



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025004

(51)⁷

C07D 498/14; A61K 31/529; A61P
35/00

(13) **B**

(21) 1-2016-03988

(22) 08/04/2015

(86) PCT/EP2015/057546 08/04/2015

(87) WO2015/155197 15/10/2015

(30) PCT/CN2014/000392 11/04/2014 CN

(45) 25/08/2020 389

(43) 27/02/2017 347A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

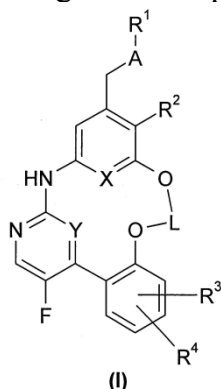
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) LÜCKING, Ulrich (DE); WASNAIRE, Pierre (DE); SCHOLZ, Arne (DE);
LIENAU, Philip (DE); SIEMEISTER, Gerhard (DE); STEGMANN, Christian (DE);
BÖMER, Ulf (DE); ZHENG, Kunzeng (CN); GAO, Ping (CN); CHEN, Gang (CN);
XI, Jiajun (CN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT VÒNG LỚN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ NÓ, DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ
VÀ CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN DÙNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất vòng lớn có công thức chung (I):



như được mô tả và xác định trong bản mô tả, và các phương pháp điều chế chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn tăng sinh quá mức và/hoặc các bệnh nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian hữu dụng trong việc điều chế các hợp chất có công thức chung (I) nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất vòng lớn có công thức chung (I) như được mô tả và xác định ở đây, và các phương pháp điều chế chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn tăng sinh quá mức và/hoặc các bệnh nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian hữu dụng trong việc điều chế các hợp chất có công thức chung (I) nêu trên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ protein kinaza phụ thuộc cyclin (cyclin-dependent kinaza: CDK) bao gồm các thành viên mà là các chất điều hòa chủ chốt của chu trình phân chia tế bào (của CDK chu trình tế bào), và tham gia vào quá trình điều hòa sự phiên mã gen (của CDK phiên mã), và gồm cả các thành viên có các chức năng khác. Các CDK yêu cầu sự hoạt hóa kết hợp với dưới đơn vị cyclin điều hòa. Các CDK chu trình tế bào CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclinE, CDK4/cyclinD, và CDK6/cyclinD được hoạt hóa theo tuần tự để đưa tế bào vào và qua chu trình phân chia tế bào. Các CDK phiên mã CDK9/cyclin T và CDK7/cyclin H điều hòa hoạt tính của ARN polymeraza II qua sự phosphoryl hóa vùng đầu carboxy (carboxy-terminal domain: CTD). Yếu tố phiên mã dương tính b (Positive transcription factor b: P-TEFb) là heterodime của CDK9 và một trong bốn đối tác cyclin, cyclin T1, cyclin K, cyclin T2a hoặc T2b.

Trong khi đó CDK9 (Số gen 1025 trong Ngân hàng gen NCBI (NCBI GenBank Gene ID 1025)) chỉ liên quan đến sự điều hòa phiên mã, CDK7 tham gia bổ sung vào sự điều hòa chu trình tế bào như là kinaza hoạt hóa CDK (CDK-activating kinaza: CAK).

Sự phiên mã của các gen bằng ARN polymeraza II được khởi đầu bằng sự lắp ráp của phức hợp tiền khởi đầu tại vùng khởi điểm và sự phosphoryl hóa của Ser 5 và Ser 7 của CTD bằng CDK7/cyclin H. Đối với phần chính của các gen ARN

polymeraza II chấm dứt sự phiên mã mARN sau khi nó di chuyển 20-40 nucleotit dọc theo khuôn ADN. Sự tạm dừng gần khởi điểm của ARN polymeraza II được qua trung gian bởi các yếu tố kéo dài chuỗi polypeptit âm tính và được hiểu như là cơ chế kiểm soát chính để điều hòa sự biểu hiện của các gen cảm ứng nhanh đáp ứng với rất nhiều loại kích thích (Cho et al., Cell Cycle 9, 1697, 2010). P-TEFb có liên quan chủ yếu đến việc khắc phục sự tạm dừng gần khởi điểm của ARN polymeraza II và liên quan đến sự chuyển tiếp thành tình trạng kéo dài sản sinh bằng sự phosphoryl hóa của Ser 2 của CTD cũng như bằng sự phosphoryl hóa và vô hoạt hóa các yếu tố kéo dài chuỗi polypeptit âm tính.

Hoạt tính của bản thân PTEFb được điều hòa bằng một số cơ chế. Khoảng nửa số PTEFb tế bào tồn tại trong phức hợp không hoạt tính với ARN nhân nhỏ 7SK (7SK small nuclear RNA: 7SK snRNA), protein liên quan đến La 7 (La-related protein 7: LARP7/PIP7S) và các protein cảm ứng được bằng hexametylen bis-axetamit 1/2 (hexamethylene bis-axetamit inducible proteins 1/2: HEXIM1/2, He et al., Mol Cell 29, 588, 2008). Nửa số PTEFb còn lại tồn tại trong phức hợp hoạt tính chứa protein vùng bromo Brd4 (bromodomain protein Brd4) (Yang et al., Mol Cell 19, 535, 2005). Brd4 tuyển dụng PTEFb qua tương tác với các histon được axetyl hóa đến các vùng chromatin được mời để phiên mã gen. Cách khác là, qua việc tương tác với các chất điều hòa âm tính và dương tính của nó, PTEFb được duy trì ở trạng thái cân bằng chức năng: PTEFb được liên kết với phức hợp 7SK snRNA thể hiện nguồn chứa từ đó PTEFb hoạt tính có thể được giải phóng dựa trên nhu cầu của sự phiên mã tế bào và sự tăng sinh tế bào (Zhou & Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006). Hơn nữa,

hoạt tính của PTEFb được điều hòa bằng các sửa đổi sau dịch mã bao gồm sự phosphoryl hóa/de-phosphoryl hóa, sự ubiquitin hóa, và sự axetyl hóa (được xem trong Cho et al., Cell Cycle 9, 1697, 2010).

Hoạt tính khử điều hòa của heterodime PTEFb đối với hoạt tính CDK9 kinaza được kết hợp với nhiều bệnh lý ở người như các bệnh tăng sinh quá mức (ví dụ, bệnh ung thư), các bệnh nhiễm do virus gây ra hoặc các bệnh tim mạch:

Bệnh ung thư được đề cập như là rối loạn tăng sinh quá mức được gián tiếp

bởi sự mất cân bằng giữa tăng sinh và chết tế bào (chết tế bào theo chương trình (apoptosis)). Các mức cao của các protein họ Bcl-2 chống chết tế bào theo chương trình được phát hiện trong nhiều khối u ở người và giải thích cho sự sống kéo dài của các tế bào khối u và sự kháng trị liệu. Sự ức chế hoạt tính kinaza của PTEFb được chứng minh là làm giảm hoạt tính phiên mã của ARN polymeraza II dẫn đến sự suy giảm số protein chống chết tế bào theo chương trình không sống lâu, đặc biệt là Mcl-1 và XIAP, tái thiết lập khả năng trải qua sự chết tế bào theo chương trình của các tế bào khối u. Một số các protein khác kết hợp với kiểu hình khối u biến đổi (như các sản phẩm phiên mã gen đáp ứng với NF-kB, Myc, các kinaza nguyên phân) là các protein không sống lâu hoặc được mã hóa bằng các sản phẩm phiên mã không sống lâu mà nhạy với hoạt tính ARN polymeraza II giảm được qua trung gian bằng sự ức chế PTEFb (xem trong Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

Nhiều virus dựa vào cơ chế phiên mã của tế bào chủ để phiên mã hệ gen của chính bản thân chúng. Trong trường hợp HIV-1, ARN polymeraza II được tuyển dụng vào vùng khởi điểm trong LTR virus. Protein hoạt hóa virus (Tat) liên kết với các sản phẩm phiên mã virus mới sinh và khắc phục sự tạm dừng gần khởi điểm của ARN polymeraza II bằng sự tuyển dụng của PTEFb, điều này làm thúc đẩy sự kéo dài phiên mã. Hơn nữa, protein Tat làm gia tăng phần PTEFb hoạt tính bằng cách thay thế các protein ức chế PTEFb HEXIM1/2 trong phức hợp 7SK snRNA. Số liệu gần đây đã chỉ ra rằng sự ức chế hoạt tính kinaza của PTEFb là đủ để phong bế sự sao chép HIV-1 ở các nồng độ ức chế kinaza mà là không gây độc hại tế bào đối với các tế bào chủ (xem trong Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). Tương tự, sự tuyển dụng PTEFb bởi các protein virus đã được báo cáo đối với các virus khác như virus Epstein-Barr kết hợp với bệnh ung thư tế bào B, trong đó protein EBNA2 nhân kháng nguyên tương tác với PTEFb (Bark-Jones et al., Oncogene, 25, 1775, 2006), và virus T-lymphotropic typ 1 của người (HTLV-1), trong đó chất hoạt hóa phiên mã Tax tuyển dụng PTEFb (Zhou et al., J Virol. 80, 4781, 2006).

Bệnh tim to, phản ứng thích nghi của tim đối với áp lực và sự quá tải cơ học (căng thẳng huyết động lực, ví dụ, chứng tăng huyết áp, chứng nhồi máu cơ tim), có

thể dẫn đến, trong khoảng thời gian dài, bệnh suy tim và tử vong. Bệnh tim to được chứng minh là có kết hợp với sự tăng hoạt tính phiên mã và sự phosphoryl hóa CTD RNA polymeraza II ở các tế bào cơ tim. PTEFb được phát hiện là được hoạt hóa bằng sự phân ly ra khỏi phức hợp 7SK snRNA/HEXIM1/2 không hoạt tính. Các phát hiện này đã gợi ý sự ức chế được lý đối với hoạt tính kinaza của PTEFb sẽ là phương pháp trị liệu để điều trị bệnh tim to (xem trong Dey et al., Cell Cycle 6, 1856, 2007).

Tóm lại, nhiều tuyến dấu hiệu đã gợi ý rằng sự ức chế chọn lọc đối với hoạt tính CDK9 kinaza của heterodime PTEFb (= CDK9 và một trong bốn đối tác cyclin, cyclin T1, cyclin K, cyclin T2a hoặc T2b) biểu thị phương pháp mới để điều trị các bệnh như bệnh ung thư, các bệnh virus, và/hoặc các bệnh tim. CDK9 thuộc họ gồm ít nhất 13 kinaza có liên quan chặt chẽ với nhau trong đó phân nhóm CDK chu trình tế bào thực hiện nhiều vai trò trong việc điều hòa sự tăng sinh tế bào. Do đó, sự đồng ức chế các CDK chu trình tế bào (ví dụ, CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclinE, CDK4/cyclinD, CDK6/cyclinD) và CDK9, được cho là tác động đến các mô tăng sinh thông thường như niêm mạc ruột, các cơ quan bạch huyết và sinh huyết, và các cơ quan sinh sản. Để tối đa hóa biên trị liệu của các chất ức chế CDK9 kinaza, các phân tử có độ chọn lọc cao đối với CDK9 là cần thiết.

Các chất ức chế CDK nói chung cũng như các chất ức chế CDK9 được mô tả trong một số các công bố khác nhau:

Cả WO2008129070 và WO2008129071 đều mô tả các aminopyrimidin được thế hai lần ở vị trí 2,4 làm các chất ức chế CDK nói chung. Một số trong số các hợp chất này cũng được khẳng định rằng có thể tác dụng lần lượt như là các chất ức chế CDK9 chọn lọc (WO2008129070) và như là các chất ức chế CDK5 (WO2008129071), nhưng số liệu IC_{50} CDK9 (WO2008129070) hoặc IC_{50} CDK5 (WO2008129071) cụ thể không được thể hiện. Các hc này không chứa nguyên tử flo ở vị trí số 5 của nhân pyrimidin.

WO2008129080 bộc lộ các aminopyrimidin được thế hai lần ở vị trí 4,6 và chứng minh rằng các hợp chất này thể hiện hiệu quả ức chế đối với hoạt tính protein kinaza của nhiều protein kinaza khác nhau, như CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 và CDK9, với sự ưu tiên là ức chế CDK9 (ví dụ 80).

WO2005026129 bộc lộ các aminopyrimidin được thế hai lần ở vị trí 4,6 và chứng minh rằng các hợp chất này thể hiện hiệu quả ức chế đối với hoạt tính protein kinaza của nhiều protein kinaza khác nhau, cụ thể là CDK2, CDK4, và CDK9.

WO 2009118567 bộc lộ các dẫn xuất pyrimidin và [1,3,5]triazin làm các chất ức chế protein kinaza, cụ thể là CDK2, CDK7 và CDK9.

WO2011116951 bộc lộ các dẫn xuất triazin được thế làm các chất ức chế CDK9 chọn lọc.

WO2012117048 bộc lộ các dẫn xuất triazin được thế hai lần làm các chất ức chế CDK9 chọn lọc.

WO2012117059 bộc lộ các dẫn xuất pyridin được thế hai lần làm các chất ức chế CDK9 chọn lọc.

WO2012143399 bộc lộ các 4-aryl-*N*-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin được thế làm các chất ức chế CDK9 chọn lọc.

Patent châu Âu số EP1218360 B1, tương ứng với công bố đơn cấp patent Mỹ số US2004116388A1, patent Mỹ số US7074789B2 và WO2001025220A1, mô tả các dẫn xuất triazin làm các chất ức chế kinaza, nhưng không bộc lộ các chất ức chế CDK9 chọn lọc hoặc có hiệu lực.

WO2008079933 bộc lộ các dẫn xuất aminopyridin và aminopyrimidin và việc sử dụng chúng làm các chất ức chế CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 hoặc CDK9.

WO2011012661 mô tả các dẫn xuất aminopyridin hữu dụng làm các chất ức chế CDK.

WO2011026917 bộc lộ các carboxamit thu được từ các 4-phenylpyridin-2-amin được thế làm các chất ức chế đối với CDK9.

WO2012066065 bộc lộ các phenyl-heterorayl amin làm các chất ức chế đối với CDK9. Mức độ chọn lọc đối với CDK9 so với các chất tương tự CDK khác là được ưu tiên, tuy nhiên phần bộc lộ số liệu ức chế CDK lại bị hạn chế đối với CDK 9. Các hệ vòng hai vòng không được bộc lộ gắn với vị trí C4 của nhân pyrimidin. Trong nhóm

được gắn với C4 của nhân pyrimidin, các alkoxy phenyl có thể được đề cập như là được tính đến, nhưng không có gợi ý về cách thế cụ thể được đặc trưng bằng nguyên tử flo được gắn với C5 của vòng pyrimidin, và anilin ở C2 của pyrimidin, đặc trưng bởi nhóm sulfonyl-metylen được thế ở vị trí meta. Các hợp chất được thể hiện trong các ví dụ thường được đặc trưng bởi nhóm xycloalkyl được thế làm R¹ nhưng không có phenyl.

WO2012066070 bộc lộ các hợp chất 3-(aminoaryl)-pyridin làm các chất ức chế đối với CDK9. Nhân biaryl bắt buộc gồm hai vòng heteroaromatic.

WO2012101062 bộc lộ các hợp chất bi-heteroaryl được thế đặc trưng bởi nhân 2-aminopyridin làm các chất ức chế đối với CDK9. Nhân biaryl bắt buộc gồm hai vòng heteroaromatic.

WO2012101063 bộc lộ các carboxamit thu được từ các 4-(heteroaryl)-pyridin-2-amin được thế làm các chất ức chế đối với CDK9.

WO 2012101064 bộc lộ các hợp chất *N*-axyl pyrimidin biaryl làm các chất ức chế đối với CDK9.

WO 2012101065 bộc lộ các hợp chất pyrimidin biaryl làm các chất ức chế đối với CDK9. Nhân biaryl bắt buộc gồm hai vòng heteroaromatic.

WO 2012101066 bộc lộ các hợp chất pyrimidin biaryl làm các chất ức chế đối với CDK9. Sự thế R¹ của nhóm amino gắn với nhân heteroaromatic chỉ hạn chế ở các nhóm không thơm mà không bao gồm cả các phenyl được thế. Hơn nữa, nhân biaryl bắt buộc gồm hai vòng heteroaromatic.

WO 2011077171 bộc lộ các dẫn xuất aminopyrimidin được thế hai lần ở vị trí 4,6 làm các chất ức chế đối với CDK9.

WO 2014031937 bộc lộ các dẫn xuất aminopyrimidin được thế hai lần ở vị trí 4,6 làm các chất ức chế đối với CDK9.

WO 2013037896 bộc lộ các 5-flopyrimidin được thế hai lần làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2013037894 bộc lộ các dẫn xuất 5-flopyrimidin được thế hai lần chứa

nhóm sulfoximin làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

Wang et al. (Chemistry & Biology 17, 1111-1121, 2010) mô tả các chất ức chế CDK phiên mã 2-anilino-4-(thiazol-5-yl)pyrimidin, các chất này thể hiện hoạt tính chống ung thư ở các mẫu động vật.

WO 2014060376 bộc lộ các dẫn xuất 4-(ortho)-flophenyl-5-flopyrimidin-2-yl amin được thể chứa nhóm sulfon làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2014060375 bộc lộ các dẫn xuất 5-flo-N-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amin được thể chứa nhóm sulfon làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2014060493 bộc lộ các dẫn xuất N-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amin được thể chứa nhóm sulfon làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2014076028 bộc lộ các dẫn xuất 4-(ortho)-flophenyl-5-flopyrimidin-2-yl amin được thể chứa nhóm sulfoximin làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2014076091 bộc lộ các dẫn xuất 5-flo-N-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amin được thể chứa nhóm sulfoximin làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2014076111 bộc lộ các dẫn xuất N-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amin được thể chứa nhóm sulfoximin làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO 2015001021 bộc lộ các dẫn xuất 5-flo-N-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amin chứa nhóm sulfoximin làm các chất ức chế chọn lọc đối với CDK9.

WO2004009562 bộc lộ các chất ức chế kinaza triazin được thể. Đối với các hợp chất được chọn, các số liệu thử nghiệm CDK1 và CDK4 được thể hiện nhưng số liệu thử nghiệm CDK9 không được thể hiện.

WO2004072063 mô tả các pyrol được thể bằng heteroaryl (pyrimidin, triazin) làm các chất ức chế đối với các protein kinaza như ERK2, GSK3, PKA hoặc CDK2.

WO2010009155 bộc lộ các dẫn xuất triazin và pyrimidin làm các chất ức chế đối với histon deaxetylaza và/hoặc các kinaza phụ thuộc xyelin (CDK). Đối với các hợp chất được chọn, số liệu thử nghiệm CDK2 được mô tả.

WO2003037346 (tương ứng với patent Mỹ số US7618968B2, US7291616B2,

công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2008064700A1, US2003153570A1) đề cập đến các aryl triazin và các ứng dụng của nó, bao gồm để ức chế hoạt tính của axit lysophosphatidic axyltransferaza beta (LPAAT-beta) và/hoặc sự tăng sinh của các tế bào như các tế bào khối u.

WO2005037800 bộc lộ các anilino-pyrimidin được thế bằng sulfoximin làm các chất ức chế đối với VEGFR và CDK kinaza, cụ thể là VEGFR2, CDK1 và CDK2, các hợp chất này không có vòng thiom trực tiếp liên kết với vòng pyrimidin và có nhóm sulfoximin trực tiếp liên kết với nhóm anilin. Số liệu CDK9 không được bộc lộ.

WO2008025556 mô tả các carbamoyl sulfoximit có nhân pyrimidin, hữu dụng làm các chất ức chế kinaza. Số liệu CDK9 không được thể hiện. Không có phân tử nào có nhân flopyrimidin được lấy làm ví dụ đại diện.

WO2002066481 mô tả các dẫn xuất pyrimidin làm các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin. CDK9 không được nêu và số liệu CDK9 không được thể hiện.

WO2008109943 liên quan đến các hợp chất phenyl aminopyri(mi)din và việc sử dụng chúng làm các chất ức chế kinaza, cụ thể là làm các chất ức chế JAK2 kinaza. Các ví dụ cụ thể chủ yếu tập trung vào các hợp chất có nhân pyrimidin.

WO2009032861 mô tả các pyrimidinyl amin được thế làm các chất ức chế JNK kinaza. Các ví dụ cụ thể chủ yếu tập trung vào các hợp chất có nhân pyrimidin.

WO2011046970 liên quan đến các hợp chất amino-pyrimidin làm các chất ức chế đối với TBKL và/hoặc IKK epsilon. Các ví dụ cụ thể chủ yếu tập trung vào các hợp chất có nhân pyrimidin.

WO2012142329 liên quan đến các hợp chất amino-pyrimidin làm các chất ức chế đối với TBKL và/hoặc IKK epsilon.

WO2012139499 bộc lộ các anilino-pyrimidin được thế bằng ure làm các chất ức chế đối với nhiều loại protein kinaza khác nhau.

WO2014106762 bộc lộ các dẫn xuất 4-pyrimidinylamino-benzensulfonamid làm các chất ức chế đối với kinaza-1 giống polo.

Các hợp chất vòng lớn đã được mô tả làm các chất hữu dụng trong trị liệu, cụ thể là hữu dụng đối với các protein kinaza khác nhau bao gồm các kinaza phụ thuộc xylin. Tuy nhiên, các tài liệu được liệt kê dưới đây không bộc lộ các hợp chất cụ thể làm các chất ức chế đối với CDK9.

WO 2007147574 bộc lộ các hợp chất vòng lớn-sulfonamido làm các chất ức chế đối với Tie2 thể hiện tính chọn lọc so với CDK2 và Aurora kinaza C, không kể những cái khác để điều trị các bệnh đi kèm với sự phát triển mạch rối loạn.

WO 2007147575 cũng bộc lộ các hợp chất vòng lớn-sulfonamido làm các chất ức chế đối với Tie2 và KDR thể hiện tính chọn lọc so với CDK2 và Plk1, không kể những cái khác để điều trị các bệnh đi kèm với sự phát triển mạch rối loạn.

WO 2006066957 / EP 1674470 cũng bộc lộ các hợp chất vòng lớn-sulfonamido làm các chất ức chế đối với Tie2 thể hiện mức độ độc tính tế bào thấp, không kể những cái khác để điều trị các bệnh đi kèm với sự phát triển mạch rối loạn.

WO 2006066956 / EP 1674469 cũng bộc lộ các hợp chất vòng lớn-sulfonamido làm các chất ức chế đối với Tie2 thể hiện mức độ độc tính tế bào thấp, không kể những cái khác để điều trị các bệnh đi kèm với sự phát triển mạch rối loạn.

WO 2004026881 / DE 10239042 bộc lộ các dẫn xuất pyrimidin vòng lớn làm các chất ức chế đối với các kinaza phụ thuộc xylin, cụ thể là CDK1 và CDK2, cũng như VEGF-R, không kể những cái khác để điều trị bệnh ung thư. Các hợp chất theo sáng chế khác với các hợp chất được bộc lộ trong WO 2004026881 ở chỗ được đặc trưng bởi phần biaromatic bắt buộc trong hệ vòng vòng lớn. Hơn nữa, không có hợp chất ví dụ nào được bộc lộ trong WO 2004026881 có đặc trưng là nhóm $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{R}^1$, trong đó A và R^1 là như được xác định cho các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, được gắn với một trong số hai phần thơm của hệ vòng vòng lớn.

WO 2007079982 / EP 1803723 bộc lộ các benzenaxyclononaphan vòng lớn làm các chất ức chế nhiều protein kinaza, ví dụ, các Aurora kinaza A và C, CDK1, CDK2 và c-Kit, không kể những cái khác để điều trị bệnh ung thư. Các hợp chất theo sáng chế khác với các hợp chất được bộc lộ trong WO 2007079982 ở chỗ được đặc trưng bởi phần biaromatic bắt buộc trong hệ vòng vòng lớn. Hơn nữa, các hợp

chất theo sáng chế không nêu đặc trưng nhóm $-S(=O)(N=R^2)R^1$ được trực tiếp gắn với phần phenylen của hệ vòng vòng lớn như được bộc lộ trong WO 2007079982.

WO 2006106895 / EP 1710246 bộc lộ các hợp chất vòng lớn-sulfoximin làm các chất ức chế đối với Tie2 thể hiện mức độ độc tính tế bào thấp, không kể những cái khác để điều trị các bệnh đi kèm với sự phát triển mạch rối loạn.

WO 2012009309 bộc lộ các hợp chất vòng lớn được ngưng tụ với các vòng benzen và pyridin để giảm sự sản sinh beta-amyloid.

WO 2009132202 bộc lộ các hợp chất vòng lớn làm các chất ức chế đối với JAK 1, 2 và 3, TYK2 và ALK và việc sử dụng chúng để điều trị các bệnh kết hợp với JAK/ALK, bao gồm bệnh viêm và bệnh tự miễn cũng như bệnh ung thư.

ChemMedChem 2007, 2(1), 63-77 mô tả các aminopyrimidin vòng lớn làm các chất ức chế đa đích CDK và VEGF-R với hoạt tính chống tăng sinh hiệu quả. Các hợp chất theo sáng chế khác với các hợp chất được bộc lộ trong công bố ở tạp chí này ở chỗ được đặc trưng bởi phần biaromatic bắt buộc trong hệ vòng vòng lớn. Hơn nữa, không có hợp chất ví dụ nào được bộc lộ trong ChemMedChem 2007, 2(1), 63-77 có đặc trưng là nhóm $-CH_2-A-R^1$ trong đó A và R^1 là như được xác định cho các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, được gắn với một trong số hai phần thơm của hệ vòng vòng lớn.

Mặc dù thực tế là nhiều chất ức chế khác nhau đối với các CDK là đã được biết đến nhưng vẫn cần các chất ức chế CDK9 chọn lọc để sử dụng để điều trị các bệnh như các bệnh tăng sinh quá mức, các bệnh virus, và/hoặc các bệnh tim, có một hoặc nhiều ưu điểm so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này, như:

- hoạt tính và/hoặc hiệu quả được cải thiện, cho phép, ví dụ, giảm liều dùng
- biên dạng độ chọn lọc kinaza có lợi theo nhu cầu trị liệu tương ứng
- biên dạng tác dụng phụ được cải thiện, như các tác dụng phụ không mong muốn ít hơn, cường độ của các tác dụng phụ thấp hơn, hoặc độc tính (tế bào) giảm
- các tính chất lý hóa được cải thiện, như độ hòa tan trong nước, dịch cơ thể, và các chế phẩm dạng nước, ví dụ, để dùng trong tĩnh mạch

- các tính chất dược động học được cải thiện, cho phép ví dụ, giảm liều dùng hoặc cho phép kế hoạch dùng liều dễ dàng hơn
- thời gian tác dụng được cải thiện, *ví dụ*, nhờ các tính chất dược động học được cải thiện và/hoặc thời gian lưu tại đích được cải thiện
- sản xuất được chất dễ dàng hơn ví dụ, bằng các quy trình tổng hợp ngắn hơn hoặc tinh chế dễ dàng hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có hoạt tính chống tăng sinh được cải thiện trên các dòng tế bào khối u, như HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 hoặc MOLM-13, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có hiệu lực ức chế hoạt tính CDK9 gia tăng (được chứng minh bởi trị số IC_{50} thấp hơn đối với CDK9/xyclin T1) so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có hiệu lực ức chế hoạt tính CDK9 gia tăng ở các nồng độ ATP cao so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có thời gian lưu tại đích gia tăng so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có biên dạng dược động học được cải thiện, ví dụ, độ ổn định chuyển hóa cao hơn và/hoặc thời gian bán thải cuối cùng dài hơn khi sử dụng *in vivo*.

Mục đích cụ thể khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có thời gian tác dụng được cải thiện, ví dụ, bằng các tính chất dược động học được cải thiện và/hoặc thời gian lưu tại đích được cải thiện.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có mức độ thấm CaCo-2 được cải thiện và/hoặc tỷ số thoát CaCo-2 được cải thiện, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

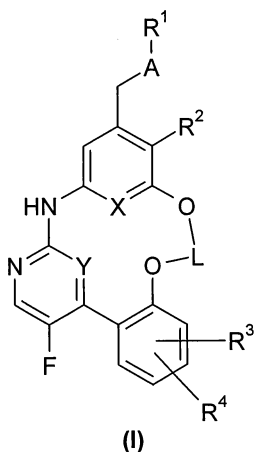
Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza có độ hòa tan trong nước được cải thiện so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza mà, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này, có mức độ chọn lọc gia tăng đối với CDK9/xyclin T1 so với CDK2/xyclin E.

