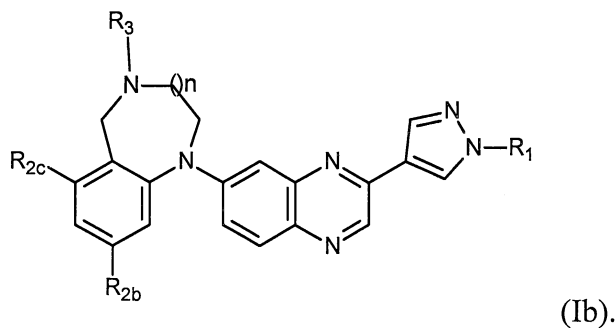
R_4 là hydro, metyl hoặc etyl;

muối được dụng của nó hoặc solvat của nó.

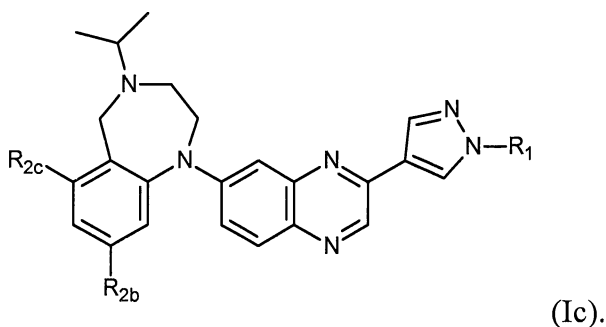
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức sau:



3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_{2a} là hydro hoặc flo.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R_{2a} là flo.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức sau:



6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó n là số nguyên bằng 1.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_3 là hydro.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R_3 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là C_{1-4} alkyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc điểm 8, trong đó hợp chất này có công thức sau:



10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_1 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl.
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_1 là C_{1-6} alkyl.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R_1 là metyl.

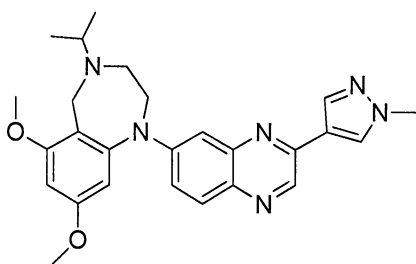
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_{2b} là metoxy.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R_{2b} là hydroxy.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_{2c} là metoxy.

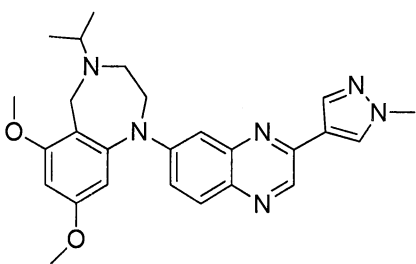
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R_{2c} là hydroxy.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

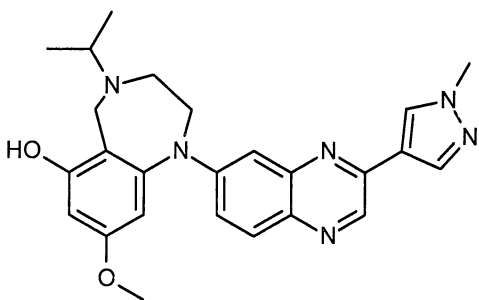


hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

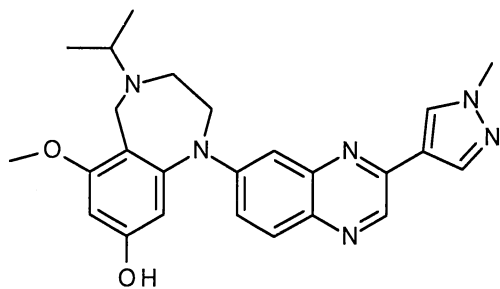
18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là:



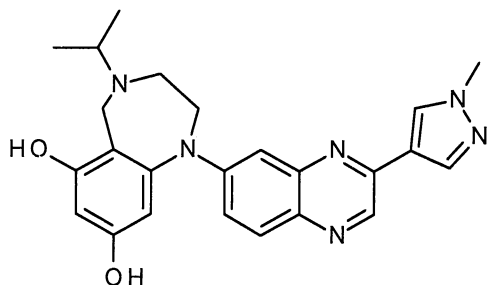
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:



;

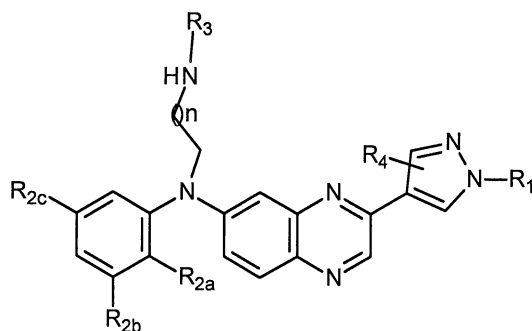


; và



20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức (II):



(II)

phản ứng với formaldehyt với sự có mặt của dung môi thích hợp, ở nhiệt độ thích hợp,

trong đó R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_3 , R_4 và n như được xác định ở điểm 1; và sau đó tùy ý chuyển hóa hợp chất có công thức (I) này thành hợp chất có công thức (I) khác.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19.