Hơn nữa, mục đích cụ thể của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza mà, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này, có hoạt tính chống tăng sinh được cải thiện trên các dòng tế bào khối u, như HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 hoặc MOLM-13, và/hoặc có hiệu lực ức chế hoạt tính CDK9 gia tăng (được chứng minh bằng trị số IC_{50} thấp hơn đối với CDK9/xyclin T1), và/hoặc có hiệu lực ức chế hoạt tính CDK9 gia tăng ở các nồng độ ATP cao, và/hoặc có biên dạng được động học được cải thiện, ví dụ, độ ổn định chuyển hóa cao hơn và/hoặc thời gian bán thải cuối cùng dài hơn khi sử dụng in vivo, và/hoặc có thời gian lưu tại đích gia tăng so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chất ức chế CDK9 kinaza mà, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này, có mức độ thấm CaCo-2 được cải thiện và/hoặc tỷ số thoát CaCo-2 được cải thiện, và/hoặc có độ hòa tan trong nước được cải thiện, và/hoặc có mức độ chọn lọc được cải thiện đối với CDK9/xyclin T1 so với CDK2/xyclin E.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I)



trong đó

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₆-alkylen,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng

- (i) một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C₂-C₃-alkenyl, C₂-C₃-alkynyl, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -(CH₂)NR⁶R⁷, và/hoặc
- (ii) một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl,

với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy,

hoặc trong đó

một nguyên tử cacbon của nhóm C₂-C₆-alkylen nêu trên tạo ra vòng ba hoặc bốn cạnh cùng với nhóm hóa trị hai mà nó liên kết, trong đó nhóm hóa trị hai này được chọn từ -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkynyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl, phenyl-C₁-C₃-alkyl- và heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₆-alkoxy-, C₁-C₃-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamin-, *N*-metyl-*N*-axetylamin-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

R^3, R^4 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-,
 C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl,
 trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl,
 trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl,
 trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất có công thức (I) và các muối, các solvat và các solvat của các muối của chúng, các hợp chất có công thức được nêu dưới đây mà được bao hàm bởi công thức (I) và các muối, các solvat và các solvat của các muối của chúng, và các hợp chất mà được bao hàm bởi (I) và được đề cập dưới đây như là các phương án lấy làm ví dụ và các muối, các solvat và các solvat của các muối của chúng, nếu các hợp chất mà được bao hàm bởi công thức (I) và được đề cập dưới đây chưa phải là các muối, các solvat và các solvat của các muối này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể, tùy thuộc vào cấu trúc của chúng, tồn tại dưới các dạng đồng phân lập thể (các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang). Do đó, sáng chế đề cập đến các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp tương ứng của chúng. Các cấu tử tinh khiết về mặt đồng phân lập thể có thể được tách ra theo cách thức đã biết khỏi các hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang này.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có thể ở dưới dạng hỗn biến thì sáng chế cũng bao gồm tất cả các dạng hỗn biến này.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng kiềm tự do hoặc axit tự do hoặc ở dạng ion lưỡng tính hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối như vậy có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ chấp nhận được về mặt sinh lý bất kỳ, được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm.

Các muối được ưu tiên theo sáng chế là các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất của sáng chế. Tuy nhiên, các muối mà bản thân chúng không thích hợp trong sử dụng làm dược phẩm, nhưng có thể được sử dụng, ví dụ để tách hoặc tinh chế hợp chất theo sáng chế, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “muối chấp nhận được về mặt sinh lý” dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc tính của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, xem S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các muối cộng axit của các axit vô cơ, các axit carboxylic và các axit sulfonic, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit iodhydric, axit sulfuric, axit bisulfuric, axit phosphoric, axit nitric hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axit axetic, axit axetoaxetic, axit pyruvic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit butyric, axit hexanoic, axit heptanoic, axit undecanoic, axit lauric, axit benzoic, axit salixylic, axit 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, axit camphoric, axit xinamic, axit xyclopentanpropionic, axit digluconic, axit 3-hydroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit pamoic, axit pectinic, axit persulfuric, axit 3-phenylpropionic, axit picric, axit pivalic, axit 2-hydroxyetansulfonat, axit itaconic, axit sulfamic, axit triflometansulfonic, axit dodexylsulfuric, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit para-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit tartaric, axit stearic, axit lactic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit adipic, axit alginic, axit maleic, axit fumaric, axit D-gluconic, axit mandelic, axit ascorbic, axit glucoheptanoic, axit glyxerophosphoric, axit aspartic, axit sulfosalixylic, axit hemisulfuric, hoặc axit thioxyanic.

Các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các muối của các bazơ thông thường, như, bằng cách ví dụ và ưu tiên, các muối kim loại kiềm (ví dụ các muối natri và kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ các muối canxi và magie) và các muối amoni thu được từ amoniac hoặc các amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử C, như, bằng cách ví dụ và ưu tiên, etylamin, diethylamin, triethylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimethylaminoetanol, procain, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin, *N*-metylpiperidin, *N*-metylglucamin, dimetylglucamin, etylglucamin, 1,6-hexadiamin, glucosamin, sarcosin, serinol, tris(hydroxymetyl)aminometan, aminopropandiol, bazơ Sovak, và 1-amino-2,3,4-butantriol. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra muối với ion amoni bậc bốn, ví dụ có thể thu được bằng quá trình tạo bậc bốn của nhóm chứa nitơ bazơ bằng các tác nhân như các halogenua alkyl thấp như các metyl-, etyl-, propyl-, và butylclorua, -bromua và -iodua; dialkylsulfat như các dimetyl-, dietyl-, dibutyl- và

diamylsulfat, halogenua mạch dài như các dexyl-, lauryl-, myristyl- và stearylclorua, -bromua và -iodua, aralkylhallogenua như các benzyl- và phenetyl bromua và các tác nhân khác. Ví dụ về các ion amoni bậc bốn thích hợp đó là tetrametylamoni, tetraetylamoni, tetra(*n*-propyl)amoni, tetra (*n*-butyl)amoni, hoặc *N*-benzyl-*N,N,N*-trimetylamoni.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối khả dĩ của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Solvat là thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế cho các dạng hợp chất theo sáng chế mà tạo ra phức chất với các phân tử dung môi bằng cách phối trí ở trạng thái rắn hoặc lỏng. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat trong đó sự phối trí xảy ra với nước. Các hydrat là các solvat được ưu tiên trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Một biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được xác định là một biến thể, trong đó ít nhất một nguyên tử được thế chỗ bằng một nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thông thường hoặc chủ yếu được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các nguyên tử đồng vị mà có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các nguyên tử đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ^2H (đơteri), ^3H (triti), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I và ^{131}I . Một số biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các biến thể trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C được đưa vào, là hữu dụng trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Các chất đồng vị triti hóa và cacbon-14, tức là, ^{14}C , là đặc biệt được ưu tiên nhờ bởi sự điều chế dễ dàng và khả năng dễ phát hiện của chúng. Ngoài ra, sự thế bởi các nguyên tử đồng vị như đơteri có thể đạt được một số lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo gia tăng hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm và do đó, có thể được ưu tiên trong một số tình huống. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế thông thường có thể được điều chế bằng các phương thức thông thường đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến như bằng các phương pháp minh họa hoặc bằng các phương pháp

điều chế được mô tả trong phần ví dụ dưới đây nhờ sử dụng các biến thể động vị thích hợp của các tác nhân phản ứng thích hợp.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "tiền dược chất" bao gồm các hợp chất mà bản thân chúng có thể có hoạt tính hoặc không có hoạt tính về mặt sinh học, nhưng được chuyển đổi (ví dụ, bằng cách chuyển hóa hoặc thủy phân) thành các hợp chất theo sáng chế trong thời gian lưu trong cơ thể.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng tinh thể hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các muối, các dạng đa hình, các chất chuyển hóa, các hydrat, các solvat, các tiền dược chất (ví dụ: các este) khả dĩ của chúng, và các dạng đồng phân không đối quang của các hợp chất theo sáng chế dưới dạng muối, chất đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất (ví dụ: các este) đơn của chúng, hoặc dạng đồng phân không đối quang, hoặc dưới dạng hỗn hợp của nhiều hơn một muối, chất đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất (ví dụ: các este) của chúng, hoặc dạng đồng phân không đối quang theo tỷ lệ bất kỳ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhằm mục đích của sáng chế, các phần tử thể có nghĩa sau đây, trừ khi có quy định khác:

Thuật ngữ "halogen", "nguyên tử halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ flo, clo, brom và iot, đặc biệt là brom, clo hoặc flo, tốt hơn là clo hoặc flo, tốt hơn nữa là flo.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon được chỉ định cụ thể, ví dụ, C₁-C₁₀ một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, hoặc mười nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl-, dextyl-, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, *neo*-pentyl, 1,1-

dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, hoặc 1,2-dimethylbutyl. Nếu số nguyên tử cacbon không được chỉ định cụ thể thì thuật ngữ “alkyl” chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có, như là quy tắc, 1 đến 9, đặc biệt là 1 đến 6, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Đặc biệt là, nhóm alkyl có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (“C₁-C₆-alkyl”), ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl-, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, *neo*-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, hoặc 1,2-dimethylbutyl. Tốt hơn là, nhóm alkyl có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon (“C₁-C₃-alkyl”), metyl, etyl, *n*-propyl hoặc isopropyl.

Thuật ngữ “C₂-C₆-alkylen” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng, hóa trị hai và bão hòa có 2 đến 6, đặc biệt là 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon, như trong “C₂-C₄-alkylen” ví dụ, etylen, *n*-propylen, *n*-butylen, *n*-pentylen, hoặc *n*-hexylen, tốt hơn là *n*-propylen hoặc *n*-butylen.

Thuật ngữ “C₂-C₆-alkenyl” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một, có chứa một liên kết đôi, và có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (“C₂-C₆-alkenyl”). Đặc biệt là, nhóm alkenyl này là nhóm C₂-C₃-alkenyl, C₃-C₆-alkenyl hoặc C₃-C₄-alkenyl. Nhóm alkenyl này là, ví dụ, nhóm vinyl, allyl, (*E*)-2-methylvinyl, (*Z*)-2-methylvinyl hoặc isopropenyl.

Thuật ngữ “C₂-C₆-alkynyl” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một, có chứa một liên kết ba, và có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Đặc biệt là, nhóm alkynyl này là nhóm C₂-C₃-alkynyl, C₃-C₆-alkynyl hoặc C₃-C₄-alkynyl. Nhóm C₂-C₃-alkynyl này là, ví dụ, nhóm etynyl, prop-1-ynyl hoặc prop-2-ynyl.

Thuật ngữ “C₃-C₇-xycloalkyl” được hiểu tốt hơn có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa hoặc bão hòa một phần, hóa trị một, một vòng, chứa 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon. Nhóm C₃-C₇-xycloalkyl này là, ví dụ, vòng hydrocarbon

một vòng, ví dụ, nhóm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl hoặc cycloheptyl. Vòng cycloalkyl này là không thơm nhưng tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, ví dụ cycloalkenyl như nhóm cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl hoặc cycloheptenyl, trong đó liên kết giữa vòng này với phần còn lại của phân tử có thể là với nguyên tử cacbon bất kỳ của vòng này, bão hòa hoặc không bão hòa. Đặc biệt là, nhóm cycloalkyl là nhóm C₄-C₆-cycloalkyl, C₅-C₆-cycloalkyl hoặc cyclohexyl.

Thuật ngữ “C₃-C₅-cycloalkyl” được hiểu tốt hơn có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa, hóa trị một, một vòng có 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, nhóm C₃-C₅-cycloalkyl này là vòng hydrocarbon một vòng như nhóm cyclopropyl, cyclobutyl hoặc cyclopentyl. Tốt hơn là nhóm “C₃-C₅-cycloalkyl” là nhóm cyclopropyl.

Thuật ngữ “C₃-C₄-cycloalkyl” được hiểu tốt hơn có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa, hóa trị một, một vòng có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Cụ thể, nhóm C₃-C₄-cycloalkyl là vòng hydrocarbon một vòng như nhóm cyclopropyl hoặc cyclobutyl.

Thuật ngữ “heterocyclyl” được hiểu có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa hoặc một phần không bão hòa, hóa trị một, một hoặc hai vòng, có 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon và còn chứa 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ. Đặc biệt là, thuật ngữ “heterocyclyl” được hiểu có nghĩa là “vòng dị vòng có 4 đến 10 cạnh”.

Thuật ngữ “vòng dị vòng có 4 đến 10 cạnh” được hiểu có nghĩa là vòng hydrocarbon bão hòa hoặc một phần không bão hòa, hóa trị một, một hoặc hai vòng, có 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon và còn chứa 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, nitơ.

C₃-C₉-heterocyclyl được hiểu có nghĩa là heterocyclyl có ít nhất 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon và ngoài ra còn có ít nhất một nguyên tử khác loại làm các nguyên tử tạo vòng. Do đó, trong trường hợp có một nguyên tử khác loại, vòng này có 4 đến 10 cạnh, trong trường hợp có hai nguyên tử khác loại, vòng này có 5

đến 11 cạnh và trong trường hợp có ba nguyên tử khác loại, vòng này có 6 đến 12 cạnh.

Vòng dị vòng này là, ví dụ, vòng dị vòng một vòng như nhóm oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, pyrrolidiny, 1,3-dioxolanyl, imidazolidiny, pyrazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, 1,4-dioxanyl, pyroliny, tetrahydropyranyl, piperidiny, morpholiny, 1,3-dithianyl, thiomorpholiny, piperaziny, hoặc chinuclidiny. Tùy ý, vòng dị vòng này có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, ví dụ, nhóm 4*H*-pyranyl, 2*H*-pyranyl, 2,5-dihydro-1*H*-pyrolyl, 1,3-dioxolyl, 4*H*-1,3,4-thiadiaziny, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrothienyl, 2,3-dihydrothienyl, 4,5-dihydrooxazolyl, 4,5-dihydroisoxazolyl, hoặc 4*H*-1,4-thiaziny, hoặc nó có thể là benzo được ngưng tụ.

Đặc biệt là, C₃-C₇-heteroxyclyl được hiểu có nghĩa là heteroxyclyl có ít nhất 3, 4, 5, 6, hoặc 7 nguyên tử cacbon và ngoài ra còn có ít nhất một nguyên tử khác loại làm các nguyên tử tạo vòng. Do đó, trong trường hợp có một nguyên tử khác loại, vòng này có 4 đến 8 cạnh, trong trường hợp có hai nguyên tử khác loại, vòng này có 5 đến 9 cạnh và trong trường hợp có ba nguyên tử khác loại, vòng này có 6 đến 10 cạnh.

Đặc biệt là, C₃-C₆-heteroxyclyl được hiểu có nghĩa là heteroxyclyl có ít nhất 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon và ngoài ra còn có ít nhất một nguyên tử khác loại làm các nguyên tử tạo vòng. Do đó, trong trường hợp có một nguyên tử khác loại, vòng này có 4 đến 7 cạnh, trong trường hợp có hai nguyên tử khác loại, vòng này có 5 đến 8 cạnh và trong trường hợp có ba nguyên tử khác loại, vòng này có 6 đến 9 cạnh.

Đặc biệt là, thuật ngữ “heteroxyclyl” được hiểu là vòng dị vòng có 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên (“vòng dị vòng 4 đến 8 cạnh”), đặc biệt hơn là vòng này có thể có 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và 1, 2 hoặc 3 nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên (“vòng dị vòng 5 đến 8 cạnh”), đặc biệt hơn nữa là vòng dị vòng này là “vòng dị vòng 6 cạnh”, mà được hiểu như là có 4 nguyên tử cacbon và 2 nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên hoặc 5 nguyên tử cacbon và một nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên, tốt hơn là

4 nguyên tử cacbon và 2 nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên.

Thuật ngữ “C₁-C₆-alkoxy-” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một có công thức –O-alkyl, trong đó thuật ngữ “alkyl” được định nghĩa trên đây, ví dụ, nhóm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *tert*-butoxy, *sec*-butoxy, pentyloxy, *iso*-pentyloxy, *n*-hexyloxy, hoặc dạng đồng phân của chúng. Đặc biệt là, nhóm “C₁-C₆-alkoxy-” là nhóm “C₁-C₄-alkoxy-”, “C₁-C₃-alkoxy-”, metoxy, etoxy, hoặc propoxy, tốt hơn là nhóm metoxy, etoxy hoặc propoxy. Được ưu tiên hơn là nhóm “C₁-C₂-alkoxy-”, cụ thể là nhóm metoxy hoặc etoxy.

Thuật ngữ „C₁-C₃-floalkoxy-“ được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm C₁-C₃-alkoxy- mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một, như được định nghĩa trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế, giống hoặc khác nhau, bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Nhóm C₁-C₃-floalkoxy- này là, ví dụ, nhóm 1,1-diflometoxy-, 1,1,1-triflometoxy-, 2-floetoxo-, 3-flopropoxy-, 2,2,2-trifloetoxo-, 3,3,3-triflopropoxy-, đặc biệt là nhóm “C₁-C₂-floalkoxy-”.

Thuật ngữ „alkylamino-“ được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm alkylamino với một nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được xác định trên đây. Ví dụ, (C₁-C₃)-alkylamino- có nghĩa là nhóm monoalkylamino với 1, 2 đến 3 nguyên tử cacbon, (C₁-C₆)-alkylamino- với 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “alkylamino-” bao gồm, ví dụ, metylamino-, etylamino-, *n*-propylamino-, *iso*-propylamino-, *tert*-butylamino-, *n*-pentylamino- hoặc *n*-hexylamino-.

Thuật ngữ „dialkylamino-“ được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm alkylamino có hai nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được định nghĩa trên đây, trong đó hai nhóm alkyl này là độc lập với nhau. Ví dụ, (C₁-C₃)-dialkylamino- là nhóm dialkylamino với hai nhóm alkyl, mỗi nhóm trong số 2 nhóm alkyl này có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “dialkylamino-” bao gồm, ví dụ: *N,N*-dimetylamino-, *N,N*-dietylamino-, *N*-etyl-*N*-metylamino-, *N*-metyl-*N-n*-propylamino-, *N-iso*-propyl-*N-n*-propylamino-, *N-tert*-butyl-*N*-metylamino-, *N*-etyl-*N-n*-pentylamino- và *N-n*-hexyl-*N*-metylamino-.

Thuật ngữ “amin vòng” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm amin vòng. Tốt hơn là, amin vòng có nghĩa là nhóm bão hòa, một vòng có 4 đến 10, tốt hơn là 4 đến 7 nguyên tử tạo vòng, trong đó ít nhất một nguyên tử tạo vòng là nguyên tử nitơ. Các amin vòng thích hợp đặc biệt là azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, 1-methylpiperazin, morpholin, thiomorpholin, mà có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm methyl.

Thuật ngữ “halo-C₁-C₃-alkyl-”, hoặc được sử dụng đồng nghĩa, “C₁-C₃-haloalkyl-”, được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một trong đó thuật ngữ “C₁-C₃-alkyl” được định nghĩa trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, giống hoặc khác nhau, tức là, một nguyên tử halogen này là độc lập với một nguyên tử halogen còn lại. Tốt hơn là, nhóm halo-C₁-C₃-alkyl- là nhóm flo-C₁-C₃-alkyl- hoặc flo-C₁-C₂-alkyl-, như, ví dụ, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, hoặc -CH₂CF₃, tốt hơn nữa là nó là -CF₃.

Thuật ngữ “hydroxy-C₁-C₃-alkyl-”, được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, hóa trị một, trong đó thuật ngữ “C₁-C₃-alkyl” được định nghĩa trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy, tốt hơn là không nhiều hơn một nguyên tử hydro trên một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nhóm hydroxy. Đặc biệt là, nhóm hydroxy-C₁-C₃-alkyl- là, ví dụ, -CH₂OH, -CH₂-CH₂OH, -C(H)OH-CH₂OH, -CH₂-CH₂-CH₂OH.

Thuật ngữ “phenyl-C₁-C₃-alkyl-” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm phenyl, trong đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm C₁-C₃-alkyl, như được định nghĩa trên đây, nhóm này liên kết nhóm phenyl-C₁-C₃-alkyl- với phần còn lại của phân tử. Đặc biệt là, “phenyl-C₁-C₃-alkyl-” là phenyl-C₁-C₂-alkyl-, tốt hơn là nó là nhóm benzyl-.

Thuật ngữ “heteroaryl” được hiểu tốt hơn có nghĩa là hệ vòng thơm, hóa trị một có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử tạo vòng (nhóm “heteroaryl 5 đến 14 cạnh”), đặc biệt là 5 (“heteroaryl cạnh”) hoặc 6 (“heteroaryl cạnh”) hoặc 9 (“heteroaryl cạnh”) hoặc 10 nguyên tử tạo vòng (“heteroaryl cạnh”), và chứa ít nhất

một nguyên tử khác loại mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này có thể là oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, và có thể là một vòng, hai vòng, hoặc ba vòng, và ngoài ra, trong mỗi trường hợp, có thể là vòng ngưng tụ benzo. Đặc biệt là, heteroaryl được chọn từ thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng, như, ví dụ, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, v.v.; hoặc pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng, như, ví dụ, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, v.v.; hoặc azocinyl, indolizinyl, purinyl, v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng; hoặc xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xantenyl, hoặc oxepinyl, v.v. Tốt hơn là, heteroaryl được chọn từ heteroaryl một vòng, heteroaryl 5 cạnh hoặc heteroaryl 6 cạnh.

Thuật ngữ “heteroaryl 5 cạnh” được hiểu tốt hơn là có nghĩa hệ vòng thơm, hóa trị một có 5 nguyên tử tạo vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là như oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh. Đặc biệt là, “heteroaryl 5 cạnh” được chọn từ thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl.

Thuật ngữ “heteroaryl 6 cạnh” được hiểu tốt hơn có nghĩa là hệ vòng thơm, hóa trị một có 6 nguyên tử tạo vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là như oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh. Đặc biệt là, “heteroaryl 6 cạnh” được chọn từ pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl.

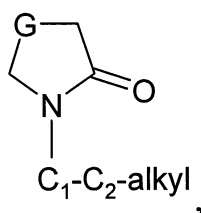
Thuật ngữ “heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-” được hiểu tốt hơn có nghĩa là nhóm heteroaryl, heteroaryl 5 cạnh hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi nhóm này như được định nghĩa trên đây, trong đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm C₁-C₃-alkyl, như được định nghĩa trên đây, nhóm này liên kết nhóm heteroaryl-C₁-C₃-alkyl- với phần còn lại của phân tử. Đặc biệt là, “heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-” là

nhóm heteroaryl-C₁-C₂-alkyl-, pyridinyl-C₁-C₃-alkyl-, pyridinylmetyl-, pyridinyletyl-, pyridinylpropyl-, pyrimidinyl-C₁-C₃-alkyl-, pyrimidinylmetyl-, pyrimidinyletyl-, pyrimidinylpropyl-, tốt hơn là nhóm pyridinylmetyl- hoặc pyridinyletyl- hoặc pyrimidinyletyl- hoặc pyrimidinylpropyl-.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm rời chuyển" dùng để chỉ nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử mà được thế chỗ trong một phản ứng hóa học khi các nhóm ổn định lấy đi cùng với nó các điện tử liên kết. Nhóm rời chuyển tốt hơn được chọn từ nhóm bao gồm: halo, tốt hơn là clo, brom hoặc iot, metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, nonaflobutansulfonyloxy, (4-bromobenzen)sulfonyloxy, (4-nitro-benzen)sulfonyloxy, (2-nitro-benzen)-sulfonyloxy, (4-isopropyl-benzen)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-benzen)-sulfonyloxy, (2,4,6-trimetyl-benzen)sulfonyloxy, (4-tertbutyl-benzen)sulfonyloxy, benzensulfonyloxy, và (4-metoxi-benzen)sulfonyloxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C₁-C₃-alkylbenzen" dùng để chỉ hydrocarbon thơm một phần, chứa vòng benzen được thế bằng một hoặc hai nhóm C₁-C₃-alkyl, như được định nghĩa trên đây. Đặc biệt là, "C₁-C₃-alkylbenzen" là toluen, etylbenzen, cumen, *n*-propylbenzen, *ortho*-xylen, *meta*-xylen hoặc *para*-xylen. Tốt hơn là, "C₁-C₃-alkylbenzen" là toluen.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dung môi dựa trên carboxamit" dùng để chỉ các carboxamit béo thấp có công thức C₁-C₂-alkyl-C(=O)-N(C₁-C₂-alkyl)₂, hoặc các carboxamit vòng béo thấp có công thức



trong đó G là -CH₂-, -CH₂-CH₂- hoặc -CH₂-CH₂-CH₂-. Đặc biệt là, "dung môi dựa trên carboxamit" là *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit hoặc *N*-metylpyrrolidin-2-on. Tốt hơn là, "dung môi dựa trên carboxamit" là *N*-metylpyrrolidin-2-on.

Thuật ngữ “C₁-C₁₀”, như được sử dụng trong toàn văn bản này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về “C₁-C₁₀-alkyl” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 1 đến 10, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ “C₁-C₁₀” này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, ví dụ, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

Tương tự, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₆”, như được sử dụng trong toàn văn bản này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về “C₁-C₆-alkyl”, “C₁-C₆-alkoxy” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 1 đến 6, tức là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ “C₁-C₆” này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, ví dụ, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

Tương tự, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₄”, như được sử dụng trong toàn văn bản này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về “C₁-C₄-alkyl”, “C₁-C₄-alkoxy” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 1 đến 4, tức là 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ “C₁-C₄” này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, ví dụ, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₄.

Tương tự, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁-C₃”, như được sử dụng trong toàn văn bản này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về “C₁-C₃-alkyl”, “C₁-C₃-alkoxy” hoặc “C₁-C₃-floalkoxy” được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 1 đến 3, tức là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ “C₁-C₃” này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, ví dụ, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

Hơn nữa, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₃-C₆”, như được sử dụng trong toàn văn bản này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về “C₃-C₆-xycloalkyl”, được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 3 đến 6,

tức là 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ “C₃-C₆” này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, ví dụ, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

Hơn nữa, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₃-C₇”, như được sử dụng trong toàn văn bản này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về “C₃-C₇-xycloalkyl”, được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 3 đến 7, tức là 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon, đặc biệt là 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ “C₃-C₇” này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, ví dụ, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

Ký hiệu  tại một liên kết dùng để chỉ vị trí liên kết trong phân tử.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “một hoặc nhiều lần”, ví dụ, trong định nghĩa về các phần tử thế của các hợp chất có công thức chung theo sáng chế, được hiểu có nghĩa là một, hai, ba, bốn hoặc năm lần, đặc biệt là một, hai, ba hoặc bốn lần, đặc biệt hơn nữa là một, hai hoặc ba lần, thậm chí đặc biệt hơn nữa là một hoặc hai lần”.

Nếu dạng số nhiều của các thuật ngữ: các hợp chất, các muối, các hydrat, các solvat v.v., được sử dụng ở đây thì các thuật ngữ dạng số nhiều này còn có nghĩa là hợp chất, muối, chất đồng phân, hydrat, solvat v.v. số ít.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

- A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;
- L là nhóm C₂-C₆-alkylen,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy,
C₂-C₃-alkenyl, C₂-C₃-alkynyl, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -
(CH₂)NR⁶R⁷,

và tùy ý bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl, với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy, hoặc trong đó một nguyên tử cacbon của nhóm C₂-C₆-alkylen nêu trên tạo ra vòng ba hoặc bốn cạnh cùng với nhóm hóa trị hai mà nó liên kết, trong đó nhóm hóa trị hai này được chọn từ -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkynyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl, phenyl-C₁-C₃-alkyl- và heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₆-alkoxy-, C₁-C₃-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

R³, R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -C(=O)NR⁶R⁷, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl,

trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, *N*-metyl-*N*-axetylamino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;

R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl, trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, *N*-metyl-*N*-axetylamino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, hoặc

R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, *N*-metyl-*N*-axetylamino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₄-alkylen,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng

- (i) một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -(CH₂)NR⁶R⁷, và/hoặc
- (ii) một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl,

với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy,

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và phenyl-C₁-C₃-alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₃-alkyl-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, C₁-C₂-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;

R³, R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -C(=O)NR⁶R⁷, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl,
trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₅-xycloalkyl- hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-

;

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl và benzyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl hoặc benzyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, flo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl và benzyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm C_2 - C_4 -alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C_3 - C_4 -xycloalkyl, hydroxy- C_1 - C_3 -alkyl, $-(CH_2)NR^6R^7$, và tùy ý bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C_1 - C_3 -alkyl, với điều kiện là nhóm C_2 -alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy,

- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và phenyl-C₁-C₃-alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₃-alkyl-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, C₁-C₂-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂;
- R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;
- R³, R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;
- R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -C(=O)NR⁶R⁷, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl,
trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₅-xycloalkyl- hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;
- R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và benzyl,
trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl hoặc benzyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn

từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, hoặc

R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và benzyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng
(i) một phần tử thế được chọn từ C₃-C₄-xycloalkyl và hydroxymetyl-, và/hoặc
(ii) một hoặc hai phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ C₁-C₂-alkyl,

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₄-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế,

giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, -C(=O)OH;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;

R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;

R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, C₁-C₄-alkyl-, trong đó nhóm C₁-C₄-alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng;

R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₄-alkyl- và C₃-C₅-xycloalkyl-, trong đó nhóm C₁-C₄-alkyl- hoặc C₃-C₅-xycloalkyl- này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, hoặc

R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

- A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;
- L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C₃-C₄-xycloalkyl và hydroxymetyl-, và tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ C₁-C₂-alkyl,
- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₄-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂;
- R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;
- R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;
- R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, C₁-C₄-alkyl-, trong đó nhóm C₁-C₄-alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng;

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-,

trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl- này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, flo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm C_2 - C_4 -alkylen;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, $-C(=O)OH$;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-,

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, flo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm C_2 - C_4 -alkylen;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, $-C(=O)OH$;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-,

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, flo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm C_3 - C_4 -alkylen;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-,

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_2 -alkyl-;

R^8 là nhóm C_1 - C_2 -alkyl-,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm $-CH_2CH_2CH_2-$;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, $-C(=O)OH$;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xiano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-,

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, flo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm $-CH_2CH_2CH_2-$;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-,

R^6 , R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_2 -alkyl-;

R^8 là nhóm C_1 - C_2 -alkyl-,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

- A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;
- L là nhóm C₂-C₄-alkylen;
- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R¹ là nhóm C₁-C₄-alkyl-;
- R² là nguyên tử hydro;
- R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;
- R⁴ là nguyên tử hydro;
- R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, C₁-C₄-alkyl-,
- R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₄-alkyl- và C₃-C₅-xycloalkyl-, hoặc
- R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;
- R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl,
- trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-,
- hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

- A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;
- L là nhóm $-CH_2CH_2CH_2-$;
- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R^1 là nhóm methyl;
- R^2 là nguyên tử hydro;
- R^3 là nguyên tử flo;
- R^4 là nguyên tử hydro;
- R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, methyl-,
- R^6 là nhóm etyl-;
- R^7 là nguyên tử hydro;
- R^8 là nhóm C_1-C_2 -alkyl-,
- hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

- A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;
- L là nhóm C_2-C_4 -alkylen,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm methyl;
- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R^1 là nhóm C_1-C_4 -alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế,

giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, nguyên tử flo, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, methyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;

R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, methyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;

R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)NR⁶R⁷;

R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C₁-C₄-alkyl-,

trong đó nhóm C₁-C₄-alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)- (=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₄-alkylen;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm C₁-C₄-alkyl-;

R² là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R³ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R⁴ là nguyên tử hydro;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, -C(=O)NR⁶R⁷;

R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C₁-C₂-alkyl-,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các

solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), trong đó:

- A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)(=NR⁵)-;
- L là nhóm C₃-C₄-alkylen;
- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R¹ là nhóm metyl;
- R² là nguyên tử hydro;
- R³ là nguyên tử flo;
- R⁴ là nguyên tử hydro;
- R⁵ là nguyên tử hydro;

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai -S(=O)₂-.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)(=NR⁵)-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai -S-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai $-S(=O)-$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai $-S(=O)(=NR^5)-$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C_2-C_6 -alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C_2-C_3 -alkenyl, C_2-C_3 -alkynyl, C_3-C_4 -xycloalkyl, hydroxy- C_1-C_3 -alkyl, $-(CH_2)NR^6R^7$, và tùy ý bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C_1-C_3 -alkyl, với điều kiện là nhóm C_2 -alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy, hoặc trong đó một nguyên tử cacbon của nhóm C_2-C_6 -alkylen nêu trên tạo ra vòng ba hoặc bốn cạnh cùng với nhóm hóa trị hai mà nó liên kết, trong đó nhóm hóa trị hai này được chọn từ $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C_2-C_6 -alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng

- (i) một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C_2-C_3 -alkenyl, C_2-C_3 -alkynyl, C_3-C_4 -xycloalkyl, hydroxy- C_1-C_3 -alkyl, $-(CH_2)NR^6R^7$, và/hoặc
- (ii) một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và

C_1-C_3 -alkyl,

với điều kiện là nhóm C_2 -alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy, hoặc trong đó

một nguyên tử cacbon của nhóm C₂-C₆-alkylen nêu trên tạo ra vòng ba hoặc bốn cạnh cùng với nhóm hóa trị hai mà nó liên kết, trong đó nhóm hóa trị hai này được chọn từ -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -(CH₂)NR⁶R⁷, và tùy ý bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl, với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng

- (i) một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -(CH₂)NR⁶R⁷, và/hoặc
- (ii) một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl,

với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C₃-C₄-xycloalkyl và hydroxymetyl-, và tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ C₁-C₂-alkyl.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng

- (i) một phần tử thể được chọn từ C₃-C₄-xycloalkyl và hydroxymetyl-, và/hoặc
- (ii) một hoặc hai phần tử thể bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ C₁-C₂-alkyl.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm methyl.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₂-C₄-alkylen.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm C₃-C₄-alkylen.

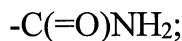
Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm -CH₂CH₂CH₂- hoặc -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm -CH₂CH₂CH₂-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó L là nhóm -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkynyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl, phenyl-C₁-C₃-alkyl- và heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thể, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₆-alkoxy-, C₁-C₃-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, *N*-metyl-*N*-axetylamino-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH,



Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl và phenyl- C_1 - C_3 -alkyl-,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C_1 - C_3 -alkyl-, flo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, C_1 - C_2 -floalkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, $-C(=O)OH$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm C_1 - C_4 -alkyl-, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, nguyên tử flo, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm C_1 - C_4 -alkyl-,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, nguyên tử flo, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, -C(=O)OH.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm C₁-C₄-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm C₁-C₃-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm C₁-C₂-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm etyl.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm metyl.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm C₁-C₄-alkyl-, và R² là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm C₁-C₄-alkyl-, và R² là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm metyl, và R² là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo,

nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R² là nguyên tử hydro, R³ là nguyên tử flo, và R⁴ là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là nhóm metyl, R² là nguyên tử hydro, R³ là nguyên tử flo, và R⁴ là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ và R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên

tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ và R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ và R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ và R⁴ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, và trong đó R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, và trong đó R⁴ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, và trong đó R⁴ là nguyên tử hydro.

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

trong đó R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-, và trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo, và trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử flo, và trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là nguyên tử flo.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, *N*-metyl-*N*-axetylamino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-;

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_5 -xycloalkyl- hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-, trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-, trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, methyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, methyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm $-C(=O)OR^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm $-C(=O)R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm $-S(=O)_2R^8$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm C_1 - C_4 -alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm metyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm xyano.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nhóm $-C(=O)NR^6R^7$.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất

có công thức (I), trong đó R^3 là nguyên tử flo, R^4 là nguyên tử hydro, và R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm metyl, R^3 là nguyên tử flo, R^4 là nguyên tử hydro, và R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm metyl, R^2 là nguyên tử hydro, R^3 là nguyên tử flo, R^4 là nguyên tử hydro, và R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là nhóm metyl và R^5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -floalkoxy-, hoặc R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl và benzyl, trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl hoặc benzyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl và benzyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl-, phenyl hoặc benzyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo- C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -floalkoxy-, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl- và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl- hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, dialkylamino-, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl-, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_6 -alkyl- và phenyl,

trong đó nhóm C_1 - C_6 -alkyl- hoặc phenyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_3 -alkyl-, C_1 - C_3 -alkoxy-, dialkylamino-, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức

(I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-,

trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl- này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, hoặc R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-,

trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl- này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl-, hoặc R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-,

trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl- này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_3 alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C_1 - C_4 -alkyl-,

trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C₁-C₄-alkyl-, trong đó nhóm C₁-C₄-alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₃ alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₄-alkyl- và C₃-C₅-xycloalkyl-, hoặc R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₄-alkyl- và C₃-C₅-xycloalkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 và R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C₁-C₂-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C₁-C₂-alkyl-, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro và C₁-C₂-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất

có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm C₁-C₂-alkyl-, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm C₁-C₂-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm etyl-, và trong đó R^7 là nguyên tử hydro.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là nhóm etyl-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetylamino-, *N*-metyl-*N*-axetylamino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và benzyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R^8 là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm

halogen, hydroxy, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₄-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm C₁-C₄-alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm C₁-C₂-alkyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm metyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm etyl-.

Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm flo-C₁-C₃-alkyl-.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), trong đó R⁸ là nhóm triflometyl-.

Cần phải hiểu rằng, sáng chế đề cập đến sự kết hợp bổ sung bất kỳ trong phương án bất kỳ theo sáng chế về hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hợp chất này được bộc lộ trong phân ví dụ dưới đây trong bản mô tả này.

Rất đặc biệt ưu tiên là các kết hợp của hai hoặc nhiều phương án được ưu tiên nêu trên.

Cụ thể là, các đối tượng được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất:

- (rac)-16,20-Diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-

- 13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
- 15,19-Diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
 - 15,19-Diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
 - (rac)-15,19-Diflo-8-[(metylsulfinyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
 - (rac)-15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
 - 15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin; chất đồng phân đối ảnh 1;
 - 15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin; chất đồng phân đối ảnh 2;
 - 15,19-diflo-8-[(metylsulfonyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
 - 14,18-Diflo-7-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin;
 - (rac)-14,18-diflo-7-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin;
 - (rac)-14,18-diflo-7-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin;
 - 16,20-Diflo-9-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
 - (rac)-16,20-Diflo-9-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
 - (rac)-16,20-diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
 - (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;

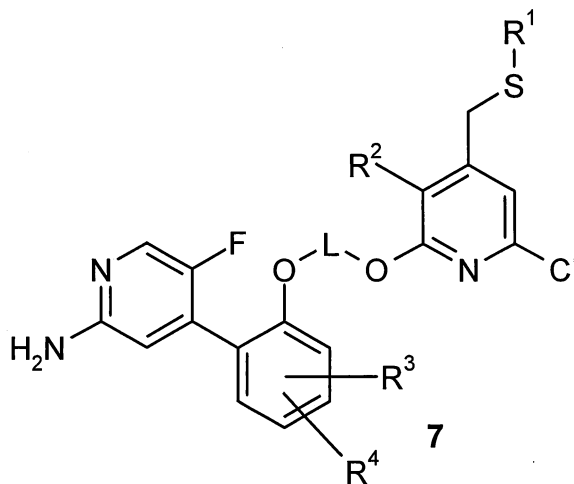
- (rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-triflo-axetamit;
- (rac)-1-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-ethylure;
- (rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit;
- (rac)-8-[(N,S-dimetylsulfonimidoyl)metyl]-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- (rac)-etyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat;
- (rac)-2-cloetyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat;
- (rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit;
- (rac)-2-amino-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]etansulfonamit;
- (rac)-2-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]sulfamoyl}etanamin trifloaxetat;
- (rac)-2-aminoetyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat;
- 2-([15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl)sulfonyl)etanamin;

- axit ($\{[15,19\text{-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13\text{-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}\}$ sulfonyl)axetic;
hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

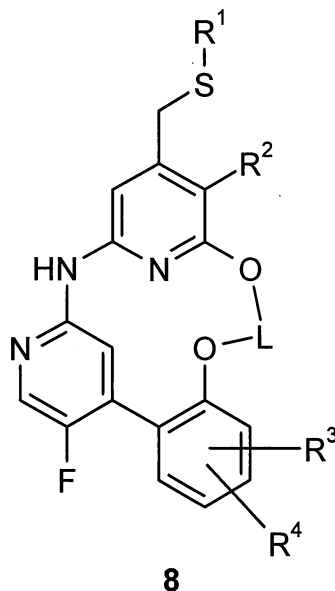
Các định nghĩa về các nhóm và các gốc nêu trên mà đã được chi tiết hóa ở các thuật ngữ chung hoặc ở các khoảng được ưu tiên cũng áp dụng cho các sản phẩm cuối có công thức (I) và, tương tự, cũng áp dụng cho các các nguyên liệu ban đầu hoặc các chất trung gian cần thiết trong mỗi trường hợp để điều chế.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (8), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế,

trong quy trình này, các hợp chất có công thức (7):



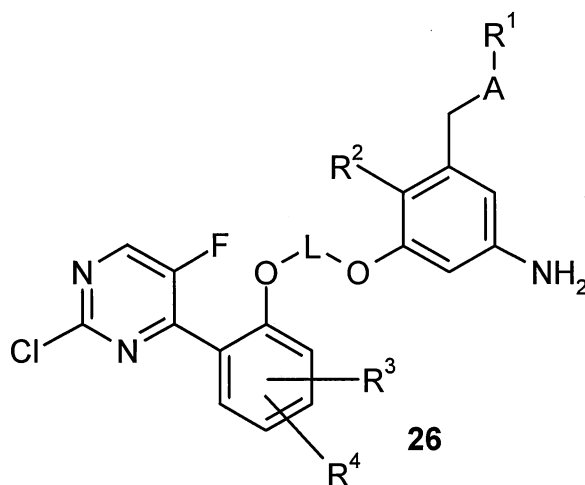
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, được phản ứng trong phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi, sử dụng sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl làm chất xúc tác và phối tử, với sự có mặt của carbonat kiềm hoặc phosphat kiềm làm bazơ, trong hỗn hợp của $C_1\text{-}C_3$ alkylbenzen và dung môi dựa trên carboxamit,



để tạo ra các hợp chất có công thức (8),

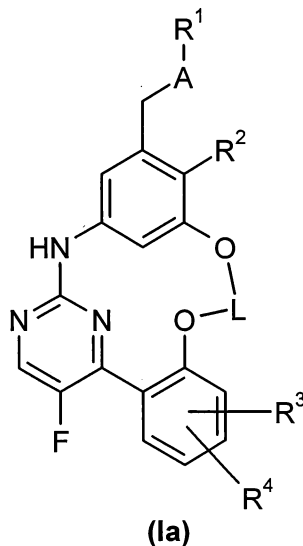
và trong quy trình này, các hợp chất thu được tùy ý, nếu thích hợp, được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit tương ứng thành các solvat, các muối và/hoặc các solvat của các muối của chúng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất có công thức (Ia), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, trong quy trình này các hợp chất có công thức (26):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, được phản ứng trong phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi, sử dụng sản phẩm cộng clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-

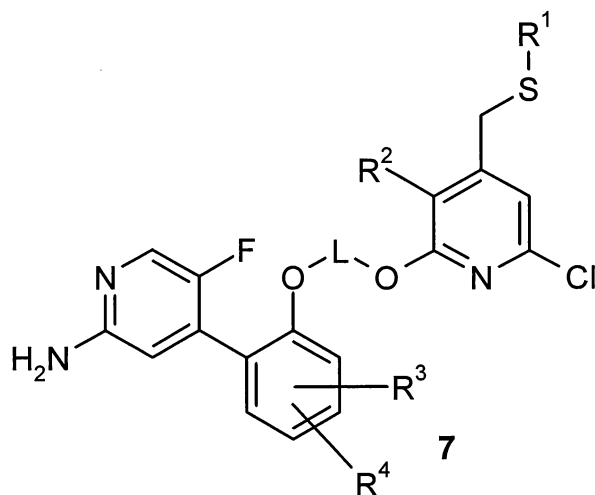
1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) methyl-*tert*-butylete và 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl làm chất xúc tác và phối tử, với sự có mặt của carbonat kiềm hoặc phosphat kiềm làm bazơ, trong hỗn hợp của C₁-C₃alkylbenzen và dung môi dựa trên carboxamit,



để tạo ra các hợp chất có công thức (Ia),

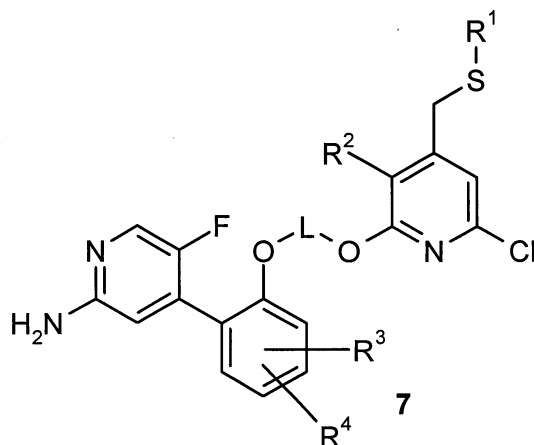
và trong quy trình này, các hợp chất thu được tùy ý, nếu thích hợp, được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit tương ứng thành các solvat, các muối và/hoặc các solvat của các muối của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (7), trong đó R¹, R², R³, R⁴ và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế,



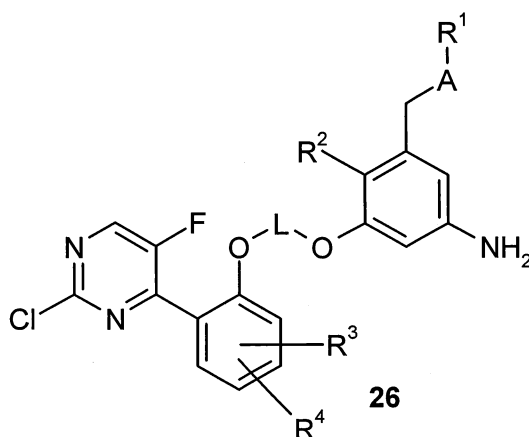
hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức (7), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế,



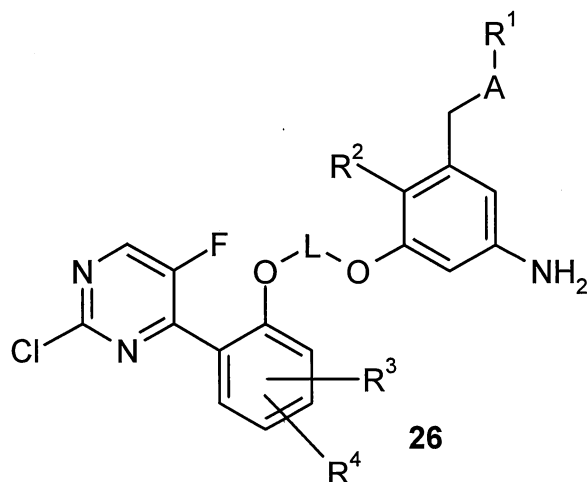
để điều chế các hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (26), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế,



hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat hoặc các muối của các solvat của chúng.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức (26), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) theo sáng chế,



để điều chế các hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện phổ tác dụng dược động học và dược lực học có giá trị mà chưa từng được dự báo.

Do đó, chúng là thích hợp để sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn ở người và động vật.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “điều trị” bao gồm cả việc phòng ngừa.

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được giải thích bằng tác dụng của chúng như là các chất ức chế đối với CDK9. Do đó, các hợp chất có công thức chung (I) cũng như các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các muối, các solvat và các muối của các solvat của chúng được sử dụng làm các chất ức chế đối với CDK9.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu lực đặc biệt cao (được chứng minh bằng trị số IC_{50} thấp trong thử nghiệm CDK9/CycT1) để ức chế hoạt tính CDK9.

Trong văn cảnh sáng chế, trị số IC_{50} liên quan đến CDK9 có thể được xác định bằng các phương pháp được mô tả trong phần phương pháp dưới đây. Tốt hơn là, nó được xác định theo phương pháp 1a. (“Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza”) được mô tả trong phần Các vật liệu và Phương pháp dưới đây.

Như được so sánh với các chất ức chế CDK9 được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) thể hiện hiệu lực cao một cách bất ngờ trong việc ức chế hoạt tính CDK9 và ở nồng độ ATP cao, điều này được chứng minh bằng trị số IC_{50} thấp của chúng trong thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza ATP cao. Do đó, các hợp chất này có xác suất bị cạnh tranh khỏi gói liên kết ATP của CDK9/CycT1 kinaza là thấp do nồng độ ATP nội bào cao (R. Copeland et al., *Nature Reviews Drug Discovery* 2006, 5, 730–739). Theo tính chất này, các hợp chất của sáng chế đặc biệt là có thể ức chế CDK9/CycT1 trong các tế bào trong khoảng thời gian dài hơn so với các chất ức chế kinaza cạnh tranh ATP truyền thống. Điều này làm gia tăng hiệu lực chống tế bào khối u ở nồng độ huyết thanh giảm qua trung gian thanh thải dược động học của chất ức chế sau khi dùng liều ở người bệnh hoặc động vật.

So với các chất ức chế CDK9 trong lĩnh vực này, các hợp chất theo sáng chế thể hiện thời gian lưu tại đích dài một cách bất ngờ. Trước đây đã có gợi ý rằng thời gian lưu tại đích là yếu tố dự báo thích hợp đối với hiệu lực của hoạt chất trên cơ sở là các thử nghiệm *in vitro* dựa trên sự cân bằng phản ứng một cách không thỏa đáng các tình huống *in vivo* trong đó các nồng độ hoạt chất dao động do các quy trình hấp thu, phân bố, và thải trừ và nồng độ protein mục tiêu có thể được điều hòa bằng động lực (Tummino, P.J. và R.A. Copeland, *Residence time of receptor–ligand complexes and its effect on biological function*. *Biochemistry*, 2008. 47(20): p. 5481–5492; Copeland, R.A., D.L. Pompliano, và T.D. Meek, *Drug–thời gian lưu tại đích and its implications for lead optimization*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006. 5(9): p. 730–739).

Do đó, thông số liên kết cân bằng, K_D , hoặc đại diện chức năng, IC_{50} , có thể không phản ánh đầy đủ các yêu cầu đối với hiệu lực *in vivo*. Giả định rằng phân tử hoạt chất có thể chỉ tác dụng với điều kiện là nó vẫn còn liên kết với đích của nó, “tuổi thọ” (thời gian lưu), của phức hợp hoạt chất–đích có thể đóng vai trò như là yếu tố dự báo đáng tin cậy hơn đối với hiệu lực của hoạt chất trong hệ *in vivo* không cân bằng. Một số công bố đã đánh giá đúng và bàn luận sự liên can của nó đối với hiệu lực *in vivo* (Lu, H. và P.J. Tonge, *Drug–thời gian lưu tại đích: critical information*

for lead optimization. *Curr Opin Chem Biol*, 2010. 14(4): p. 467-74; Vauquelin, G. và S.J. Charlton, *Long-lasting target binding and rebinding as mechanisms to prolong in vivo drug action*. *Br J Pharmacol*, 2010. 161(3): p. 488-508).

Một ví dụ về tác động của thời gian lưu tại đích được đưa ra bằng hoạt chất tiotropium mà được sử dụng trong điều trị bệnh COPD. Tiotropium liên kết với các kiểu phụ M1, M2 và M3 của các thụ thể muscarinic với các ái lực có thể so sánh với nhau, nhưng lại chọn lọc về mặt động lực vì nó có thời gian lưu dài mong muốn chỉ đối với thụ thể M3. Thời gian lưu hoạt chất tại đích của nó là đủ dài mà sau khi rửa trôi khỏi khí quản của người *in vitro*, tiotropium vẫn duy trì khả năng ức chế hoạt tính cholinergic với thời gian bán thải là 9 giờ. Điều này chuyển thành khả năng bảo vệ chống lại cơn co thắt phế quản trong thời gian trên 6 giờ *in vivo* (Price, D., A. Sharma, và F. Cerasoli, *Biochemical properties, pharmacokinetics and pharmacological response of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease patients*. 2009; Dowling, M. (2006) *Br. J. Pharmacol.* 148, 927–937).

Ví dụ khác là Lapatinib (Tykerb). Đã phát hiện rằng thời gian lưu tại đích dài được thấy đối với lapatinib trong phản ứng enzym vùng nội bào được tinh chế tương ứng với khả năng ức chế tín hiệu kéo dài, quan sát được, ở các tế bào khối u dựa trên các phép đo phosphoryl hóa thụ thể tyrosin. Sau đó, đã kết luận được rằng động lực liên kết chậm có thể cung cấp khả năng ức chế tín hiệu gia tăng ở khối u, nhờ đó dẫn đến khả năng tác động lớn hơn đến tốc độ phát triển khối u hoặc đến hiệu quả của việc dùng liều đồng thời với các tác nhân hóa trị liệu khác. (Wood et al (2004) *Cancer Res.* 64: 6652-6659; Lackey (2006) *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, Vol. 6, No. 5)

Trong văn cảnh sáng chế, trị số IC_{50} liên quan đến CDK9 ở nồng độ ATP cao có thể được xác định bằng các phương pháp được mô tả trong phần phương pháp dưới đây. Tốt hơn là, nó được xác định theo Phương pháp 1b (“thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza ATP cao”) như được mô tả trong phần Các vật liệu và Phương pháp dưới đây.

Trong văn cảnh của sáng chế, thời gian lưu tại đích của các chất ức chế CDK9 theo sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp được mô tả trong phần

phương pháp dưới đây. Tốt hơn là, nó được xác định theo Phương pháp 8 (“Cộng hưởng plasmon bề mặt PTEFb”) như được mô tả trong phần Các vật liệu và phương pháp dưới đây.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) còn thể hiện một cách bất ngờ hoạt tính chống tăng sinh được cải thiện trên các dòng tế bào khối u, như HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 hoặc MOLM-13, so với các chất ức chế CDK9 được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong văn cảnh của sáng chế, hoạt tính chống tăng sinh trên các dòng tế bào khối u như HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 hoặc MOLM-13 tốt hơn là được xác định theo phương pháp 3. (“Thử nghiệm tăng sinh”) như được mô tả trong phần Các vật liệu và phương pháp dưới đây.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) còn được đặc trưng bằng các tính chất dược động học được cải thiện, như độ ổn định chuyển hóa gia tăng trên các tế bào gan của chuột, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) còn được đặc trưng bằng các tính chất dược động học được cải thiện, như thời gian bán thải được cải thiện trên chuột khi dùng *in vivo*, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Trong văn cảnh của sáng chế, độ ổn định chuyển hóa trên các tế bào gan chuột tốt hơn là được xác định theo Phương pháp 6. (“Nghiên cứu về độ ổn định chuyển hóa *in vitro* trên các tế bào gan chuột”) được mô tả trong phần các vật liệu và phương pháp dưới đây.

Trong văn cảnh của sáng chế, thời gian bán thải trên chuột khi dùng *in vivo* tốt hơn là được xác định theo phương pháp 7. (“Dược động học *in vivo* trên chuột”) được mô tả trong phần các vật liệu và phương pháp dưới đây.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) còn được đặc trưng bằng các tính chất dược động học khác được cải thiện, như mức độ thâm CaCo-2 biểu kiến gia tăng (P_{app} A-B) qua các đơn lớp tế bào Caco-2, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) còn được đặc trưng bằng các tính chất được động học khác được cải thiện, như tỷ số thoát giảm (tỷ số thoát = $P_{app} B-A / P_{app} A-B$) từ vùng đáy đến vùng đỉnh qua các đơn lớp tế bào Caco-2, so với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này.

Trong văn cảnh của sáng chế, trị số mức độ thấm CaCo-2 biểu kiến từ vùng đáy đến vùng đỉnh ($P_{app} A-B$) hoặc tỷ số thoát (được định nghĩa như là tỷ số ($(P_{app} B-A) / (P_{app} A-B)$) tốt hơn là được xác định theo phương pháp 5. (“Thử nghiệm khả năng thấm Caco-2”) được mô tả trong phần Các vật liệu và phương pháp dưới đây.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, tốt hơn là các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian hoạt tính CDK9, cụ thể là các rối loạn tăng sinh quá mức, các bệnh nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch, tốt hơn nữa là các rối loạn tăng sinh quá mức.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính hoặc sự biểu hiện của CDK9.

Do đó, các hợp chất có công thức (I) được cho là có giá trị để làm các tác nhân trị liệu. Do đó, theo phương án khác, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian bởi hoạt tính CDK9 ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu của có công thức (I) như được định nghĩa trên đây. Theo các phương án nhất định, các rối loạn liên quan hoạt tính CDK9 là các rối loạn tăng sinh quá mức, các bệnh nhiễm do virus gây ra và/hoặc các bệnh tim mạch, tốt hơn nữa là các rối loạn tăng sinh quá mức, đặc biệt là bệnh ung thư.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” như nêu trong toàn bộ bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng của bệnh hoặc rối loạn, như cacxinôm.

Thuật ngữ "đối tượng" hoặc "bệnh nhân" gồm các sinh vật mà có khả năng bị rối loạn tăng sinh tế bào hoặc rối loạn kết hợp với sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) giảm hoặc không đủ hoặc đối tượng mà có thể có lợi ích khác nhờ sử

dụng hợp chất theo sáng chế, như người và động vật không phải là người. Người được ưu tiên gồm các bệnh nhân bị hoặc dễ bị rối loạn tăng sinh tế bào hoặc tình trạng kết hợp tăng sinh tế bào, như được mô tả ở đây. Thuật ngữ "động vật không phải người" bao gồm các động vật có xương sống, *ví dụ*, các động vật có vú, như các loài linh trưởng không phải người, cừu, bò, chó, mèo và các động vật gặm nhấm, *ví dụ*, chuột nhắt, và các động vật không phải loài có vú, như gà, các loài lưỡng cư, các loài bò sát, v.v.

Thuật ngữ "các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian CDK9" sẽ gồm các bệnh kết hợp với hoặc liên can đến hoạt tính CDK9, *ví dụ*, tính quá hoạt của CDK9, và các tình trạng mà đi kèm với các bệnh này. *Ví dụ* về "các rối loạn liên quan đến hoặc qua trung gian CDK9" bao gồm các rối loạn do hoạt tính CDK9 gia tăng do các đột biến ở các gen điều hòa hoạt tính CDK9 như LARP7, HEXIM1/2 hoặc 7sk snRNA, hoặc các rối loạn do hoạt tính CDK9 gia tăng do sự hoạt hóa của phức hợp CDK9/xyclinT/ARNpolymeraza II bởi các protein virus như HIV-TAT hoặc HTLV-TAX hoặc các rối loạn do hoạt tính CDK9 gia tăng do sự hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu gây nguyên phân.

Thuật ngữ "tính quá hoạt của CDK9" dùng để chỉ hoạt tính enzym của CDK9 gia tăng so với các tế bào không bị bệnh thông thường, hoặc dùng để chỉ hoạt tính CDK9 gia tăng dẫn đến sự tăng sinh tế bào không mong muốn, hoặc dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) giảm hoặc không đủ, hoặc các đột biến dẫn đến sự hoạt hóa chủ yếu của CDK9.

Thuật ngữ "rối loạn tăng sinh quá mức" bao gồm các rối loạn liên quan đến sự tăng sinh không mong muốn hoặc không được kiểm soát của tế bào và nó bao gồm các rối loạn liên quan đến sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) giảm hoặc không đủ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn chặn, ức chế, phong bế, làm giảm, làm thuyên giảm, kiểm soát v.v., sự tăng sinh tế bào và/hoặc sự phân chia tế bào, và/hoặc dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình. Phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị, bao gồm động vật có vú, bao gồm cả người, dùng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, hydrat hoặc solvat của nó, lượng này là hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn chặn rối loạn nêu

trên.

Các rối loạn tăng sinh quá mức trong văn cảnh của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *ví dụ*, bệnh vảy nến, sẹo lồi và các chứng tăng sản khác ảnh hưởng đến da, bệnh lạc nội mạc tử cung, các rối loạn xương, các rối loạn tăng sinh mạch hoặc mạch máu, chứng tăng huyết áp phổi, các rối loạn xơ hóa, các rối loạn tăng sinh tế bào mesangial, các polyp kết tràng, bệnh thận đa nang, chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (benign prostate hyperplasia: BPH), và các khối u rắn, như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đường hô hấp, bệnh ung thư não, bệnh ung thư các cơ quan sinh sản, bệnh ung thư đường tiêu hóa, bệnh ung thư đường niệu, bệnh ung thư ở mắt, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư ở da, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, và các chứng di căn ở xa chúng. Các rối loạn nêu trên còn bao gồm các u lymphô, sacôm và bệnh bạch cầu.

Ví dụ về bệnh ung thư vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn, bệnh ung thư biểu mô thùy xâm lấn, bệnh ung thư biểu mô ống dẫn sữa tại chỗ, và bệnh ung thư biểu mô thùy tại chỗ và bệnh ung thư biểu mô vú ở chó hoặc mèo.

Ví dụ về bệnh ung thư đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và không phải tế bào nhỏ, cũng như bệnh ung thư phế quản, u nguyên bào phổi màng phổi và bệnh u trung biểu mô.

Ví dụ về bệnh ung thư não bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, u thần não và u thần kinh đệm dưới đồi, u tế bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào đệm, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u thần kinh ngoại bì và u tuyến tủy.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nam giới bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư tinh hoàn. Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nữ giới bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư nội mạc tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo và âm hộ, cũng như sacôm tử cung.

Các khối u ở đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư hậu môn, đại tràng, đại - trực tràng, thực quản, túi mật, dạ dày, tụy, trực tràng,

ruột non, ung thư tuyến nước bọt, caxinom tuyến hậu môn, và các khối u tế bào bón .

Các khối u ở đường tiết niệu bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ung thư bàng quang, dương vật, thận, bể thận, niệu quản, niệu đạo và ung thư thận nhú di truyền và đơn phát.

Các ung thư ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Ví dụ về bệnh ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào gan (ung thư tế bào gan có hoặc không thay đổi dạng xơ dẹt), ung thư đường mật (ung thư đường dẫn mật trong gan) và ung thư tế bào gan đường mật hỗn hợp.

Các bệnh ung thư ở da bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm Kaposi, u hắc sắc tố ác tính, ung thư da tế bào Merkel, ung thư da không hắc sắc tố và các khối u tế bào bón.

Các bệnh ung thư vùng đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, miệng hầu, bệnh ung thư môi và khoang miệng, bệnh ung thư tế bào vảy và u hắc sắc tố miệng.

Các u lymphô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lymphô liên quan đến AIDS, u lymphô không Hodgkin, u lymphô tế bào T ở da, u lymphô Burkitt, bệnh Hodgkin và u lymphô thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các sacôm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacôm mô mềm, sacôm xương, u mô bào xơ ác tính, sacôm lymphô, sacôm cơ vân, chứng mô bào huyết ác tính, sacôm xơ, sacôm mạch, u tế bào quanh mạch, và sacôm cơ trơn.

Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô, bệnh bạch cầu lymphô bào mãn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Các rối loạn tăng sinh xơ, tức là sự tạo thành bất thường của các chất nền ngoại bào, mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế và các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm bệnh xơ hóa phổi, chứng vữa xơ động mạch, chứng tái phát hẹp van tim, bệnh xơ gan, và các rối loạn tăng sinh tế bào

mesangial, bao gồm các bệnh ở thận như bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh thận do đái tháo đường, chứng xơ cứng thận ác tính, các hội chứng vi mạch huyết khối, sự thải ghép, và các bệnh tiểu cầu thận.

Các tình trạng bệnh lý khác ở người hoặc động vật có vú khác mà có thể được điều trị bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế bao gồm sự phát triển khối u, bệnh vồng mạc, bao gồm bệnh vồng mạc tiểu đường, chứng tắc tĩnh mạch vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh vồng mạc ở trẻ sinh non và chứng thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, và các rối loạn bong nước kết hợp với sự tạo thành sự phòng rộp dưới biểu bì, bao gồm pemphigoid bong nước, hồng ban đa dạng và viêm da dạng ecpet.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị các bệnh đường khí đạo và phổi, các bệnh đường tiêu hóa cũng như các bệnh ở bàng quang và ống mật.

Các rối loạn nêu trên đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật khác, bao gồm động vật có vú, và có thể được điều trị bằng cách sử dụng được phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong phương pháp để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh nhiễm, cụ thể là các bệnh nhiễm do virus gây ra. Các bệnh nhiễm do virus gây ra, bao gồm các bệnh cơ hội, là do các retrovirus, các hepadnavirus, các herpesvirus, flaviviridae, và/hoặc các adenovirus. Theo phương án được ưu tiên khác của phương pháp này, các retrovirus được chọn từ các lentivirus hoặc các oncoretrovirus, trong đó lentivirus được chọn từ nhóm bao gồm: HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV hoặc EIAV, tốt hơn là HIV-1 hoặc HIV-2 và trong đó oncoretrovirus được chọn từ nhóm gồm: HTLV-I, HTLV-II hoặc BLV. Theo phương án được ưu tiên khác của phương pháp này, hepadnavirus được chọn từ HBV, GSHV hoặc WHV, tốt hơn là HBV, herpesvirus được chọn từ nhóm gồm: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV hoặc HHV 8, tốt hơn là HCMV và flaviviridae được chọn từ HCV, West Nile hoặc Yellow Fever (virus gây bệnh sốt vàng).

Các hợp chất có công thức chung (I) cũng là hữu dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh tim mạch như bệnh tim to, bệnh tim bẩm sinh ở người lớn, bệnh phình mạch, cơn đau thắt ngực ổn định, cơn đau thắt ngực không ổn định, chứng đau thắt ngực, phù mạch thần kinh, hẹp van động mạch chủ, phình động mạch chủ, chứng loạn nhịp tim, chứng loạn sản tâm thất phải sinh rối loạn nhịp (arrhythmogenic right ventricular dysplasia), chứng xơ cứng động mạch, các dị dạng động tĩnh mạch, rung nhĩ, hội chứng Behcet, nhịp tim chậm, chèn ép tim, tim to, bệnh cơ tim sung huyết, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế, ngăn chặn bệnh tim mạch, hẹp động mạch cảnh, xuất huyết não, hội chứng Churg-Strauss, bệnh tiểu đường, dị dạng tim bẩm sinh Ebstein, phức hợp Eisenmenger, tắc mạch do cholesterol, viêm nội mạch tim do vi khuẩn, loạn sản xơ hóa cơ, dị tật tim bẩm sinh, các bệnh tim, suy tim sung huyết, các bệnh van tim, cơn đau tim, tụ máu ngoài màng cứng, khối tụ máu, bệnh Hippel-Lindau, dưới màng cứng, chứng sung huyết, chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, phát triển phì đại, phì đại thất trái, phì đại thất phải, hội chứng tim trái giảm sản, chứng giảm huyết áp, chứng khắp khễnh giãn cách, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, hội chứng Klippel-Trenaunay-Weber, hội chứng tủy bên, hội chứng QT dài, sa van hai lá, bệnh moyamoya, hội chứng da niêm mạc và hạch lympho, chứng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, viêm cơ tim, bệnh viêm màng ngoài tim, các bệnh mạch ngoại vi, viêm tĩnh mạch, viêm đa động mạch nút, hẹp động mạch phổi, bệnh Raynaud, chứng tái phát hẹp van tim, hội chứng Sneddon, chứng hẹp, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hội chứng X, chứng tim đập nhanh, viêm động mạch Takayasu, giãn mao mạch xuất huyết di truyền, giãn mao mạch, viêm động mạch thái dương, tứ chứng fallot, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn, chứng huyết khối, nghẽn mạch huyết khối, hẹp van ba lá, căng giãn tĩnh mạch, các bệnh mạch máu, viêm mạch, co cứng mạch, rung tâm thất, hội chứng Williams, bệnh mạch máu ngoại vi, căng giãn tĩnh mạch và loét chân, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, hội chứng Wolff-Parkinson-White.

Được ưu tiên là bệnh tim to, bệnh tim bẩm sinh ở người lớn, phình mạch, cơn đau thắt ngực, chứng đau thắt ngực, chứng loạn nhịp tim, ngăn chặn bệnh tim mạch, các bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, chứng nhồi máu cơ tim, chứng tăng huyết áp

động mạch phổi, phát triển phì đại, chứng tái phát hẹp van tim, chứng hẹp, chứng huyết khối và chứng xơ cứng động mạch.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế làm thuốc.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là rối loạn nêu trên.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Đối tượng thêm nữa của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Đối tượng thêm nữa của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nêu trên.

Đối tượng được ưu tiên của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Đối tượng thêm nữa của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nêu trên.

Đối tượng được ưu tiên của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là

các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Bản mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên, sử dụng lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy sử dụng lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm phối hợp chứa hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế phối hợp với ít nhất một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “dược phẩm phối hợp” chỉ dạng phối hợp của thành phần hoạt tính là ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế

cùng với ít nhất một thành phần hoạt tính khác cùng hoặc không cùng với các thành phần khác, chất mang, các chất pha loãng và/hoặc các dung môi.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế phối hợp với tá dược trợ, không độc, thích hợp về mặt dược lý.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “dược phẩm” dùng để chỉ dạng bào chế Galen của ít nhất một chất có hoạt tính dược lý cùng với ít nhất một thành phần khác, chất mang, chất pha loãng và/hoặc dung môi.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng các dược phẩm phối hợp và/hoặc các dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng các dược phẩm phối hợp và/hoặc các dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm phối hợp và/hoặc các dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm phối hợp và/hoặc các dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ung thư phổi, đặc biệt là các bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt là các bệnh ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon ở người, các bệnh ung thư cổ tử cung, bao gồm các bệnh ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc ở người, các bệnh ung thư đại trực tràng, các bệnh u hắc sắc tố, các bệnh ung thư buồng trứng, hoặc các bệnh bạch cầu, đặc biệt là các bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất

hoặc phối hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung khác, trong đó việc phối hợp này không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Dược phẩm phối hợp này bao gồm việc dùng dạng bào chế liều lượng dược phẩm đơn mà chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung khác, cũng như việc dùng hợp chất có công thức (I) và mỗi chất trị liệu bổ sung dưới dạng bào chế liều lượng dược phẩm riêng biệt của chúng. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) và chất trị liệu có thể được dùng cho bệnh nhân cùng nhau trong chế phẩm liều lượng dùng qua đường miệng duy nhất như viên nén hoặc viên nang, hoặc mỗi chất này có thể được dùng trong các dạng bào chế liều lượng riêng biệt.

Nếu các dạng bào chế liều lượng riêng biệt được sử dụng thì hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung có thể được dùng về cơ bản là cùng thời điểm (*ví dụ*, đồng thời) hoặc tại các thời điểm xen kẽ riêng biệt (*ví dụ*, lần lượt).

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong dạng phối hợp cố định hoặc riêng biệt với các chất chống khối u khác như các chất alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các chất chống khối u có nguồn gốc thực vật, các chất trị liệu hormon, các chất ức chế topoisomeraza, các dẫn xuất camptothecin, các chất ức chế kinaza, các thuốc hướng đích, các kháng thể, các interferon và/hoặc các chất cải biến đáp ứng sinh học, các hợp chất chống tạo mạch, và các thuốc chống khối u khác. Về vấn đề này, dưới đây là danh sách không giới hạn liệt kê các ví dụ về các tác nhân bổ sung mà có thể được sử dụng phối hợp với các hợp chất theo sáng chế.

- Các chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ alyl isoxyanat N-oxit, xyclophosphamid, ifosfamid, thiotepe, ranimustin, nimustin, temozolomit, altretamin, apaziquon, brostalixin, bendamustin, carmustin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, mafosfamid, bendamustin, và mitolactol; hợp chất alkyl hóa có phối trí với platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cisplatin, carboplatin, eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, oxaliplatin và satraplatin.
- Các chất chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methotrexat, 6-mercaptopurin ribosit, mercaptopurin, 5-flouraxil một mình hoặc phối hợp với leucovorin, tegafur, doxifluridin, carmofur, xytarabin, xytarabin ocfosfat,

enocitabin, gemcitabin, fludarabin, 5-azacitidin, capecitabin, cladribin, clofarabin, decitabin, eflornithin, ethynylcytidin, xytosin arabinosit, hydroxyure, melphalan, nelarabin, nolatrexed, ocfofit, dinatri premetrexed, pentostatin, pelitrexol, raltitrexed, triapin, trimetrexat, vidarabin, vincristin, và vinorelbin;

- Các chất trị liệu hormon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, exemestan, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestan, các chất ức chế 11-beta hydroxysteroid dehydrogenaza 1, các chất ức chế 17-alpha hydroxylaza/17,20 lyaza như abirateron axetat, các chất ức chế 5-alpha reductaza như finasterit và epristerit, các chất kháng estrogen như tamoxifen xitrate và fulvestrant, Trelstar, toremifen, raloxifen, lasofoxifen, letrozol, các chất kháng androgen như bicalutamit, flutamit, mifepriston, nilutamit, Casodex, và các chất kháng progesteron và các dạng phối hợp của chúng;
- Các chất chống khối u có nguồn gốc từ thực vật bao gồm, ví dụ, các chất được chọn từ các chất ức chế gián phân, ví dụ các epothilon như sagopilon, ixabepilon và epothilon B, vinblastin, vinflunin, docetaxel, và paclitaxel;
- Các chất ức chế topoisomeraza gây độc tế bào bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aclarubixin, doxorubixin, amonafit, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarin, epimbixin, etoposet, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, pirambicin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, tafluposet, và các dạng phối hợp của chúng;
- Các chất miễn dịch học bao gồm các interferon như interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a và interferon gama-n1, và các chất tăng cường miễn dịch khác như L19-IL2 và các dẫn xuất IL2 khác, filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazin, daclizumab, denileukin, gemtuzumab, ozogamixin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vaccin chống ung thư tế bào hắc tố (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleukin, thymalasin, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, và Provenge; vaccin chống ung thư tế bào hắc tố Merial

- Các chất cải biến đáp ứng sinh học là các chất mà cải biến các cơ chế phòng vệ của sinh vật sống hoặc các đáp ứng sinh học như khả năng sống sót, phát triển hoặc biệt hóa các tế bào mô để khiến chúng có hoạt tính chống khối u; các chất này bao gồm, ví dụ, krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ProMune, và ubenimex;
- Các hợp chất chống tạo mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acitretin, aflibercept, angiostatin, aplidin, asentar, axitinib, recentin, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtide, combretastatin, DAST, endostatin, fenretinit, halofuginon, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, squalamin, sunitinib, telatinib, thalidomit, ukrain, và vitaxin;
- Các kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab, và alemtuzumab;
- Các chất ức chế VEGF như, ví dụ, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, brivanib alaninat, vatalanib, pazopanib, và ranibizumab; Palladia
- Các chất ức chế EGFR (HER1) như, ví dụ, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, và Zactima;
- Các chất ức chế HER2 như, ví dụ, lapatinib, tratuzumab, và pertuzumab;
- Các chất ức chế mTOR như, ví dụ, temsirolimus, sirolimus/Rapamycin, và everolimus;
- Các chất ức chế c-Met;
- Các chất ức chế PI3K và AKT;
- Các chất ức chế CDK như roscovitin và flavopiridol;
- Các chất ức chế các điểm kiểm tra hệ thoi và các chất chống gián phân hướng đích như các chất ức chế PLK, các chất ức chế Aurora (ví dụ, Hesperadin), các chất ức chế điểm kiểm tra kinaza, và các chất ức chế KSP;
- các chất ức chế HDAC như, ví dụ, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat, và LBH589;
- các chất ức chế HSP90 và HSP70;

- Các chất ức chế proteasom như bortezomib và carfilzomib;
- Các chất ức chế serin/threonin kinaza bao gồm các chất ức chế MEK (như, ví dụ, RDEA 119) và các chất ức chế Raf như sorafenib;
- Các chất ức chế farnesyl transferaza như, ví dụ, tipifarnib;
- Các chất ức chế tyrosin kinaza bao gồm, ví dụ, dasatinib, nilotinib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, imatinib mesylat, brivanib alaninat, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, và các chất ức chế c-Kit; Palladia, masitinib
- Các chất chủ vận thụ thể vitamin D;
- Các chất ức chế Bcl-2 protein như obatoclax, oblimersen natri, và gossypol;
- Tập hợp các chất đối kháng thụ thể biệt hóa 20 như, ví dụ, rituximab;
- Các chất ức chế ribonucleotit reductaza như, ví dụ, gemcitabin;
- Các chất chủ vận phối tử thụ thể 1 gây chết tế bào theo chương trình hoại tử khối u như, ví dụ, mapatumumab;
- Các chất đối kháng thụ thể 5-hydroxytryptamin như, ví dụ, rEV598, xaliprode, palonosetron hydroclorua, granisetron, Zindol, và AB-1001;
- Các chất ức chế integrin bao gồm các chất ức chế integrin alpha5-beta1 như, ví dụ, E7820, JSM 6425, volociximab, và endostatin;
- Các chất đối kháng thụ thể androgen bao gồm, ví dụ, nandrolon decanoat, fluoxymesteron, Android, Prost-aid, andromustin, bicalutamit, flutamit, apocypoterone, apo-flutamit, clomadinon axetat, Androcur, Tabi, cyproteron axetat, và nilutamit;
- Các chất ức chế aromataza như, ví dụ, anastrozol, letrozol, testolacton, exemestan, aminoglutethimit, và formestan;
- Các chất ức chế nền metalloproteinaza;
- Các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, alitretinoin, ampligen, atrasentan, bexaroten, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, fotemustin, axitinib, ibandronic, miltefosin, mitoxantron, I-asparaginaza, procarbazin, dacarbazin, hydroxycarbamid, pegaspargaza, pentostatin, tazaroten, velcade, gali nitrat,

canfosfamid, darinaparsin, và tretinoin.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư kết hợp với liệu pháp xạ trị và/hoặc sự can thiệp bằng phẫu thuật.

Thông thường, việc sử dụng các chất gây độc tế bào và/hoặc kìm hãm tế bào phối hợp với hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế sẽ dùng để:

- (1) tạo ra hiệu quả cao hơn trong việc làm giảm sự phát triển của khối u hoặc thậm chí loại trừ khối u so với việc sử dụng duy nhất một chất,
- (2) dẫn đến việc sử dụng các chất hóa trị liệu với lượng ít hơn,
- (3) dẫn đến việc điều trị bằng hóa trị liệu được dung nạp tốt hơn ở bệnh nhân với biến chứng được lý giải ít hơn so với biến chứng quan sát thấy trong các liệu pháp hóa trị đơn chất và một số liệu pháp kết hợp nhất định khác,
- (4) cung cấp khả năng điều trị cho một phạm vi rộng gồm nhiều kiểu bệnh ung thư khác nhau ở động vật có vú, đặc biệt là ở người,
- (5) dẫn đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn trong số các bệnh nhân được điều trị,
- (6) dẫn đến thời gian sống sót lâu hơn trong số các bệnh nhân được điều trị so với việc điều trị hóa trị liệu tiêu chuẩn,
- (7) dẫn đến thời gian tiến triển của khối u kéo dài hơn và/hoặc
- (8) tạo ra các kết quả về hiệu quả và khả năng dung nạp ít nhất là tốt như kết quả khi sử dụng một mình các chất trị liệu, so với các tình huống đã biết trong đó các dạng phối hợp chất trị liệu ung thư khác tạo ra được các tác dụng đối kháng.

Hơn nữa, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng, để nguyên hoặc trong các dược phẩm, trong việc nghiên cứu và chẩn đoán, hoặc để làm các chuẩn tham chiếu phân tích, và các công việc tương tự, đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tác động trên toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Nhằm mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, như, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc

đặt stent.

Đối với các đường dùng này, có thể dùng các hợp chất theo sáng chế dưới các dạng ứng dụng thích hợp.

Thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng dùng mà hoạt động tuân như được mô tả trong lĩnh vực này và phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc dưới dạng cải biến mà chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc dạng vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, như ví dụ, viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ viên nén có các lớp bọc tan trong ruột hoặc các lớp bọc tan chậm hoặc không tan và kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén phân hủy nhanh trong khoang miệng hoặc dạng màng/viên nhện, màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên kết, dạng bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch.

Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể diễn ra với việc tránh bước hấp thụ (ví dụ trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong tủy sống hoặc trong thất lưng) hoặc cùng với việc hấp thụ (ví dụ, trong cơ, dưới da, trong da, qua da hoặc trong màng bụng). Các dạng dùng thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa là, không kể những cái khác, các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Ví dụ về dạng sử dụng thích hợp dùng theo các đường khác là dạng được phẩm để xông (bao gồm, không kể những cái khác, thuốc xông dạng bột, thuốc khí dung), thuốc nhỏ giọt/dung dịch/thuốc phun theo đường mũi; viên nén dùng theo qua lưỡi, dưới lưỡi hoặc má, thuốc dạng màng/viên nhện hoặc viên nang, thuốc đạn, dạng bào chế dùng cho tai hoặc mắt, viên nang dùng ở âm đạo, hỗn dịch dạng nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), hỗn dịch ưa béo, thuốc mỡ, kem, hệ điều trị qua da (ví dụ, thuốc dán), sữa, bột nhão, dạng bột, dạng bột bụi, dạng cấy hoặc stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các dạng sử dụng nêu trên. Việc này có thể được tiến hành theo cách đã biết, bằng cách trộn với các tá dược trợ, không độc, thích hợp về mặt dược lý. Các tá dược này bao gồm, không kể những cái khác, các chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), các dung môi (ví dụ, các polyetylen glycol lỏng), các chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexyl sulphat, polyoxysorbitan oleat), các chất kết dính (ví dụ,

polyvinylpyrrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), các chất làm ổn định (ví dụ, các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic), các chất tạo màu (ví dụ, các thuốc nhuộm vô cơ, như, ví dụ, sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh vị và/hoặc mùi.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dụng. Các thuốc này là hữu hiệu cho các mục đích nêu trên.

Nếu các hợp chất theo sáng chế được dùng làm dược phẩm cho người hoặc động vật thì chúng có thể được dùng nguyên như vậy hoặc dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 99,5% (tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 90%) kết hợp cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, thích hợp về mặt dược lý.

Bất kể đường dùng được chọn, các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) và/hoặc dược phẩm theo sáng chế được bào chế thành dạng liều lượng chấp nhận được về mặt dược lý bằng các phương pháp thông thường đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Các mức liều lượng thực tế và khoảng thời gian sử dụng các thành phần hoạt tính trong các dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi sao cho đạt được lượng hoạt chất mà hữu hiệu để đạt được đáp ứng trị liệu mong muốn cho bệnh nhân cụ thể mà không gây độc cho bệnh nhân.

Các vật liệu và phương pháp

Trừ khi có quy định khác, số liệu phần trăm trong các thử nghiệm và ví dụ sau là tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng; các phần là phần theo trọng lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và số liệu nồng độ của các dung dịch lỏng/lỏng trong mỗi trường hợp đều được tính theo thể tích.

Các ví dụ được thử nghiệm một hoặc nhiều lần trong các thử nghiệm sinh học chọn lọc. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình hoặc trị số trung vị, trong đó

- trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số

thu được chia cho số lần thử nghiệm, và

- trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị trị số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình hoặc trị số trung vị được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Các tính chất được động học *in vitro* của các hợp chất có thể được xác định theo các thử nghiệm và các phương pháp dưới đây.

Đáng chú ý là, trong các thử nghiệm CDK9 được mô tả dưới đây, lực phân giải được giới hạn bằng các nồng độ enzym, giới hạn dưới đối với IC₅₀ là khoảng 1-2 nM trong thử nghiệm CDK9 ATP cao và 2-4 nM trong thử nghiệm CDK ATP thấp. Đối với các hợp chất biểu thị IC₅₀ trong khoảng này, ái lực chính xác đối với CDK9 và do đó độ chọn lọc đối với CDK9 so với CDK2 có thể thậm chí là cao hơn, *tức là* đối với các hợp chất này, các hệ số chọn lọc được tính trong các cột 4 và 7 của bảng 2, *dưới đây*, là các trị số tối thiểu, chúng có thể còn cao hơn.

1a. Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza

Hoạt tính ức chế CDK9/CycT1 của các hợp chất theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm CDK9/CycT1 TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau:

CDK9 và CycT1 của người được gắn đuôi His có chiều dài đầy đủ tái tổ hợp, được biểu hiện trên các tế bào côn trùng và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực Ni-NTA, được mua từ Invitrogen (Cat. No PV4131). Peptit biotinyl hóa biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C tận cùng ở dạng amit) được sử dụng làm chất nền cho phản ứng kinaza, chất này có thể mua được từ, ví dụ, công ty JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Để thử nghiệm, 50nL dung dịch cô đặc 100 lần chứa hợp chất thử nghiệm

trong DMSO được định lượng vào đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ dung lượng thấp, màu đen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Germany), 2 μ L dung dịch chứa CDK9/CycT1 trong dung dịch đệm phân tích [50mM Tris/HCl pH 8,0, 10mM MgCl₂, 1,0mM dithiothreitol, 0,1mM natri orthovanadat, Nonidet-P40 0,01% (thể tích/thể tích) (Sigma)] được bổ sung vào đó và hỗn hợp được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 22°C để cho phép gắn kết sơ bộ giữa hợp chất thử nghiệm với enzym trước khi bắt đầu phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được khởi đầu bằng cách bổ sung 3 μ L dung dịch chứa adenosin-tri-phosphat (ATP, 16,7 μ M $\Rightarrow$ nồng độ cuối trong 5 μ L thể tích phân tích là 10 μ M) và chất nền (1,67 μ M $\Rightarrow$ nồng độ cuối trong 5 μ L thể tích phân tích là 1 μ M) trong dung dịch đệm phân tích và hỗn hợp thu được được ủ trong thời gian phản ứng 25 phút ở nhiệt độ 22°C. Nồng độ của CDK9/CycT1 được hiệu chỉnh tùy thuộc vào hoạt tính của lô enzym và được chọn thích hợp để đưa vào phân tích trong phạm vi tuyến tính, nồng độ điển hình nằm trong khoảng 1 μ g/ml. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch chứa chất phát hiện TR-FRET (0,2 μ M streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1nM kháng thể kháng RB(pSer807/pSer811) của BD Pharmingen [# 558389] và 1,2nM kháng thể IgG kháng chuột đánh dấu bằng LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, mã sản phẩm AD0077]) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, albumin huyết thanh bò 0,2 % (khối lượng/thể tích) trong 100mM HEPES pH 7,5).

Hỗn hợp tạo ra được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 22°C để cho phép hình thành phức hợp giữa peptit biotinyl hóa phosphoryl hóa và các chất phát hiện. Sau đó, lượng chất nền phosphoryl hóa được đánh giá bằng cách xác định mức truyền năng lượng cộng hưởng từ Eu-chelat sang streptavidin-XL. Do đó, các mức phát huỳnh quang tại 620nm và 665nm sau khi kích thích tại 350nm được xác định trong thiết bị đọc HTRF, ví dụ, Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Tỷ số mức phát huỳnh quang ở 665nm và ở 622nm được lấy làm số đo cho lượng chất nền được phosphoryl hóa. Dữ liệu được chuẩn hóa (phản ứng enzym không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%). Thông thường, hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng một đĩa vi chuẩn độ ở 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM,

13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM và 0,1nM, các dung dịch pha loãng hàng loạt được điều chế trước khi thử nghiệm ở mức nồng độ dung dịch cô đặc 100 lần trong DMSO bằng loạt dung dịch pha loãng tỷ lệ 1:3,4) với 2 giá trị trùng lặp cho mỗi một nồng độ và các giá trị IC_{50} được tính toán bằng thuật toán khớp 4 thông số sử dụng phần mềm nội bộ.

1b. Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza ATP cao

Hoạt tính ức chế CDK9/CycT1 của hợp chất theo sáng chế ở nồng độ ATP cao sau khi ủ sơ bộ enzym và các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm CDK9/CycT1 TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau.

CDK9 và CycT1 của người được gắn đuôi His có chiều dài đầy đủ tái tổ hợp, được biểu hiện trên các tế bào côn trùng và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực Ni-NTA, được mua từ Invitrogen (Cat. No PV4131). Peptit biotinyl hóa biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C tận cùng ở dạng amit) được sử dụng làm chất nền cho phản ứng kinaza, chất này có thể mua được từ, ví dụ, công ty JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Để thử nghiệm, 50nL dung dịch cô đặc 100 lần chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được định lượng vào đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ dung lượng thấp, màu đen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Germany), 2 μ L dung dịch chứa CDK9/CycT1 trong dung dịch đệm phân tích [50mM Tris/HCl pH 8,0, 10mM $MgCl_2$, 1,0mM dithiothreitol, 0,1mM natri orthovanadat, Nonidet-P40 0,01% (thể tích/thể tích) (Sigma)] được bổ sung vào đó và hỗn hợp được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 22°C để cho phép gắn kết sơ bộ giữa hợp chất thử nghiệm với enzym trước khi bắt đầu phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được khởi đầu bằng cách bổ sung 3 μ L dung dịch chứa adenosin-tri-phosphat (ATP, 3,3mM $\Rightarrow$ nồng độ cuối trong 5 μ L thể tích phân tích là 2mM) và chất nền (1,67 μ M $\Rightarrow$ nồng độ cuối trong 5 μ L thể tích phân tích là 1 μ M) trong dung dịch đệm phân tích và hỗn hợp thu được được ủ trong thời gian phản ứng 25 phút ở nhiệt độ 22°C. Nồng độ của CDK9/CycT1 được hiệu chỉnh tùy thuộc vào hoạt tính của lô enzym và được chọn thích hợp để đưa vào phân tích trong phạm vi tuyến tính, nồng độ điển hình nằm trong khoảng 0,5 μ g/ml. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch chứa chất phát hiện TR-FRET

(0,2 μ M streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1nM kháng thể kháng RB(pSer807/pSer811) của BD Pharmingen [# 558389] và 1,2nM kháng thể IgG kháng chuột đánh dấu bằng LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, mã sản phẩm AD0077]) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, albumin huyết thanh bò 0,2 % (khối lượng/thể tích) trong 100mM HEPES pH 7,5).

Hỗn hợp tạo ra được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 22°C để cho phép hình thành phức hợp giữa peptit biotinyl hóa phosphoryl hóa và các chất phát hiện. Sau đó, lượng chất nền phosphoryl hóa được đánh giá bằng cách xác định mức truyền năng lượng cộng hưởng từ Eu-chelat sang streptavidin-XL. Do đó, các mức phát huỳnh quang tại 620nm và 665nm sau khi kích thích tại 350nm được xác định trong thiết bị đọc HTRF, ví dụ, Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Tỷ số mức phát huỳnh quang ở 665nm và at 622nm được lấy làm số đo cho lượng chất nền được phosphoryl hóa. Dữ liệu được chuẩn hóa (phản ứng enzym không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%). Thông thường, hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng một đĩa vi chuẩn độ ở 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM và 0,1nM, các dung dịch pha loãng hàng loạt được điều chế trước khi thử nghiệm ở mức nồng độ dung dịch cô đặc 100 lần trong DMSO bằng loạt dung dịch pha loãng tỷ lệ 1:3,4) với 2 giá trị trùng lặp cho mỗi một nồng độ và các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng thuật toán khớp 4 thông số sử dụng phần mềm nội bộ.

2a. Thử nghiệm CDK2/CycE kinaza

Hoạt tính ức chế CDK2/CycE của các hợp chất theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm CDK2/CycE TR-FRET như được mô tả trong các đoạn sau:

Các protein dung hợp tái tổ hợp của GST và CDK2 người và của GST và CycE người, được biểu hiện trong các tế bào côn trùng (Sf9) và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực Glutathion-Sepharose, các protein này có thể được mua từ ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). Peptit biotinyl hóa biotin-Ttds-

YISPLKSPYKISEG (C tận cùng ở dạng amit) được sử dụng làm chất nền cho phản ứng kinaza, chất này có thể mua được từ, ví dụ, công ty JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Để thử nghiệm, 50nL dung dịch cô đặc 100 lần chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được định lượng vào đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ dung lượng thấp, màu đen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Germany), 2 μ L dung dịch chứa CDK2/CycE trong dung dịch đệm phân tích [50mM Tris/HCl pH 8,0, 10mM MgCl₂, 1,0mM dithiothreitol, 0,1mM natri orthovanadat, Nonidet-P40 0,01% (thể tích/thể tích) (Sigma)] được bổ sung vào đó và hỗn hợp được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 22°C để cho phép gắn kết sơ bộ giữa hợp chất thử nghiệm với enzym trước khi bắt đầu phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được khởi đầu bằng cách bổ sung 3 μ L dung dịch chứa adenosin-tri-phosphat (ATP, 16,7 μ M $\Rightarrow$ nồng độ cuối trong 5 μ L thể tích phân tích là 10 μ M) và chất nền (1,25 μ M $\Rightarrow$ nồng độ cuối trong 5 μ L thể tích phân tích là 0,75 μ M) trong dung dịch đệm phân tích và hỗn hợp thu được được ủ trong thời gian phản ứng 25 phút ở nhiệt độ 22°C. Nồng độ của CDK2/CycE được hiệu chỉnh tùy thuộc vào hoạt tính của lô enzym và được chọn thích hợp để đưa vào phân tích trong phạm vi tuyến tính, nồng độ điển hình nằm trong khoảng 130ng/ml. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch chứa chất phát hiện TR-FRET (0,2 μ M streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1nM kháng thể kháng RB(pSer807/pSer811) của BD Pharmingen [# 558389] và 1,2nM kháng thể IgG kháng chuột đánh dấu bằng LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, mã sản phẩm AD0077]) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, albumin huyết thanh bò 0,2 % (khối lượng/thể tích) trong 100mM HEPES pH 7,5).

Hỗn hợp tạo ra được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 22°C để cho phép hình thành phức hợp giữa peptit biotinyll hóa phosphoryl hóa và các chất phát hiện. Sau đó, lượng chất nền phosphoryl hóa được đánh giá bằng cách xác định mức truyền năng lượng cộng hưởng từ Eu-chelat sang streptavidin-XL. Do đó, các mức phát huỳnh quang tại 620nm và 665nm sau khi kích thích tại 350nm được xác định trong thiết bị đọc TR-FRET, ví dụ, Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Tỷ số mức phát huỳnh quang ở 665nm và ở 622nm được lấy làm số đo cho lượng chất nền được phosphoryl hóa. Dữ liệu được

chuẩn hóa (phản ứng enzym không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%). Thông thường, hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng một đĩa vi chuẩn độ ở 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM và 0,1nM, các dung dịch pha loãng hàng loạt được điều chế trước khi thử nghiệm ở mức nồng độ dung dịch cô đặc 100 lần trong DMSO bằng loạt dung dịch pha loãng tỷ lệ 1:3,4) với 2 giá trị trùng lặp cho mỗi một nồng độ và các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng thuật toán khớp 4 thông số sử dụng phần mềm nội bộ.

2b. Thử nghiệm CDK2/CycE kinaza ATP cao

Hoạt tính ức chế CDK2/CycE của các hợp chất theo sáng chế ở 2mM adenosin-tri-phosphat (ATP) được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm CDK2/CycE TR-FRET (TR-FRET = Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer: Mức truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian) được mô tả trong các đoạn dưới đây.

Các protein dung hợp tái tổ hợp của GST và CDK2 người và của GST và CycE người, được biểu hiện trong các tế bào côn trùng (Sf9) và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực Glutathion-Sepharose, các protein này có thể được mua từ ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). Peptit biotinyl hóa biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C tận cùng ở dạng amit) được sử dụng làm chất nền cho phản ứng kinaza, chất này có thể mua được từ, ví dụ, công ty JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Để thử nghiệm, 50nL dung dịch cô đặc 100 lần chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO được định lượng vào đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ dung lượng thấp, màu đen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Germany), 2 μ L dung dịch chứa CDK2/CycE trong dung dịch đệm phân tích [50mM Tris/HCl pH 8,0, 10mM MgCl₂, 1,0mM dithiothreitol, 0,1mM natri orthovanadat, Nonidet-P40 0,01% (thể tích/thể tích) (Sigma)] được bổ sung vào đó và hỗn hợp được ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 22°C để cho phép gắn kết sơ bộ giữa hợp chất thử nghiệm với enzym trước khi bắt đầu phản ứng kinaza. Sau đó, phản ứng kinaza được khởi đầu bằng cách bổ sung 3 μ L

dung dịch chứa ATP (3,33mM => nồng độ cuối trong 5 μ l thể tích phân tích là 2mM) và chất nền (1,25 μ M => nồng độ cuối trong 5 μ l thể tích phân tích là 0,75 μ M) trong dung dịch đệm phân tích và hỗn hợp thu được được ủ trong thời gian phản ứng 25 phút ở nhiệt độ 22°C. Nồng độ của CDK2/CycE được hiệu chỉnh tùy thuộc vào hoạt tính của lô enzym và được chọn thích hợp để đưa vào phân tích trong phạm vi tuyến tính, nồng độ điển hình nằm trong khoảng 15ng/ml. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch chứa các chất phát hiện TR-FRET (0,2 μ M streptavidin-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] và 1nM kháng thể kháng RB(pSer807/pSer811) từ BD Pharmingen [# 558389] và 1,2nM kháng thể kháng IgG chuột đánh dấu bằng LANCE EU-W1024 [PerkinElmer, mã sản phẩm AD0077, để thay thế, kháng thể kháng IgG chuột đánh dấu bằng Tebicryptat từ Cisbio Bioassays có thể được sử dụng]) trong dung dịch nước EDTA (100mM EDTA, albumin huyết thanh bò 0,2% (trọng lượng/thể tích) trong 100mM HEPES pH 7,5).

Hỗn hợp tạo ra được ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 22°C để cho phép hình thành phức hợp giữa peptit biotinyll hóa phosphoryl hóa và các chất phát hiện. Sau đó, lượng chất nền phosphoryl hóa được đánh giá bằng cách xác định mức truyền năng lượng cộng hưởng từ Eu-chelat sang streptavidin-XL. Do đó, các mức phát huỳnh quang tại 620nm và 665nm sau khi kích thích tại 350nm được xác định trong thiết bị đọc TR-FRET, ví dụ, Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) hoặc Viewlux (Perkin-Elmer). Tỷ số mức phát huỳnh quang ở 665nm và at 622nm được lấy làm số đo cho lượng chất nền được phosphoryl hóa. Dữ liệu được chuẩn hóa (phản ứng enzym không có chất ức chế = ức chế 0%, tất cả các thành phần thử nghiệm khác nhưng không có enzym = ức chế 100%). Thông thường, hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm trên cùng một đĩa vi chuẩn độ ở 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 μ M đến 0,1nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44nM, 13nM, 3,8nM, 1,1nM, 0,33nM và 0,1nM, các dung dịch pha loãng hàng loạt được điều chế trước khi thử nghiệm ở mức nồng độ dung dịch cô đặc 100 lần trong DMSO bằng loạt dung dịch pha loãng tỷ lệ 1:3,4) với 2 giá trị trùng lặp cho mỗi một nồng độ và các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng thuật toán khớp 4 thông số sử dụng phần mềm nội bộ.

3. Thử nghiệm về sự tăng sinh

Tế bào khối u nuôi cấy (HeLa, tế bào ung thư cổ tử cung của người, ATCC CCL-2; NCI-H460, tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ của người, ATCC HTB-177; A2780, tế bào ung thư buồng trứng của người, ECACC # 93112519, DU 145, tế bào ung thư tiền liệt tuyến người không phụ thuộc hormone, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, tế bào ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc của người, EPO-GmbH, Berlin; Caco-2, tế bào ung thư đại trực tràng của người, ATCC HTB-37; B16F10, tế bào ung thư hắc sắc tố chuột, ATCC CRL-6475) được cấy với mật độ 5.000 tế bào/lỗ (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 tế bào/lỗ (NCI-H460, HeLa), 2.500 tế bào/lỗ (A2780), 1.500 tế bào/lỗ (Caco-2), hoặc 1.000 tế bào/lỗ (B16F10) vào trong đĩa đa chuẩn độ 96 lỗ trong 200 μ l môi trường phát triển tương ứng của chúng được bổ sung 10% huyết thanh thai bò. Sau thời gian 24 giờ, các tế bào của một đĩa (đĩa điểm zero) được nhuộm bằng tím tinh thể (xem dưới đây), trong khi môi trường của các đĩa khác được thay thế bằng môi trường nuôi cấy mới (200 μ l), mà chất thử nghiệm đã được bổ sung vào đó với các nồng độ khác nhau (0 μ M, cũng như phạm vi nồng độ từ 0,001 đến 10 μ M). Tế bào được ủ trong thời gian 4 ngày với sự có mặt của các chất thử nghiệm. Sự tăng sinh tế bào được xác định bằng cách nhuộm tế bào bằng tím tinh thể: tế bào được cố định bằng cách bổ sung dung dịch glutaric aldehyt 11% với lượng 20 μ l/điểm xác định trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau ba chu trình rửa các tế bào cố định bằng nước, các đĩa được làm khô ở nhiệt độ trong phòng. Tế bào được nhuộm bằng cách bổ sung dung dịch tím tinh thể 0,1% (pH 3,0) với lượng 100 μ l/điểm xác định. Sau ba chu trình rửa tế bào đã nhuộm bằng nước, các đĩa được làm khô ở nhiệt độ trong phòng. Thuốc nhuộm được hòa tan bằng cách bổ sung dung dịch axit axetic 10% với lượng 100 μ l/điểm xác định. Sự tiêu hủy được xác định bằng phương pháp trắc quang tại bước sóng 595nm. Sự thay đổi về số lượng tế bào, tính theo %, được tính toán bằng cách chuẩn hóa các trị số đo được theo các trị số tiêu hủy của đĩa tại điểm zero (=0%) và trị số tiêu hủy của tế bào không được xử lý (0 μ m)(=100%). Các trị số IC₅₀ (nồng độ ức chế ở mức 50% của mức tác dụng tối đa) được xác định bằng phương pháp khớp 4 thông số.

Các tế bào bạch cầu cấp dòng tủy của người MOLM-13 không bám dính

(DSMZ ACC 554) được cấy với mật độ 5,000 tế bào/lỗ vào đĩa đa chuẩn độ 96 lỗ trong 100 μ L môi trường phát triển được bổ sung 10% huyết thanh thai bò. Sau 24 giờ, khả năng sống sót tế bào của một đĩa (đĩa điểm zero) được xác định bằng Thử nghiệm khả năng sống sót tế bào huỳnh quang Cell Titre-Glo (Promega), trong khi 50 μ L môi trường chứa hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào các lỗ của các đĩa khác (nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 μ M và đối chứng DMSO). Khả năng sống sót tế bào được đánh giá sau khi tiếp xúc 72 giờ với Thử nghiệm khả năng sống sót tế bào huỳnh quang Cell Titre-Glo (Promega). Các trị số IC₅₀ (nồng độ ức chế ở mức 50% của mức tác dụng tối đa) được xác định bằng phương pháp khớp 4 thông số trên các số liệu đo đã được chuẩn hóa thành tế bào được xử lý bằng chất dẫn (DMSO) (=100%) và các số liệu đo được lấy ngay trước khi tiếp xúc với hợp chất (=0%).

4. Thử nghiệm về độ hòa tan trong bình lắc cân bằng

4a) Xác định độ hòa tan trong nước của thuốc ở mức cấp lượng cao (100mmol trong DMSO)

Phương pháp sàng lọc cấp lượng cao để xác định độ hòa tan trong nước của thuốc được dựa trên: Thomas Onofrey và Greg Kazan, Đặc tính và các yếu tố liên quan của phương pháp sàng lọc cấp lượng cao 96 lỗ để xác định độ hòa tan trong nước của thuốc,

[http://www.millipore.com/publications.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/e565516fb76e743585256da30052db77/\\$FILE/AN1731EN00.pdf](http://www.millipore.com/publications.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/e565516fb76e743585256da30052db77/$FILE/AN1731EN00.pdf)

Thử nghiệm được thực hiện trong mô hình đĩa 96 lỗ. Mỗi lỗ được nạp hợp chất riêng rẽ.

Tất cả các bước hút nạp đều được thực hiện bằng cách sử dụng nền robot.

100l dung dịch thuốc 10mmol trong DMSO được cô đặc bằng cách ly tâm trong chân không và phân giải trong 10 μ l DMSO. Bổ sung 990 μ l dung dịch đệm phosphat có độ pH bằng 6,5 vào đó. Hàm lượng DMSO là 1%. Đĩa đa chuẩn độ được đưa vào máy lắc và trộn trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chuyển 150 μ l huyền phù vào đĩa lọc. Sau khi lọc bằng cách sử dụng ống góp chân không, dịch lọc được pha loãng 1:400 và 1:8000. Đĩa vi chuẩn độ thứ hai chứa 20 μ l dung dịch thuốc

10mM trong DMSO được dùng để hiệu chuẩn. Hai nồng độ (0,005 μ M và 0,0025 μ M) được điều chế bằng cách pha loãng trong dung dịch hỗn hợp DMSO/nước 1:1 và được sử dụng để hiệu chuẩn. Các đĩa lọc và hiệu chuẩn được định lượng bằng HPLC-MS/MS.

Các hóa chất:

Điều chế dung dịch đệm phosphat 0,1M có độ pH bằng 6,5:

Hòa tan 61,86g NaCl và 39,54mg KH_2PO_4 trong nước và định mức đến 1l. Hỗn hợp này được pha loãng với tỷ lệ 1:10 bằng nước và điều chỉnh độ pH đến 6,5 bằng NaOH.

Các vật liệu:

Đĩa Millipore MultiScreen_{HTS}-HV 0,45 μ m

Các điều kiện sắc ký là như sau:

Cột HPLC: Ascentis Express C18 2,7 μ m 4,6 x 30 mm

Thể tích bơm: 1 μ l

Dòng: 1,5 ml/phút

Pha động: gradien axit

A: Nước / 0,05% HCOOH

B: Axetonitril / 0,05% HCOOH

0 phút $\rightarrow$ 95%A 5%B

0,75 phút $\rightarrow$ 5%A 95%B

2,75 phút $\rightarrow$ 5%A 95%B

2,76 phút $\rightarrow$ 95%A 5%B

3 phút $\rightarrow$ 95%A 5%B

Các diện tích bơm mẫu và bơm hiệu chuẩn được xác định bằng cách sử dụng phần mềm phổ khối (AB SCIEX: Discovery Quant 2.1.3. và Analyst 1.6.1). Việc tính độ hòa tan (đơn vị mg/l) được thực hiện bằng phần mềm Excel macro được triển khai tại chỗ.

4b) Độ hòa tan nhiệt động lực trong nước của bột

Độ hòa tan nhiệt động lực của các hợp chất trong nước được xác định bằng phương pháp bình lắc cân bằng (xem, ví dụ: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design và Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Dung dịch bão hòa của thuốc được điều chế và dung dịch này được trộn trong 24 giờ để đảm bảo đạt đến sự cân bằng. Ly tâm dung dịch này để loại bỏ phần không tan và nồng độ của hợp chất trong dung dịch được xác định bằng cách sử dụng đường cong hiệu chuẩn tiêu chuẩn. Để điều chế mẫu, 2mg hợp chất rắn được xác định trọng lượng chính xác trong lọ thủy tinh nhỏ dung tích 4mL. Bổ sung 1ml dung dịch đệm phosphat có độ pH bằng 6,5 vào đó. Khuấy huyền phù trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó ly tâm dung dịch. Để điều chế mẫu làm hiệu chuẩn tiêu chuẩn, 2mg mẫu rắn được hòa tan trong 30ml axetonitril. Sau khi nghiền bằng sóng siêu âm, dung dịch được pha loãng bằng nước đến 50ml. Mẫu và các chuẩn được định lượng bằng HPLC với việc dò UV. Đối với mỗi mẫu, hai thể tích bơm (5 và 50 μ l) lặp lại ba lần được thực hiện. Ba thể tích bơm (5 μ l, 10 μ l và 20 μ l) được thực hiện đối với chuẩn.

Các điều kiện sắc ký:

Cột HPLC:	Xterra MS C18 2,5 m 4,6 x 30 mm
Thể tích bơm:	Mẫu: 3x5 μ l và 3x50 μ l Chuẩn: 5 μ l, 10 μ l, 20 μ l
Dòng:	1,5mL/phút
Pha động:	gradien axit: A: Nước / 0,01% TFA B: Axetonitril / 0,01% TFA 0 phút $\rightarrow$ 95%A 5%B 0-3 phút $\rightarrow$ 35%A 65%B, gradien tuyến tính 3-5 phút $\rightarrow$ 35%A 65%B, đẳng dòng 5-6 phút $\rightarrow$ 95%A 5%B, đẳng dòng
Bộ dò UV:	bước sóng gần mức hấp phụ tối đa (nằm trong khoảng từ 200 đến 400nm)

Các diện tích bơm mẫu và bơm chuẩn cũng như việc tính độ hòa tan (đơn vị

mg/l) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm HPLC (Waters Empower 2 FR).

4c) Độ hòa tan nhiệt động lực trong dung dịch đệm xitrat có độ pH bằng 4

Độ hòa tan nhiệt động lực được xác định bằng phương pháp bình lắc cân bằng [Tài liệu: Edward H. Kerns và Li Di (2008) Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, p276-286. Burlington, MA: Academic Press].

Dung dịch bão hòa của thuốc được điều chế và dung dịch này được trộn trong 24 giờ để đảm bảo đã đạt đến sự cân bằng. Ly tâm dung dịch này để loại bỏ phần không tan và nồng độ của hợp chất trong dung dịch được xác định bằng cách sử dụng đường cong hiệu chuẩn tiêu chuẩn.

Để điều chế mẫu, 1,5 mg hợp chất rắn được xác định trọng lượng chính xác trong lọ thủy tinh nhỏ dung tích 4ml. Bổ sung 1ml dung dịch đệm xitrat có độ pH bằng 4 vào đó. Huyền phù được đưa vào máy khuấy và trộn trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó ly tâm dung dịch. Để điều chế mẫu làm hiệu chuẩn tiêu chuẩn, 0,6mg mẫu rắn được hòa tan trong 19ml dung dịch hỗn hợp axetonitril/nước 1:1. Sau khi nghiền bằng sóng siêu âm, dung dịch được định mức bằng dung dịch hỗn hợp axetonitril/nước 1:1 đến 20ml.

Mẫu và các chuẩn được định lượng bằng HPLC với việc dò UV. Đối với mỗi mẫu, hai thể tích bơm (5 và 50 μ l) lặp lại ba lần được thực hiện. Ba thể tích bơm (5 μ l, 10 μ l và 20 μ l) được thực hiện đối với chuẩn.

Các hóa chất:

Dung dịch đệm xitrat độ pH bằng 4 (MERCK Art. 109435; 1L dung dịch đệm chứa 11,768g axit xitric, 4,480g natri hydroxit, 1,604g hydro clorua)

Các điều kiện sắc ký là như sau:

Cột HPLC: Xterra MS C18 2,5 μ m 4,6 x 30 mm

Thể tích bơm: Mẫu: 3x5 μ l và 3x50 μ l
Chuẩn: 5 μ l, 10 μ l, 20 μ l

Dòng: 1,5 ml/phút

Pha động: gradien axit:

A: Nước / 0,01% TFA

B: Axetonitril / 0,01% TFA

0 phút: 95%A 5%B

0-3 phút: 35%A 65%B, gradien tuyến tính

3-5 phút: 35%A 65%B, đẳng dòng

5-6 phút: 95%A 5%B, đẳng dòng

Bộ dò UV: bước sóng gần mức hấp phụ tối đa (nằm trong khoảng từ 200 đến 400nm)

Các diện tích bơm mẫu và bơm chuẩn cũng như việc tính độ hòa tan (đơn vị mg/l) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm HPLC (Waters Empower 2 FR).

Các diện tích bơm mẫu và bơm chuẩn cũng như việc tính độ hòa tan (đơn vị mg/l) được xác định bằng cách sử dụng phần mềm HPLC (Waters Empower 2 FR).

5. Thử nghiệm thấm Caco-2

Các tế bào Caco-2 (được mua từ DSMZ Braunschweig, Germany) được gieo cấy với mật độ $4,5 \times 10^4$ tế bào trên lỗ vào các đĩa lồng 24 lỗ, kích cỡ khe lỗ $0,4\mu\text{m}$, và được phát triển trong 15 ngày trong môi trường DMEM được bổ sung 10% huyết thanh thai bò, 1% GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/mL penixilin, $100\mu\text{g/mL}$ streptomycin (GIBCO) và 1% axit amin không thiết yếu (100 x). Các tế bào được duy trì ở 37°C trong khí quyển 5% CO_2 được làm ẩm. Môi trường được thay đổi mỗi 2-3 ngày. Trước khi chạy thử nghiệm thấm, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng dung dịch đệm vận chuyển hepes-carbonat không chứa FCS (độ pH bằng 7,2). Để đánh giá tính nguyên vẹn đơn lớp, điện trở qua biểu mô (transepithelial electrical resistance: TEER) được đo. Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan sơ bộ trong DMSO và bổ sung vào vùng đỉnh hoặc vùng đáy với nồng độ cuối là $2\mu\text{M}$ trong dung dịch đệm vận chuyển. Trước và sau 2 giờ ủ ở 37°C , các mẫu được lấy từ cả hai vùng. Phân tích hàm lượng hợp chất được thực hiện sau khi kết tủa với metanol bằng phương pháp phân tích LC/MS/MS. Mức độ thấm (Papp) được tính theo hướng từ đỉnh đến đáy ($A \rightarrow B$) và từ đáy đến đỉnh ($B \rightarrow A$). Mức độ thấm biểu kiến được tính bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$\text{Papp} = (\text{Vr}/\text{Po})(1/\text{S})(\text{P2}/\text{t})$$

Trong đó Vr là thể tích môi trường trong khoang chứa, Po là diện tích đỉnh đo được

hoặc chiều cao của thuốc thử nghiệm trong khoang cho ở $t=0$, S là diện tích bề mặt của đơn lớp, P2 là diện tích đỉnh đo được của thuốc thử nghiệm trong khoang nhận sau 2 giờ ủ, và t là thời gian ủ. Tỷ số thoát từ đáy (B) đến đỉnh (A) được tính bằng cách chia Papp B-A cho Papp A-B. Ngoài ra, mức thu hồi hợp chất cũng được tính.

6. Nghiên cứu độ ổn định chuyển hóa *in vitro* trên các tế bào gan chuột

Các tế bào gan của chuột Han Wistar được phân lập bằng phương pháp truyền 2 bước. Sau khi truyền, gan được lấy một cách cẩn thận ra khỏi con chuột: buồng gan được mở ra và các tế bào gan được nhẹ nhàng lấy vào đĩa Petri cùng với môi trường Williams lạnh băng E (được mua từ Sigma Aldrich Life Science, St Louis, MO). Huyền phù tế bào thu được được lọc qua lưới vô trùng trong các ống falcon dung tích 50ml và ly tâm ở tốc độ $50 \times g$ trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng. Viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 30ml WME và được ly tâm qua gradien Percoll® trong 2 lần ở tốc độ $100 \times g$. Các tế bào gan được rửa lại bằng môi trường Williams E (Williams' medium E: WME) và tái tạo huyền phù trong môi trường chứa 5% huyết thanh thai bò (Fetal calf serum: FCS, được mua từ Invitrogen, Auckland, NZ). Khả năng sống sót tế bào được xác định bằng cách loại trừ xanh trypan.

Đối với thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa, các tế bào gan được phân bố trong WME chứa 5% FCS đưa vào các lọ thủy tinh nhỏ với mật độ $1,0 \times 10^6$ tế bào sống/ml. Hợp chất thử nghiệm được bổ sung đến nồng độ cuối cùng là $1\mu M$. Trong khi ủ, huyền phù tế bào gan được lắc liên tục và các phần phân ước được lấy ra tại các thời điểm 2, 8, 16, 30, 45 và 90 phút, và thể tích tương đương của axetonitril lạnh được bổ sung ngay vào các phần này. Các mẫu được làm đông lạnh ở nhiệt độ $-20^{\circ}C$ qua đêm, sau đó được ly tâm trong thời gian 15 phút với tốc độ 3000 vòng/phút và phần dịch nổi được phân tích bằng hệ thống Agilent 1200 HPLC với việc phát hiện LCMS/MS.

Chu kỳ bán thải của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng đồ thị nồng độ theo thời gian. Từ chu kỳ bán thải, hệ số thanh thải nội tại được tính toán. Cùng với các thông số bổ sung, lưu lượng máu gan, lượng tế bào gan *in vivo* và *in vitro*, sinh khả dụng tối đa qua đường miệng (F_{max}) được tính bằng cách sử dụng các thông số tỷ lệ sau: Lưu lượng máu gan (chuột) – 4,2 L/giờ/kg; trọng lượng gan cụ thể – 32

g/kg trọng lượng cơ thể chuột; các tế bào gan in vivo- $1,1 \times 10^8$ tế bào/g gan, các tế bào gan in vitro – $0,5 \times 10^6$ /ml.

7. Dược động học *in vivo* trên chuột

Đối với các thử nghiệm dược động học in vivo, các hợp chất thử nghiệm được dùng trong tĩnh mạch cho chuột Wistar đực ở liều 0,3 đến 1mg/kg được bào chế dưới dạng dung dịch sử dụng huyết tương chuột hoặc các chất làm hòa tan như PEG400 với lượng dung nạp tốt.

Đối với các tính chất dược động học, sau khi dùng trong tĩnh mạch, các hợp chất thử nghiệm dùng dưới dạng một liều trong tĩnh mạch và các mẫu máu được lấy ở các thời điểm 2 phút, 8 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ và 24 giờ sau khi dùng liều. Tùy thuộc vào thời gian bán thải kỳ vọng, các mẫu bổ sung được lấy ở các thời điểm muộn hơn (ví dụ, 48 giờ, 72 giờ). Máu được đưa vào các ống Lithi-Heparin (Monovetten®, Sarstedt) và ly tâm trong 15 phút ở tốc độ 3000 vòng/phút. Phân ước 100µL của dịch nổi (huyết tương) được lấy và làm kết tủa bằng cách bổ sung 400µL axetonitril lạnh băng và làm đông lạnh ở -20°C qua đêm. Sau đó các mẫu được làm rã đông và ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút, 4°C trong 20 phút. Các phân ước dịch nổi được lấy ra để kiểm tra phân tích bằng cách sử dụng hệ thống Agilent 1200 HPLC với việc phát hiện LCMS/MS. Các thông số dược động học được tính bằng phương pháp phân tích không gián cách sử dụng phần mềm tính toán dược động học.

Các thông số dược động học thu được từ các biên dạng nồng độ-thời gian sau khi dùng trong tĩnh mạch: CLplasma: Tổng mức thanh thải huyết tương của hợp chất thử nghiệm (đơn vị L/kg/giờ); CLblood: Tổng mức thanh thải máu của hợp chất thử nghiệm: $\text{CLplasma} \times \text{Cp/Cb}$ (đơn vị L/kg/h) với Cp/Cb là tỷ số nồng độ trong huyết tương và trong máu, AUCnorm: Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian từ $t=0$ giờ đến vô cùng (ngoại suy) được phân chia bằng liều dùng (đơn vị $\text{kg} \cdot \text{giờ/L}$); $t_{1/2}$: thời gian bán thải cuối cùng (đơn vị là giờ).

8. Cộng hưởng plasmon bề mặt PTEFb

Các định nghĩa

Thuật ngữ “cộng hưởng plasmon bề mặt”, như được sử dụng ở đây, đề cập

đến hiện tượng quang học cho phép phân tích sự liên kết thuận nghịch của các phân tử sinh học trong thời gian thực trong nền chất cảm biến sinh học, ví dụ, sử dụng hệ Biacore® (GE Healthcare Biosciences, Uppsala, Sweden). Biacore® sử dụng các đặc tính quang học của cộng hưởng plasmon bề mặt (surface plasmon resonance - SPR) để dò các thay đổi của chỉ số khúc xạ của đệm, đệm này thay đổi khi các phân tử trong dung dịch tương tác với đích được cố định trên bề mặt. Ngắn gọn là, các protein là liên kết cộng hóa trị với nền dextran ở nồng độ xác định và phối tử cho protein được đưa vào nền dextran. Ánh sáng hồng ngoại gần, hướng trực tiếp từ trên mặt đối diện của bề mặt chip cảm biến được phản xạ và cũng gây ra sóng không cố định trên phim vàng, điều này lại gây ra sự giảm cường độ của ánh sáng phản xạ ở góc nhất định đã được biết là góc cộng hưởng. Nếu hệ số khúc xạ của bề mặt chip cảm biến bị thay đổi (ví dụ, bởi hợp chất liên kết với protein liên kết) thì sự dịch chuyển góc cộng hưởng sẽ xảy ra. Sự dịch chuyển góc cộng hưởng có thể đo được. Các thay đổi này được biểu thị liên quan đến thời gian dọc theo trục y của đồ thị đáp ứng theo thời gian, thể hiện sự liên kết và phân ly của phản ứng sinh học bất kì.

Thuật ngữ “ K_D ”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hằng số phân ly cân bằng của phức hợp hợp chất nhất định / protein đích.

Thuật ngữ “ k_{off} ”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ hằng số tỷ lệ nghịch, tức là hằng số tốc độ phân ly của phức hợp hợp chất nhất định / protein đích.

Thuật ngữ “thời gian lưu tại đích”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ trị số nghịch đảo của hằng số tốc độ phân ly ($1 / k_{off}$) của phức hợp hợp chất nhất định / protein đích.

Mô tả thêm về vấn đề này, xem:

Jönsson U et al al., 1993 Ann Biol Clin.;51(1):19-26.

Johnsson B et al, Anal Biochem. 1991;198(2):268-77.

Day Y et al, Protein Science, 2002;11, 1017-1025

Mykaza DG, Anal Biochem., 2004; 329, 316-323

Tummino and Copeland, Biochemistry, 2008;47(20):5481-5492.

Hoạt tính sinh học

Hoạt tính sinh học (ví dụ, làm các chất ức chế đối với PETFb) của các hợp

chất theo sáng chế có thể đo được bằng cách sử dụng thử nghiệm SPR đã được mô tả.

Mức hoạt tính được biểu hiện bởi hợp chất nhất định trong thử nghiệm SPR có thể được định nghĩa liên quan đến trị số K_D , và các hợp chất được ưu tiên của sáng chế là các hợp chất có trị số K_D nhỏ hơn 1 micromol, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1 micromol.

Hơn nữa, thời gian lưu trú của một hợp chất nhất định tại đích của nó có thể được định nghĩa liên quan đến thời gian lưu tại đích (TRT), và các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có trị số TRT trên 10 phút, tốt hơn là trên 1 giờ.

Khả năng của các hợp chất theo sáng chế liên kết với PTEFb của người có thể được xác định bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR). Các trị số K_D và các trị số k_{off} có thể được đo bằng cách sử dụng thiết bị Biacore® T200 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden).

Đối với các phép đo SPR, PTEFb tái tổ hợp của người (protein kinaza hoạt tính tái tổ hợp của người CDK9/cyclin T1 được mua từ ProQinase, Freiburg, Germany) được cố định hóa bằng cách sử dụng phương pháp kết hợp amin chuẩn (Johnsson B et al, Anal Biochem. 1991 Nov 1;198(2):268-77). Ngắn gọn là, các chip cảm biến sinh học dextran được carboxymetyl hóa (CM7, GE Healthcare) được hoạt hóa với N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydroclorua (EDC) và N-hydroxysuccinimide (NHS) theo hướng dẫn của nhà cung cấp. PTEFb của người được pha loãng trong 1x HBS-EP+ (GE Healthcare) thành 30µg/ml và bơm lên bề mặt chip được hoạt hóa. Sau đó, dung dịch tỷ lệ 1:1 của 1M etanolamin-HCl (GE Healthcare) và 1x HBS-EP được bơm vào để phong bế các nhóm không phản ứng, dẫn đến khoảng 4000 đơn vị đáp ứng (Response Units: RU) của protein cố định. Bề mặt tham chiếu được tạo ra bằng cách xử lý bằng NHS-EDC và etanolamin-HCl. Các hợp chất được hòa tan trong 100% dimethylsulfoxide (DMSO, Sigma-Aldrich, Germany) đến nồng độ 10mM và sau đó pha loãng trong dung dịch đệm chạy thử nghiệm (1x HBS-EP+ pH 7,4 [được tạo ra từ HBS-EP+ dung dịch đệm 10x (GE Healthcare): 0,1 M HEPES, 1,5M NaCl, 30mM EDTA và 0,5% thể tích/thể tích chất hoạt động bề mặt P20], 1% thể tích/thể tích DMSO). Để đo động lực, các mức pha loãng liên tiếp bốn lần của hợp chất (0,39 nM đến 100 nM) được bơm vào protein cố

định. Động lực liên kết được đo ở 25°C với tốc độ dòng là 50 μ l/phút trong dung dịch đệm chạy thử nghiệm. Các nồng độ hợp chất được bơm trong 60 giây sau đó là thời gian phân ly 1800 giây. Đồ thị đáp ứng theo thời gian thu được được tham chiếu kép so với bề mặt tham chiếu cũng như so với các lần bơm trống.

Đồ thị đáp ứng theo thời gian tham chiếu kép này là hợp với cơ chế phản ứng Langmuir 1:1 thuận nghịch đơn giản như được thực hiện trong phần mềm đánh giá Biacore® T200 2.0 (GE Healthcare). Trong các trường hợp sự phân ly hoàn toàn hợp chất không xảy ra ở cuối pha phân ly, thông số R_{max} (đáp ứng khi bão hòa) là phù hợp làm tham biến cục bộ. Trong tất cả các trường khác, R_{max} là phù hợp làm tham biến toàn bộ.

Ví dụ điều chế

Tổng hợp các hợp chất

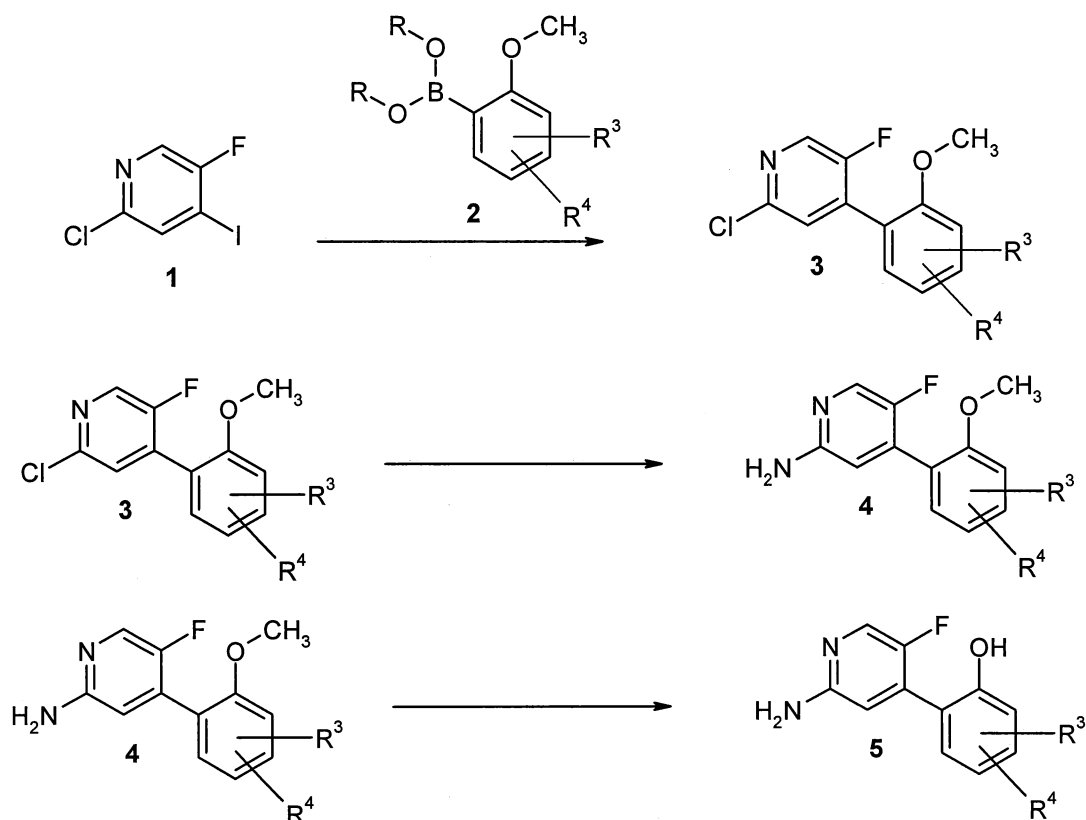
Tổng hợp các hợp chất vòng lớn có công thức (I) theo sáng chế tốt hơn là được thực hiện theo các trình tự tổng hợp chung như được thể hiện trên các sơ đồ 1a, 1b, 1c, 2, 3a, 3b, 3c, 4 và 5.

Ngoài các con đường mô tả dưới đây, các con đường khác cũng có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất đích, theo kiến thức chung thông thường của chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Do đó, thứ tự chuyển hóa được minh họa trong các sơ đồ sau không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế và các bước tổng hợp thích hợp từ các sơ đồ khác nhau có thể được kết hợp để tạo thành các trình tự tổng hợp bổ sung. Ngoài ra, sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và/hoặc R^5 có thể đạt được trước và/hoặc sau các chuyển hóa minh họa. Các cải biến này có thể như đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, khử hoặc oxy hóa nhóm chức, halogen hóa, thế nguyên tử hydro bằng kim loại, phản ứng liên hợp xúc tác bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Các phản ứng chuyển hóa này bao gồm các phản ứng đưa vào nhóm chức cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và phản ứng

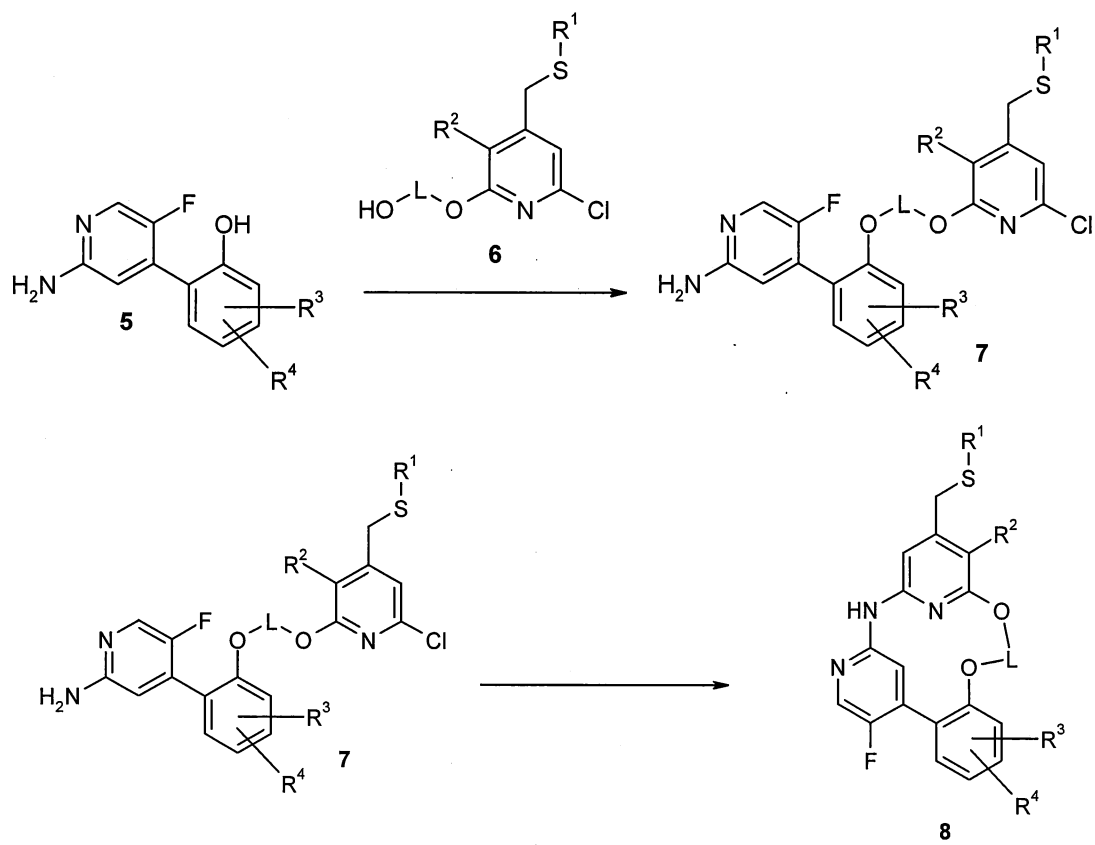
đưa vào và tách các nhóm này ra là đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene và P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, Wiley 2006). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau. Ngoài ra, cũng có thể tiến hành thực hiện hai hoặc nhiều bước liên tục mà không cần thực hiện việc xử lý giữa các bước này, ví dụ phản ứng “một bình”, vì lý do mà chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Hình dạng của gốc sulfoximin làm cho một số hợp chất có công thức chung (I) không đối xứng. Việc tách các sulfoximin triệt quang thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng có thể đạt được bằng các phương pháp đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, tốt hơn là bằng cách HPLC điều chế trên pha tĩnh không đối xứng.

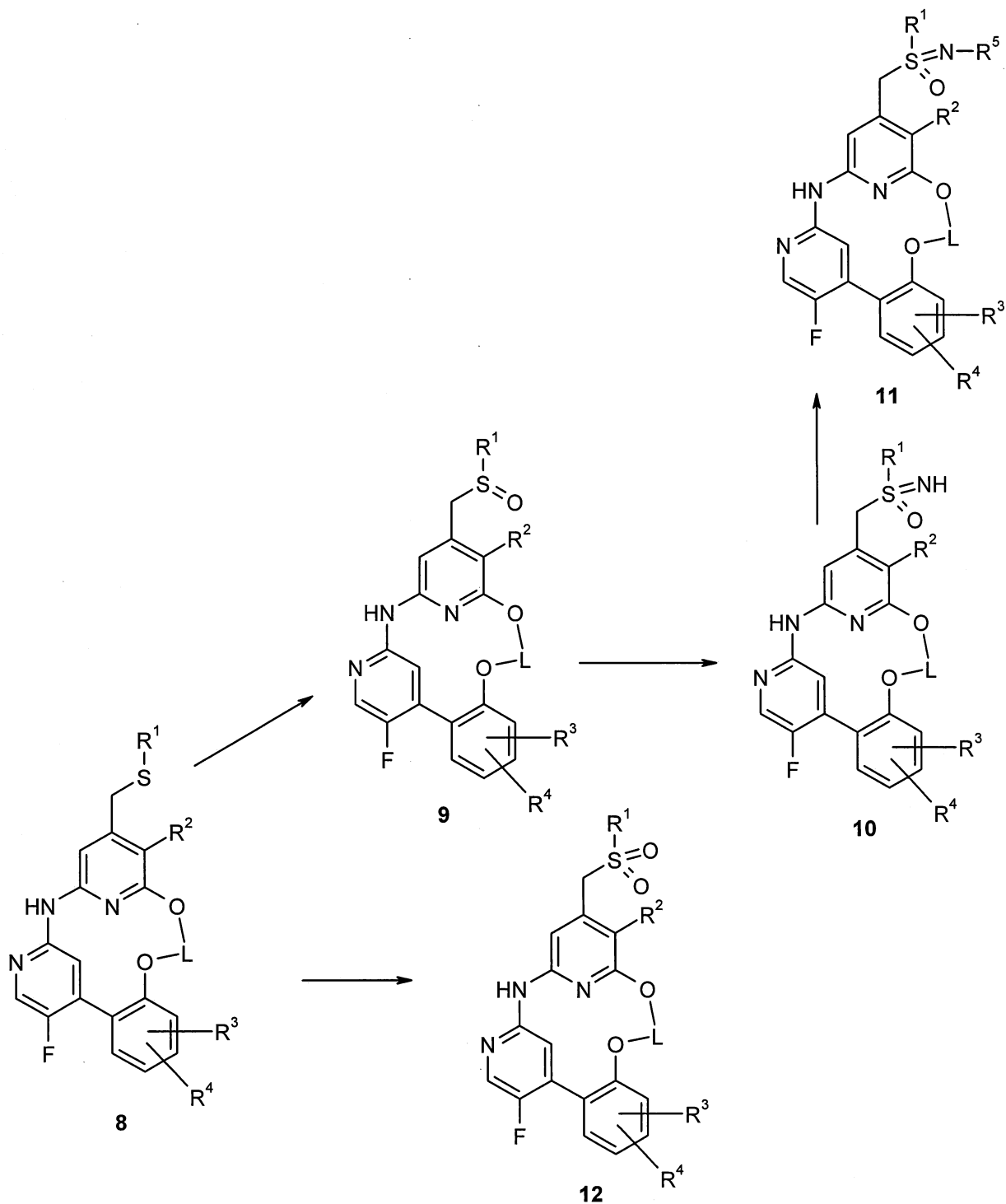
Tổng hợp các dẫn xuất pyridin có công thức (8), (9), (10), (11) và (12), tất cả các dẫn xuất này cấu thành các phân nhóm có công thức chung (I) theo sáng chế, tốt hơn là được thực hiện theo các trình tự tổng hợp chung như được thể hiện trên các sơ đồ 1a, 1b và 1c.



Sơ đồ 1a



Sơ đồ 1b



Sơ đồ 1c

Các sơ đồ 1a, 1b và 1c, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, phác họa việc điều chế các hợp chất vòng lớn dựa trên pyridin có công thức (8), (9), (10), (11) và (12), từ 2-clo-5-

flo-4-iodopyridin (1; CAS# 884494-49-9). Các vật liệu ban đầu (1) này được phản ứng với dẫn xuất axit boronic có công thức (2), trong đó R^3 và R^4 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), để tạo ra hợp chất có công thức (3). Dẫn xuất axit boronic (2) có thể là axit boronic ($R = -H$) hoặc este của axit boronic, ví dụ, este isopropyl của nó ($R = -CH(CH_3)_2$), tốt hơn là este thu được từ pinacol trong đó chất trung gian axit boronic tạo ra 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

Phản ứng liên hợp này được xúc tác bằng các chất xúc tác paladi, ví dụ, bằng các chất xúc tác Pd(0) như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) $[Pd_2(dba)_3]$, hoặc bằng các chất xúc tác Pd(II) như diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bằng $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong hỗn hợp dung môi như 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat, natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

(xem: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu viện dẫn được nêu trong đó).

Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (*tức là* khoảng $20^\circ C$) đến nhiệt độ sôi của dung môi tương ứng. Hơn nữa, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ sôi bằng cách sử dụng ống áp lực và lò vi sóng. Tốt hơn là phản ứng được hoàn thành sau thời gian phản ứng từ 1 đến 36 giờ.

Trong bước thứ hai, hợp chất có công thức (3) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (4). Phản ứng này có thể được thực hiện bằng phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi (tổng quan về phản ứng liên hợp ngang C-N, xem, ví dụ: a) L. Jiang, S.L. Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Ưu tiên ở đây là sử dụng lithi bis(trimetylsilyl)amit, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-

triisopropylbiphenyl trong THF. Tốt hơn là các phản ứng này được thực hiện trong khí quyển argon trong thời gian 3 đến 24 giờ ở 60°C trong bồn dầu.

Trong bước thứ ba, hợp chất có công thức (4) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (5), bằng cách tách ra metyl ete có trong các hợp chất có công thức (4).

Ưu tiên ở đây là sử dụng bo tribromua trong DCM. Tốt hơn là các phản ứng này được thực hiện trong thời gian 1 đến 24 giờ ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Trong bước thứ tư, hợp chất có công thức (5) được liên hợp với hợp chất có công thức (6), trong đó R^1 , R^2 và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), để tạo ra hợp chất có công thức (7). Phản ứng này có thể được thực hiện bằng phản ứng Mitsunobu (xem, ví dụ: a) K.C.K. Swamy et al, Chem. Rev. 2009, 109, 2551).

Ưu tiên ở đây là sử dụng diisopropyl azodicarboxylat và triphenylphosphin trong THF. Tốt hơn là các phản ứng này được thực hiện trong thời gian 1 đến 24 giờ ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Các hợp chất có công thức (6) có thể được điều chế như được phác họa trên sơ đồ 2, trên đây.

Trong bước thứ năm, hợp chất có công thức (7) được chuyển hóa thành hợp chất vòng lớn có công thức (8). Phản ứng vòng hóa này có thể được thực hiện bằng phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi (tổng quan về phản ứng liên hợp ngang C-N, xem, ví dụ: a) L. Jiang, S.L. Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Ưu tiên ở đây là sử dụng sản phẩm cộng clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete, 2-(dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl làm chất xúc tác và phối tử, cacbonat kiềm hoặc phosphat kiềm, tốt hơn là kali phosphat, làm bazơ, trong hỗn

hợp của C₁-C₃-alkylbenzen và dung môi dựa trên carboxamit, tốt hơn là hỗn hợp của toluen và NMP, làm dung môi. Tốt hơn là các phản ứng này được thực hiện trong khí quyển argon trong thời gian 2 đến 24 giờ ở 100°C đến 130°C trong lò vi sóng hoặc trong bồn dầu.

Phản ứng oxy hóa thioete có công thức (8) tạo ra sulfoxit tương ứng có công thức (9). Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện tương tự như các quy trình đã biết (xem, ví dụ: (a) M.H. Ali et al, Synthesis 1997, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; (c) I. Patel et al, Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; (d) N. Khier et al, Chem. Rev. 2003, 103, 3651).

Ưu tiên ở đây là sử dụng axit periodic và sắt(III)clorua.

Imin hóa sulfoxit có công thức (9) tạo ra sulfoximin không được thể tương ứng có công thức (10). Ưu tiên ở đây là sử dụng natri azit và axit sulfuric trong trichlometan hoặc DCM ở 45°C (xem, ví dụ: a) H. R. Bentley et al, J. Chem. Soc. 1952, 1572; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) Satzinger et al, Angew. Chem. 1971, 83, 83).

Sulfoximin không được bảo vệ-*N* có công thức (10) (R⁵ = H) có thể còn được chuyển hóa thành các dẫn xuất có nhóm chức-*N* có công thức (11). Có nhiều phương pháp điều chế các sulfoximin có nhóm chức-*N* bằng cách tạo nhóm chức nguyên tử nitơ của nhóm sulfoximin:

- Alkyl hóa: xem, ví dụ: a) U. Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm et al, Synthesis 2009, 10, 1601.
- Axyl hóa: xem, ví dụ: a) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm et al, Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Aryl hóa: xem, ví dụ: a) C. Bolm et al, Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm et al, Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm et al, J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lücking et al, WO2007/71455.
- Phản ứng với các isoxyanat: xem, ví dụ: a) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. 1966,

31, 3440; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking et al, US2007/0191393.

- Phản ứng với các sulfonylclorua: xem, ví dụ: a) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C.R. Johnson et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig et al, Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lücking et al, US2007/191393.

- Phản ứng với các cloformiat: xem, ví dụ: a) P.B. Kirby et al, DE2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO2005/37800.

- Phản ứng với bromoxyan: xem, ví dụ: a) D.T. Sauer et al, Inorganic Chemistry 1972, 11, 238; b) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 2951; c) U. Lücking et al, WO 2011/29537.

Các thioete có công thức (8) cũng có thể được oxy hóa thành các sulfon tương ứng có công thức (12). Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện tương tự như các quy trình đã biết (xem, ví dụ: Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).

Các hợp chất có công thức (6), trong đó R^1 , R^2 và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, có thể được điều chế theo sơ đồ 2, bắt đầu ví dụ, từ dẫn xuất axit 2,6-dicloisonicotinic có công thức (13), trong đó R^2 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), hợp chất này được khử thành pyridinmetanol tương ứng có công thức (14), bằng cách khử. Được ưu tiên ở đây là sử dụng sulfandiyl dimetan - boran (phức hợp 1:1) trong tetrahydrofuran.

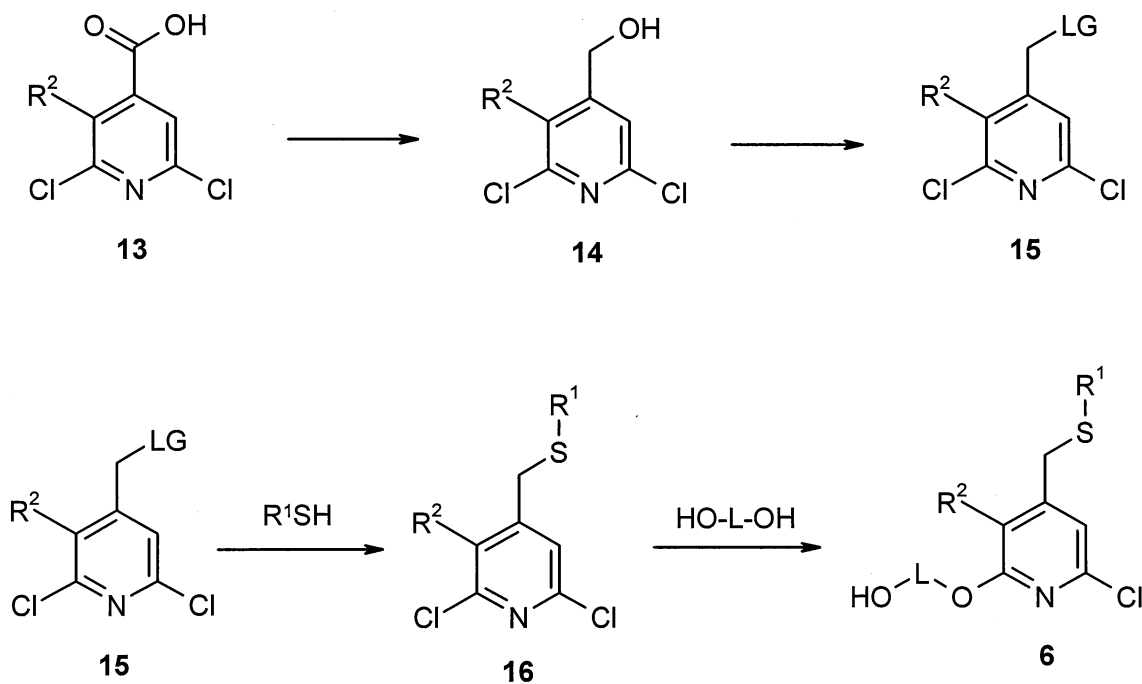
Các dẫn xuất của axit isonicotinic có công thức (13), và các este của chúng, đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, và thường có bán trên thị trường.

Trong bước thứ hai, pyridinmetanol có công thức (14) được phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (15), trong đó LG là nhóm rời chuyển như clo, bromo, iodo, C_1 - C_4 -alkyl-S(=O)₂O-, triflometansulfonyloxy-, benzensulfonyloxy-, hoặc

para-toluensulfonyloxy-. Các chuyển hóa này là được biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực này; được ưu tiên ở đây là sử dụng metansulfonyl clorua với sự có mặt của triethylamin làm bazơ, trong diclometan làm dung môi, để tạo ra hợp chất có công thức (15) trong đó LG là metansulfonyloxy-.

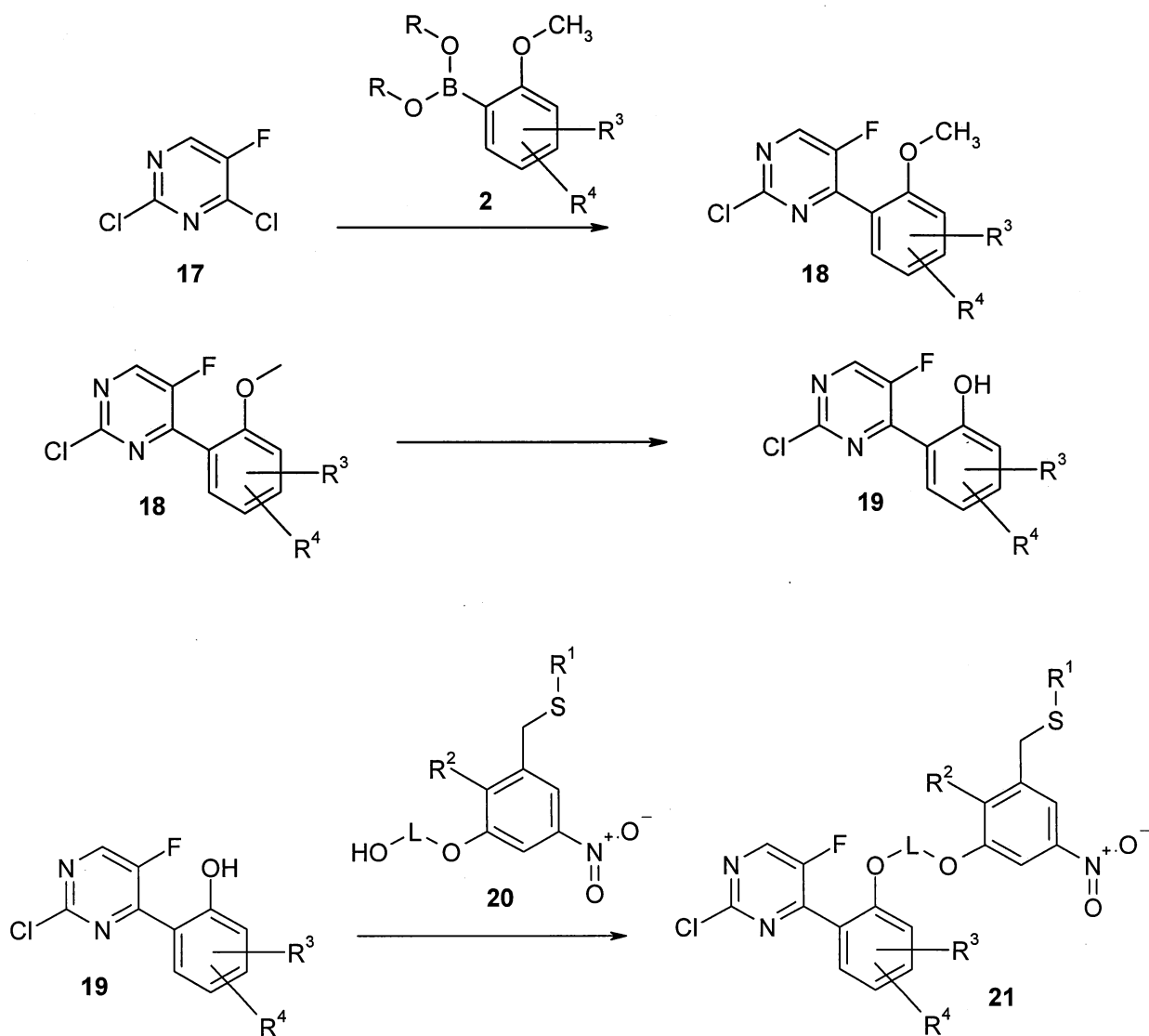
Trong bước thứ ba, hợp chất có công thức (15) được phản ứng với thiol có công thức R^1-SH , trong đó R^1 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), để tạo ra dẫn xuất thioete có công thức (16). Các thiol có công thức R^1SH đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có bán trên thị trường dưới nhiều loại đáng kể.

Trong bước thứ tư, dẫn xuất thioete có công thức (16) được phản ứng với anion được tạo ra *tại chỗ* từ diol có công thức $HO-L-OH$, trong đó L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), và kim loại kiềm, tốt hơn là natri, trong tetrahydrofuran làm dung môi, để tạo ra các hợp chất trung gian có công thức (6), các hợp chất này có thể được xử lý thêm như được phác họa trên các sơ đồ 1b và 1c.

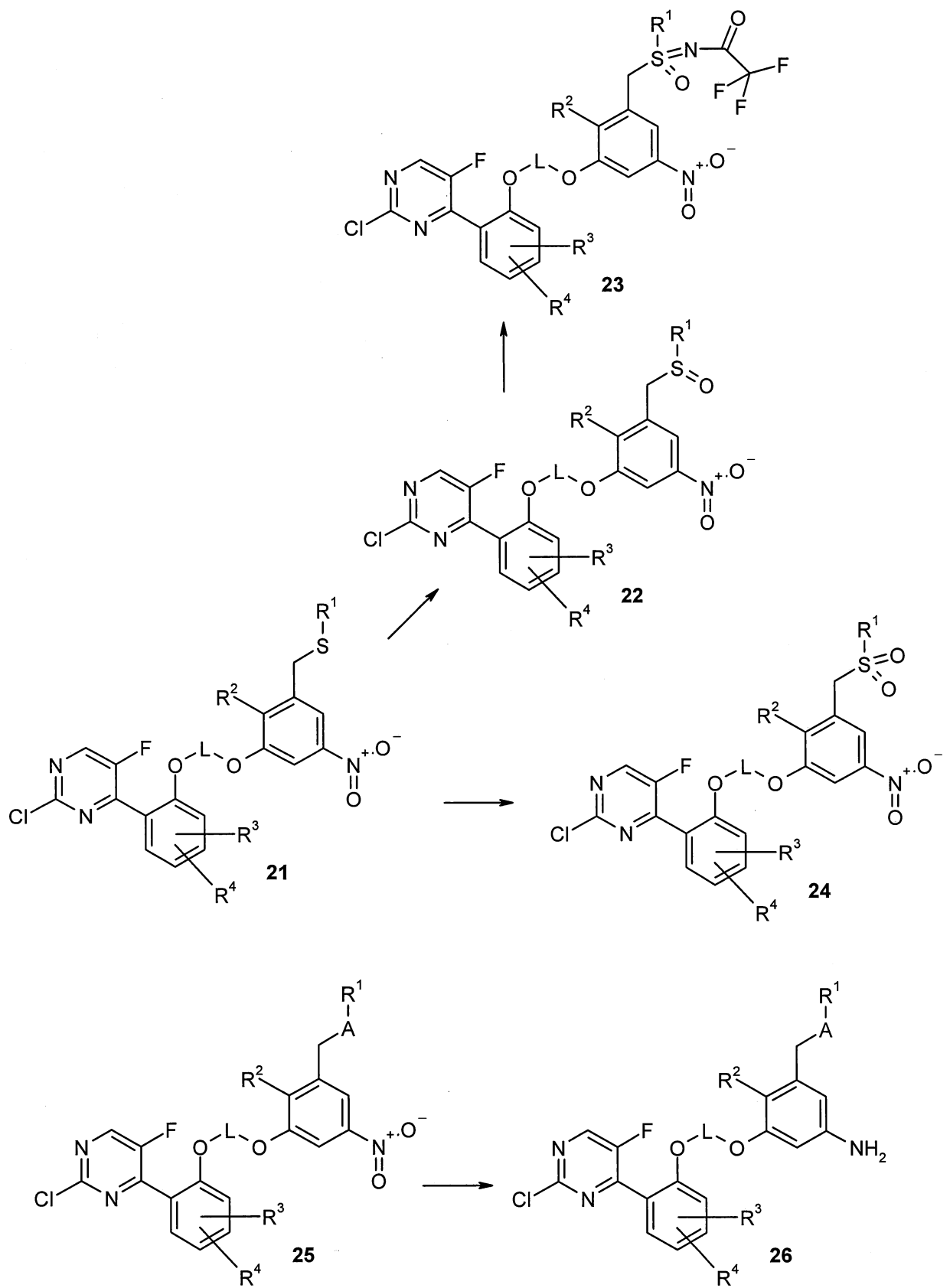


Sơ đồ 2

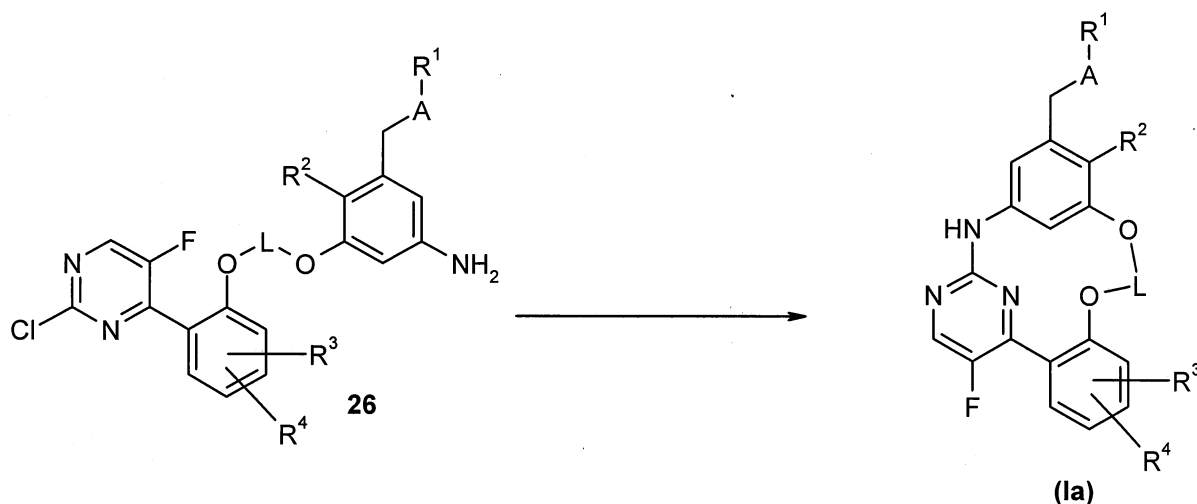
Tổng hợp các dẫn xuất pyrimidin có công thức (Ia), cấu thành phân nhóm khác có công thức chung (I) theo sáng chế, tốt hơn là được thực hiện theo các trình tự tổng hợp chung như được thể hiện trên các sơ đồ 3a, 3b và 3c.



Sơ đồ 3a



Sơ đồ 3b



Các sơ đồ 3a, 3b và 3c, trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, phác họa quy trình điều chế các hợp chất pyrimidin có công thức chung (I) từ 2,4-diclo-5-flopyrimidin (CAS# 2927-71-1, 17). Vật liệu ban đầu (17) này được phản ứng với dẫn xuất axit boronic có công thức (2) để tạo ra hợp chất có công thức (18). Dẫn xuất axit boronic (2) có thể là axit boronic ($R = -H$) hoặc este của axit boronic, ví dụ, este isopropyl của nó ($R = -CH(CH_3)_2$), tốt hơn là este thu được từ pinacol trong đó chất trung gian axit boronic tạo ra 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). Các axit boronic và các este của chúng là có bán trên thị trường và được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ; xem *ví dụ*, D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu viện dẫn được nêu trong đó).

Phản ứng liên hợp này được xúc tác bằng các chất xúc tác paladi, ví dụ, bằng các chất xúc tác Pd(0) như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) $[Pd_2(dba)_3]$, hoặc bằng các chất xúc tác Pd(II) như diclobis(triphenylphosphin)-paladi(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bằng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua $[Pd(dppf)Cl_2]$.

Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong hỗn hợp dung môi như 1,2-

dimetoxetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ như dung dịch kali cacbonat, dung dịch natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng ($= 20^{\circ}\text{C}$) đến nhiệt độ sôi của dung môi. Hơn nữa, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ sôi bằng cách sử dụng ống áp lực và lò vi sóng. (xem: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu viện dẫn được nêu trong đó).

Tốt hơn là phản ứng được hoàn thành sau thời gian phản ứng từ 1 đến 36 giờ.

Trong bước thứ hai, hợp chất có công thức (18) được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (19).

Ưu tiên ở đây là sử dụng bo tribromua trong DCM. Tốt hơn là các phản ứng này được thực hiện trong thời gian 1 đến 24 giờ ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Trong bước thứ ba, hợp chất có công thức (19) được liên hợp với hợp chất có công thức (20) để tạo ra hợp chất có công thức (21). Phản ứng này có thể được thực hiện bằng phản ứng Mitsunobu (xem, ví dụ: a) K.C.K. Swamy et al, Chem. Rev. 2009, 109, 2551).

Các hợp chất có công thức (20) có thể được điều chế như được phác họa trên sơ đồ 5, trên đây.

Phản ứng oxy hóa thioete có công thức (21) tạo ra sulfoxit tương ứng có công thức (22). Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện tương tự như các quy trình đã biết (xem, ví dụ: (a) M.H. Ali et al, Synthesis 1997, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; (c) I. Patel et al, Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; (d) N. Khair et al, Chem. Rev. 2003, 103, 3651).

Ưu tiên ở đây là sử dụng axit periodic và sắt(III)clorua.

Phản ứng imin hóa được xúc tác bằng Rôđi của các sulfoxit có công thức (22) tạo ra N- trifloaxetamit sulfoximin tương ứng có công thức (23) (xem, ví dụ: Bolm et al, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

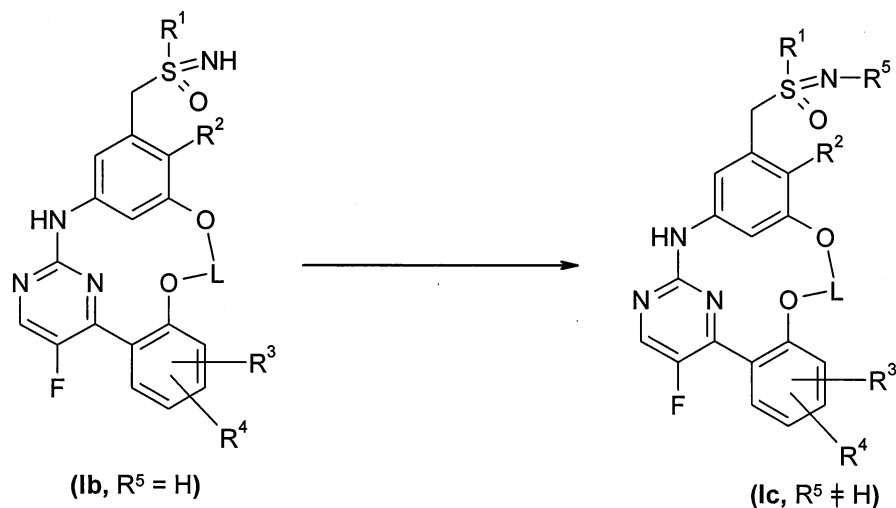
Các thioete có công thức (21) cũng có thể được oxy hóa thành các sulfon tương ứng có công thức (24). Phản ứng oxy hóa có thể được thực hiện tương tự như các quy trình đã biết (xem, ví dụ: Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).

Các hợp chất có công thức (25), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L và A là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế (khiến cho các công thức (21), (22), (23) và (24) là các phân nhóm của công thức (25)), có thể được khử để tạo ra các anilin có công thức (26). Phản ứng khử có thể được thực hiện tương tự như các quy trình đã biết (xem, ví dụ: (a) Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519; (b) R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989, 411-415). Ưu tiên ở đây là sử dụng titan(III)clorua trong hỗn hợp dung dịch axit clohydric và tetrahydrofuran.

Các hợp chất có công thức (26), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L và A là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, có thể được chuyển hóa thành hợp chất vòng lớn có công thức (I). Phản ứng vòng hóa này có thể được thực hiện bằng phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi (tổng quan về phản ứng liên hợp ngang C-N, xem, ví dụ: a) L. Jiang, S.L. Buchwald in 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Ưu tiên ở đây là sử dụng sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete, 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl làm chất xúc tác và phối tử, cacbonat kiềm hoặc phosphat kiềm, tốt hơn là kali phosphat, làm bazơ, trong hỗn hợp của C₁-C₃-alkylbenzen và dung môi dựa trên carboxamit, tốt hơn là hỗn hợp của toluen và NMP, làm dung môi. Tốt hơn là các phản ứng này được thực hiện trong

khí quyển argon trong thời gian 2 đến 24 giờ ở 100°C đến 130°C trong lò vi sóng hoặc trong bồn dầu.



Sơ đồ 4

Sơ đồ 4, trong đó R¹, R², R³, R⁴ và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, phác họa quy trình điều chế các hợp chất sulfoximin được thế-N có công thức chung (I) từ các hợp chất sulfoximin không được thế-N.

Các sulfoximin không được bảo vệ-N có công thức (Ib) (R⁵ = H) có thể được phản ứng để tạo ra các dẫn xuất có nhóm chức-N có công thức (Ic). Cả công thức (Ib) và (Ic) đều cấu thành các phân nhóm có công thức chung (I). Có nhiều phương pháp điều chế các sulfoximin có nhóm chức-N bằng cách tạo nhóm chức nguyên tử nitơ của nhóm sulfoximin:

- Alkyl hóa: xem, ví dụ: a) U. Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm et al, Synthesis 2009, 10, 1601.
- Axyl hóa: xem, ví dụ: a) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm et al, Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Aryl hóa: xem, ví dụ: a) C. Bolm et al, Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm et al, Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm et al, J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lücking et al, WO2007/71455.
- Phản ứng với các isoxyanat: xem, ví dụ: a) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. 1966,

31, 3440; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking et al, US2007/0191393.

- Phản ứng với các sulfonylclorua: xem, ví dụ: a) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C.R. Johnson et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig et al, Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lücking et al, US2007/191393.

- Phản ứng với các cloformiat: xem, ví dụ: a) P.B. Kirby et al, DE2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO2005/37800.

- Phản ứng với bromoxyan: xem, ví dụ: a) D.T. Sauer et al, Inorganic Chemistry 1972, 11, 238; b) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 2951; c) U. Lücking et al, WO 2011/29537.

Các hợp chất có công thức (20), trong đó R^1 , R^2 và L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, có thể được điều chế theo sơ đồ 5, bắt đầu ví dụ, từ dẫn xuất rượu benzylic có công thức (27), trong đó R^2 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), được phản ứng để tạo ra hợp chất có công thức (28), trong đó LG là nhóm rời chuyển như clo, bromo, iodo, C_1 - C_4 -alkyl-S(=O)₂O-, triflometansulfonyloxy-, benzensulfonyloxy-, hoặc *para*-toluensulfonyloxy-. Các chuyển hóa này đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ; ưu tiên ở đây là sử dụng thionyl clorua trong *N,N*-dimetylformamit (DMF) làm dung môi, để tạo ra hợp chất có công thức (28) trong đó LG là clo.

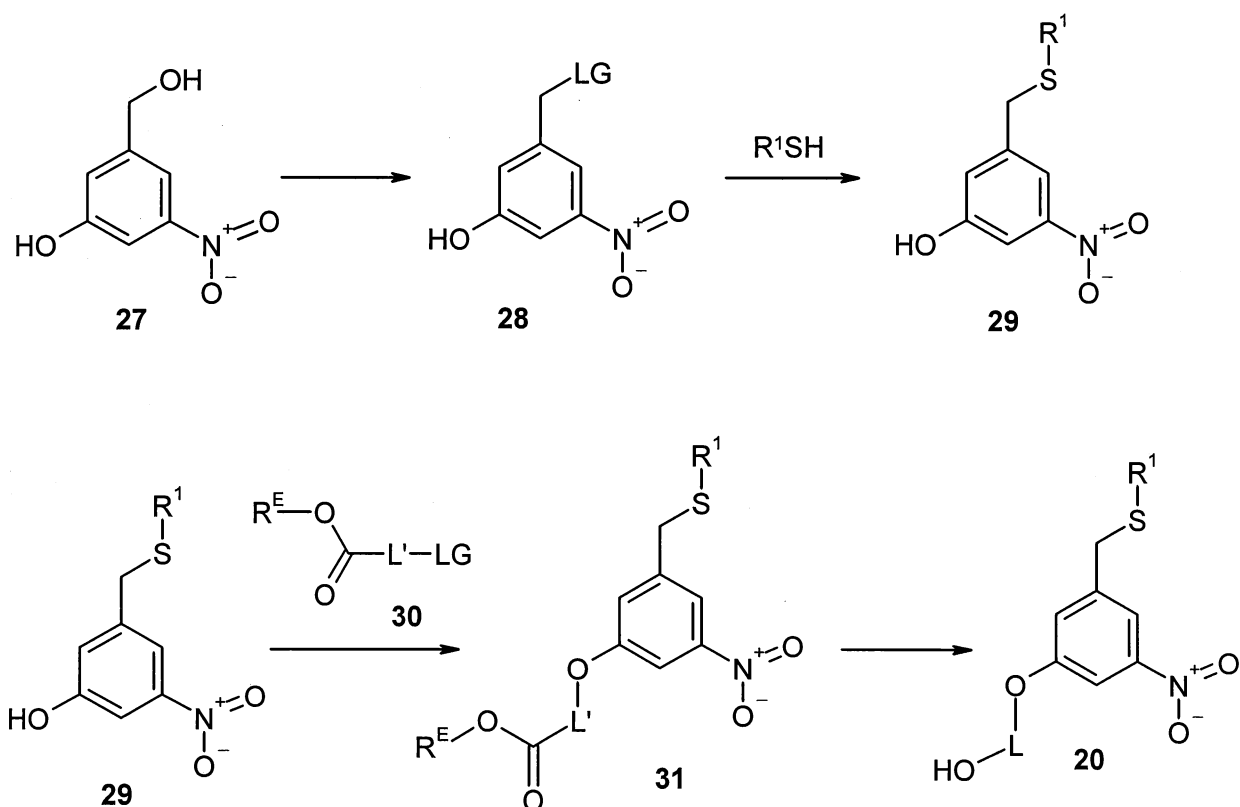
Dẫn xuất rượu benzylic có công thức (27), hoặc các axit carboxylic tương ứng và các este của chúng, đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, và có bán trên thị trường trong các trường hợp nhất định.

Trong bước thứ hai, hợp chất có công thức (28) được phản ứng với thiol có công thức R^1 -SH, trong đó R^1 là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I), để tạo ra dẫn xuất thioete có công thức (29). Các thiol có công thức R^1 SH đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và có bán trên thị trường dưới nhiều loại đáng kể.

Trong bước thứ ba, dẫn xuất thioete có công thức (29) được phản ứng với este carboxylic có công thức (30), trong đó L' là nhóm C₁-C₅-alkylen có đặc điểm là ít hơn một nguyên tử cacbon so với nhóm L tương ứng trong công thức (31), R^E là nhóm C₁-C₄-alkyl, và trong đó LG là nhóm rời chuyển như clo, bromo, iodo, C₁-C₄-alkyl-S(=O)₂O-, triflometansulfonyloxy-, benzensulfonyloxy-, hoặc *para*-toluensulfonyloxy-, với sự có mặt của bazơ, như cacbonat kiềm, tốt hơn là kali cacbonat, trong dung môi là *N,N*-dimetylformamit (DMF), để tạo ra hợp chất có công thức (31).

Trong bước thứ tư, este có công thức (31) có thể được khử bằng cách sử dụng chất khử như lithi nhôm hydrua hoặc di-*iso*-butyl nhômhydrua (DIBAL), trong ete, tốt hơn là tetrahydrofuran, làm dung môi, để tạo ra hợp chất có công thức (20), hợp chất này có thể được xử lý tiếp như được thể hiện trên các sơ đồ 3a, 3b và 3c.

Cách khác, dẫn xuất thioete có công thức (29) có thể được trực tiếp chuyển hóa thành hợp chất có công thức (20), nếu được phản ứng với hợp chất có công thức HO-L-LG, trong đó L là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, và trong đó LG là nhóm rời chuyển như clo, bromo, iodo, C₁-C₄-alkyl-S(=O)₂O-, triflometansulfonyloxy-, benzensulfonyloxy-, hoặc *para*-toluensulfonyloxy-, thay vì hợp chất có công thức (30), với sự có mặt của bazơ, như alkali cacbonat, tốt hơn là kali cacbonat, trong dung môi là *N,N*-dimetylformamit (DMF).



Sơ đồ 5

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt được sử dụng trong phần mô tả về hóa học và trong các ví dụ dưới đây là:

br. (rộng, tín hiệu 1H NMR); $CDCl_3$ (clorofom được đơteri hóa); cHex (xyclohexan); DCE (dicloetan); d (đôi, tín hiệu 1H NMR); DCM (diclometan); DIPEA (di-*iso*-propyletylamin); DMAP (4-*N,N*-dimetylaminopyridin), DME (1,2-dimetoxyetan), DMF (*N,N*-dimetylformamit); DMSO (dimetyl sulfoxit); ES (phun điện tử); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); h (giờ); 1H NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton) ; HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography)), iPrOH (*iso*-propanol); m (đa, tín hiệu 1H NMR); mCPBA (axit *meta*-cloperoxybenzoic), MeCN (axetonitril), MeOH (metanol); min (phút); MS (phổ khối); MTBE (metyl *tert*-butyl ete) NMP (*N*-metylpyrolidin-2-on); NMR (cộng hưởng từ hạt nhân); $Pd(dppf)Cl_2$ (phức chất [1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]diclo paladi(II) với diclometan); q (tứ, tín hiệu ^1H NMR); quin (năm, tín hiệu ^1H NMR); rac (raxemic); RT (nhiệt độ trong phòng); s (đơn, tín hiệu ^1H NMR); sat. aq. (nước bão hòa); SiO_2 (silicagel); t (ba, tín hiệu ^1H NMR); TFA (axit trifloaxetic); TFAA (trifloaxetic anhydrit), THF (tetrahydrofuran); UV (tử ngoại).

Danh pháp hóa học:

Danh pháp IUPAC của các hợp chất ví dụ được tạo ra bằng cách sử dụng chương trình 'ACD/Name batch version 12,01' của ACD LABS.

Tính hợp thức đối với muối:

Trong bản mô tả này, cụ thể là trong phần thử nghiệm, để tổng hợp các hợp chất trung gian và các hợp chất ví dụ theo sáng chế, nếu hợp chất được nêu ở dạng muối với bazơ hoặc axit tương ứng thì thành phần hợp thức chính xác của dạng muối này, khi thu được bằng quá trình điều chế và/hoặc tinh chế tương ứng, trong hầu hết các trường hợp đều là chưa biết.

Trừ khi có quy định khác, các hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc " $x \text{ HCl}$ ", " $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ", " $x \text{ Na}^+$ ", cần được hiểu không phải là chỉ rõ lượng pháp, mà chỉ là dạng muối.

Cách hiểu này được áp dụng tương tự cho các trường hợp, trong đó việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc hợp chất ví dụ hoặc muối của chúng đã thu được, bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả, ở dạng solvat, như hydrat với thành phần hợp thức chưa biết (nếu được xác định).

Các phương pháp HPLC

Phương pháp 1 (HPLC điều chế):

Thiết bị: Các bơm nhĩ phân Abimed/Gilson 305 / 306 0-100ml/phút + môđun áp kế 806;

Bộ dò UV Knauer K-2501; bộ góp phân đoạn ISCO Foxy 200; phần mềm SCPA PrepCon 5

Cột: Chromatorex C18 10 μ m 125x30mm

Pha động A: nước + 0,05% TFA, pha động B: axetonitril + 0,05% TFA

Gradien: 10% B $\rightarrow$ 50% B; 50% B đẳng dòng; 50% B $\rightarrow$ 80% B

Tốc độ dòng: 50 ml/ phút

Nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng

Dò UV: 210nm

Phương pháp 2 (HPLC điều chế)

Thiết bị: Các bơm nhĩ phân Abimed/Gilson 305 / 306 0-100ml/phút + môđun áp kế 806;

Bộ dò UV Knauer K-2501; bộ góp phân đoạn ISCO Foxy 200; phần mềm SCPA PrepCon 5

Cột: Kromasil-100A C18 5 μ 125x20mm

Pha động A: nước + 0,05% TFA, pha động B: axetonitril + 0,05% TFA

Gradien: 15% B $\rightarrow$ 50% B; 50% B đẳng dòng; 50% B $\rightarrow$ 80% B

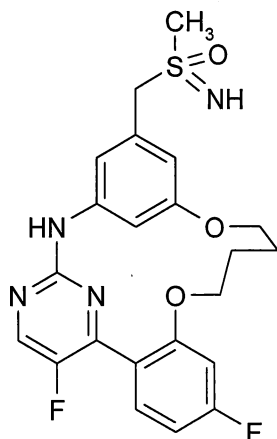
Tốc độ dòng: 25 ml/ phút

Nhiệt độ cột: nhiệt độ trong phòng

Dò UV: 210nm

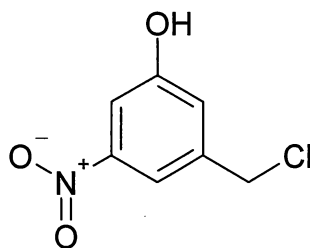
Ví dụ 1:

(rac)- 16,20-Diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin



Điều chế chất trung gian 1.1:

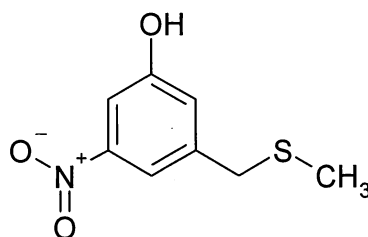
3-(Clometyl)-5-nitrophenol



Bổ sung từng giọt thionyl clorua (84,0 g; 712 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3-(hydroxymetyl)-5-nitrophenol (60,0 g; 355 mmol; CAS-No. 180628-74-4 được mua từ *Struchem*) trong DMF (1200 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 10°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa hai lần bằng nước và cô để thu được sản phẩm thô (60,0 g, 320 mmol), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian 1.2:

3-[(Methylsulfanyl)methyl]-5-nitrophenol



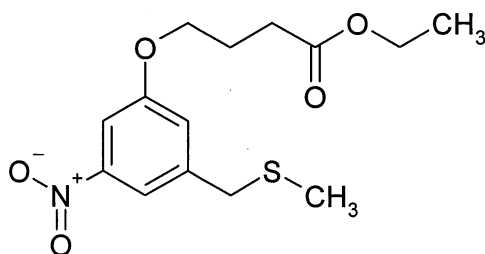
Bổ sung dung dịch nước natri thiometoxit (21%, 180 mL) vào dung dịch chứa 3-(clometyl)-5-nitrophenol thô (60,0 g; 320 mmol) trong axeton (600 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi bổ sung thêm dung dịch nước natri thiometoxit (21%, 180 mL) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cuối cùng, bổ sung thêm dung dịch nước natri thiometoxit (21%, 90 mL) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Mẻ này được pha loãng bằng ethyl axetat và dung dịch nước natri clorua và chiết ba lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (pentan / ethyl axetat 4:1) để thu được sản phẩm

mong muốn (60,0 g, 302 mmol).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,71 (1H), 7,57(1H), 7,15 (1H), 3,66 (2H), 1,99 (3H).

Điều chế chất trung gian 1.3:

Etyl 4-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butanoat

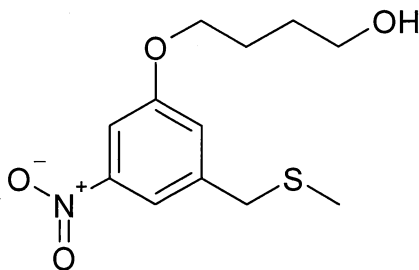


Bổ sung từng giọt etyl 4-bromobutanoat (15,8 g; 81 mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa 3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenol (15,0 g; 75 mmol) và kali cacbonat (12,5 g; 90 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa hai lần bằng nước và cô để thu được sản phẩm thô (17,6 g), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300K) δ = 7,74 (1H), 7,53 (1H), 7,30 (1H), 4,03 (3H), 3,75 (2H), 3,50 (1H), 2,42 (3H), 1,99 (1H), 1,92 (3H), 1,14 (3H).

Điều chế chất trung gian 1.4:

4-{3-[(Metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butan-1-ol



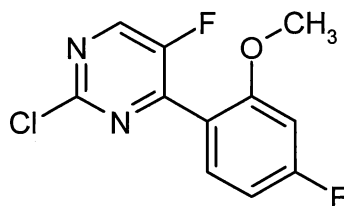
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa DIBAL trong hexan (1N; 176 mL) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 4-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butanoat thô (17,6 g) trong THF khan (400 mL) ở -25°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 150 phút. Bổ sung từng giọt nước (200 mL) vào hỗn hợp này, axit

hóa hỗn hợp này bằng dung dịch nước hydro clorua (1N) đến độ pH bằng 4 đến 5 và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (pentan / etyl axetat = 4:1 đến 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn (14,0 g, 51,7 mmol)

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ = 7,71 (1H), 7,50 (1H), 7,28 (1H), 4,43 (1H), 4,03 (2H), 3,73 (2H), 3,43 (2H), 1,92 (3H), 1,74 (2H), 1,54 (2H).

Điều chế chất trung gian 1.5:

2-Clo-5-flo-4-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyrimidin

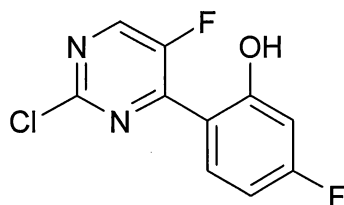


Mẻ gồm 2,4-diclo-5-flopyrimidin (200 mg; 1,20 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.), axit (4-flo-2-metoxyphenyl)boronic (224 mg; 1,31 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (138 mg; 0,12 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (3,6 ml) và dung dịch kali cacbonat 2M (1,8 ml) được loại khí sử dụng argon. Mẻ này được khuấy trong khí quyển argon trong 16 giờ ở 90°C. Sau khi làm nguội mẻ này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan / etyl axetat 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn (106 mg; 0,41 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,47 (1H), 7,51 (1H), 6,82 (1H), 6,73 (1H), 3,85 (3H).

Điều chế chất trung gian 1.6:

2-(2-Clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenol

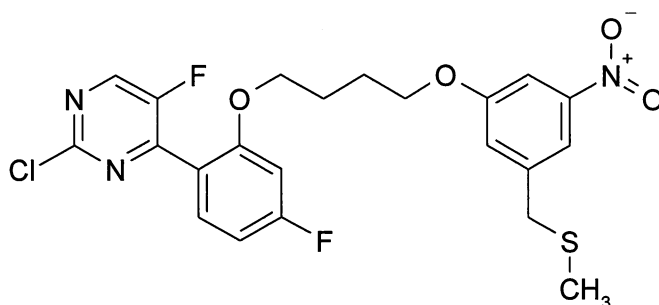


Bổ sung từng giọt dung dịch bo tribromua trong DCM (1M; 43,3 mL; 47,1 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) vào dung dịch được khuấy chứa 2-clo-5-flo-4-(4-flo-2-metoxypheyl)pyrimidin (2,00 g; 7,79 mmol) trong DCM (189 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng một cách cẩn thận với dung dịch nước natri bicacbonat trong điều kiện khuấy ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung natri clorua rắn vào và lọc hỗn hợp bằng cách sử dụng máy lọc Whatman. Lọc hữu cơ được cô để thu được sản phẩm thô (1,85 g), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ = 10,80 (1H), 8,90 (1H), 7,50 (1H), 6,83 (1H), 6,78 (1H).

Điều chế chất trung gian 1.7:

2-Clo-5-flo-4-[4-flo-2-(4-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butoxy)-phenyl]pyrimidin



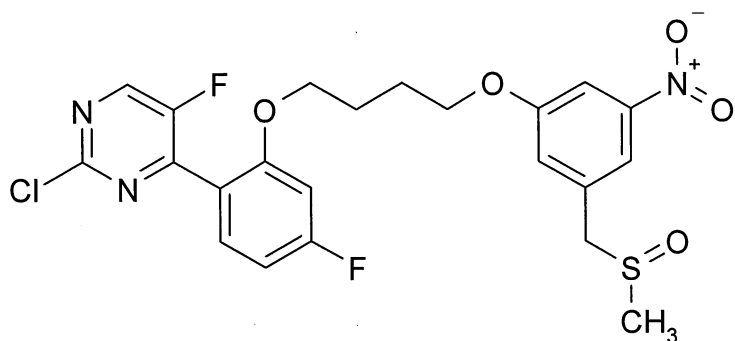
Bổ sung từng giọt dung dịch diisopropyl azodicarboxylat (0,41 mL; 2,06 mmol) trong THF (1,6 mL) vào hỗn hợp chứa 4-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butan-1-ol (511 mg; 1,88 mmol), 2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenol (500 mg; 2,06 mmol) và triphenylphosphin (541 mg; 2,06 mmol) trong THF (8,1 mL) và mẻ này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan

đến hexan / etyl axetat 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (579 mg; 1,11 mmol).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ = 8,87 (1H), 7,77 (1H), 7,54 (2H), 7,31 (1H), 7,16 (1H), 6,97 (1H), 4,14 (2H), 4,08 (2H), 3,78 (2H), 1,95 (3H), 1,79 (4H).

Điều chế chất trung gian 1.8:

(rac)-2-Clo-5-flo-4-[4-flo-2-(4-{3-[(metylsulfinyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butoxy)phenyl]pyrimidin

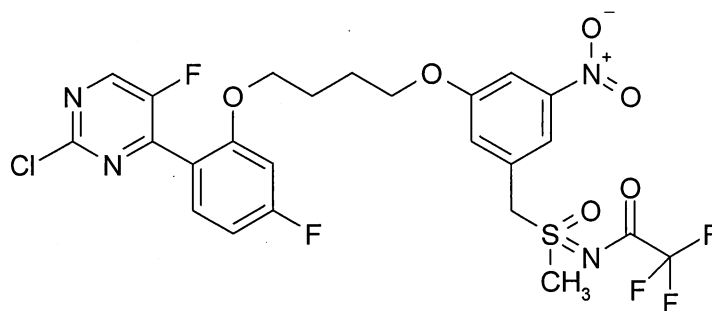


Bổ sung sắt(III)clorua (5 mg; 0,03 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-clo-5-flo-4-[4-flo-2-(4-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butoxy)phenyl]pyrimidin (545 mg; 1,10 mmol) trong axetonitril (27 mL) và khuấy mẻ này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Làm lạnh mẻ này đến 0°C và bổ sung axit periodic (268 mg; 1,18 mmol) vào trong điều kiện khuấy. Sau 10 phút, bồn nước đá được lấy ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi nó được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa natri thiosulfat pentahydrat (1527 mg; 6,15 mmol) trong nước đá (32 mL). Mẻ này được bão hòa bằng natri clorua rắn và chiết hai lần bằng THF và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô để thu được sản phẩm thô (636 mg) sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,50 (1H), 7,77 (1H), 7,72 (1H), 7,54 (1H), 7,20 (1H), 6,84 (1H), 6,76 (1H), 4,08 (5H), 3,92 (1H), 2,57 (3H), 1,96 (4H).

Điều chế chất trung gian 1.9:

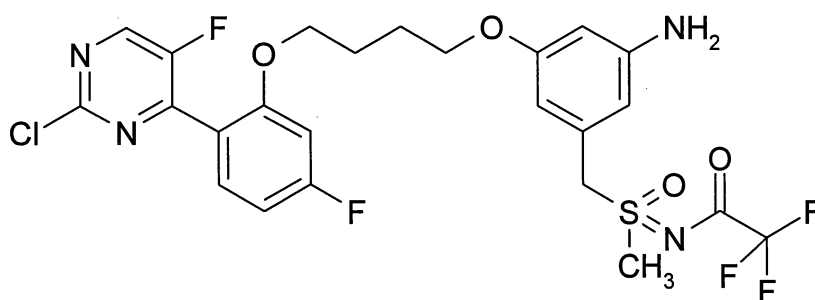
(rac)-N-[(3-{4-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]butoxy}-5-nitrobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung iodobenzen diaxetat (311 mg; 0,97 mmol) vào huyền phù chứa (rac)-2-clo-5-flo-4-[4-flo-2-(4-{3-[(metylsulfinyl)metyl]-5-nitrophenoxy}butoxy)phenyl]pyrimidin thô (330 mg; 0,65 mmol), trifloaxetamit (146 mg; 1,29 mmol), magie oxit (104 mg; 2,58 mmol) và dime rodi(II)-axetat (7 mg; 0,02 mmol) trong DCM (4,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ này trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (340 mg) sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian 1.10:

(rac)-N-[(3-amino-5-{4-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]butoxy}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung dung dịch titan(III)clorua (khoảng 15% trong khoảng 10% axit clohydric, 7,1 mL; Merck Schuchardt OHG) vào dung dịch được khuấy chứa (rac)-N-[(3-{4-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]butoxy}-5-nitrobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (640 mg; 1,03 mmol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ này trong 3 giờ. Bằng cách bổ sung natri cacbonat rắn, độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến khoảng bằng 6. Bổ sung dung dịch nước natri clorua bão hòa vào và chiết hỗn hợp ba lần bằng etyl axetat/THF 1:1. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc

Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan/etyl axetat 80%) để thu được sản phẩm mong muốn (176 mg; 0,30 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,47 (1H), 7,54 (1H), 6,84 (1H), 6,74 (1H), 6,30 (2H), 6,24 (1H), 4,67 (1H), 4,58 (1H), 4,11 (2H), 3,93 (2H), 3,83 (2H), 3,17 (3H), 1,90 (4H).

Điều chế thành phẩm:

Khuấy hỗn hợp chứa (rac)-N-[(3-amino-5-{4-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]butoxy}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (143 mg; 0,24 mmol), sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete (20 mg; 0,02 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (11 mg; 0,02 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và kali phosphat (256 mg; 1,21 mmol) trong toluen (18,0 ml) và NMP (2,2 mL) trong khí quyển argon ở 110°C trong bình kín trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ này bằng THF và etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lốp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (25 mg; 0,05 mmol).

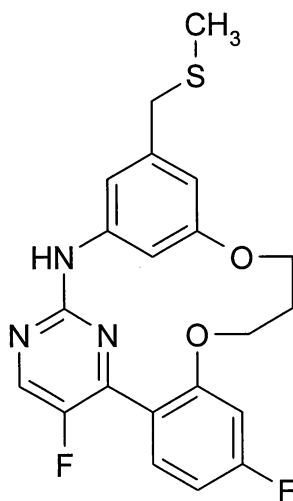
<i>Hệ thống:</i>	Hệ thống tinh chế tự động Waters: Bơm 254, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100
<i>Cột:</i>	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm
<i>Dung môi:</i>	A = H_2O + 0,2% NH_3 (32%)
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0,5 phút đầu vào (18% B, 25 đến 50 mL/phút); 0,5 – 5,5 phút 37-39% B
<i>Lưu lượng:</i>	70 mL/phút
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng
<i>Dung dịch:</i>	216 mg / 2,2 mL DMSO

<i>Bom:</i>	6 x 0,37 mL		
<i>Dò:</i>	Khoảng quét DAD 210–400 nm		
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z		
	<i>Thời gian lưu tính bằng phút</i>	<i>Độ tinh khiết tính theo %</i>	<i>Lượng tính theo mg</i>
	4,5 – 4,8	99	25

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ = 9,73 (1H), 8,63 (1H), 7,97 (1H), 7,38 (1H), 7,13 (1H), 6,86 (1H), 6,68 (1H), 6,50 (1H), 4,26 (2H), 4,22 (2H), 4,13 (2H), 3,51 (1H), 2,80 (3H), 2,11 (4H).

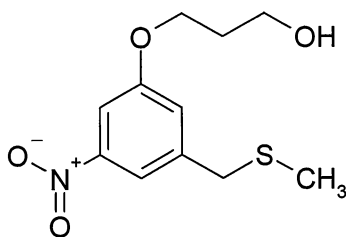
Ví dụ 2:

15,19-Diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



Điều chế chất trung gian 2.1:

3-{3-[(Metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propan-1-ol



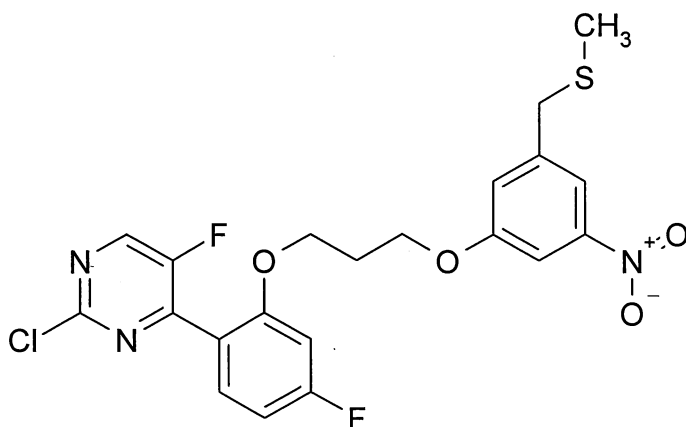
Chất trung gian 2.1 được điều chế từ 3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenol

(xem, Chất trung gian 1.2) trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong phương thức điều chế đối với Chất trung gian 1.3, sử dụng 3-bromopropan-1-ol thay cho etyl 4-bromobutanoat.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,72 (1H), 7,54 (1H), 7,13 (1H), 4,08 (2H), 3,85 (2H), 3,78 (2H), 2,03 (2H), 1,98 (3H).

Điều chế chất trung gian 2.2:

2-Clo-5-flo-4-[4-flo-2-(3-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propoxy)-phenyl]pyrimidin



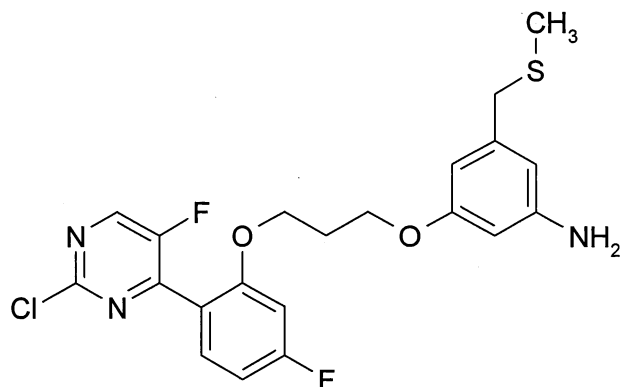
Bổ sung từng giọt dung dịch diisopropyl azodicarboxylat (0,41 mL; 2,06 mmol) trong THF (1,6 mL) vào hỗn hợp chứa 3-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propan-1-ol (484 mg; 1,88 mmol), 2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenol (500 mg; 2,06 mmol; xem Chất trung gian 1.6) và triphenylphosphin (541 mg; 2,06 mmol) trong THF (8,1 mL) và mẻ này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút. Hỗn hợp được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan / etyl axetat 30%) để thu được sản phẩm mong muốn (570 mg; 1,18 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,50 (1H), 7,81 (1H), 7,63 (1H), 7,54 (1H), 7,21 (1H), 6,85 (1H), 6,80 (1H), 4,26 (2H), 4,17 (2H), 3,72 (2H), 2,29 (2H), 2,04 (3H).

Điều chế chất trung gian 2.3:

3-{3-[2-(2-Clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]propoxy}-5-[(metylsulfanyl)-

metyl]anilin



Bổ sung dung dịch titan(III)clorua (khoảng 15% trong khoảng 10% axit clohydric, 8,2 mL; Merck Schuchardt OHG) vào dung dịch được khuấy chứa 2-chloro-5-flo-4-[4-flo-2-(3-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propoxy)phenyl]pyrimidin (570 mg; 1,18 mmol) trong THF (17 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ này trong 3 giờ. Bổ sung thêm dung dịch titan(III)clorua (2,0 mL) và khuấy mẻ này thêm một giờ nữa. Bằng cách bổ sung natri cacbonat rắn, độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến khoảng bằng 6. Bổ sung dung dịch nước natri clorua bão hòa vào và chiết hỗn hợp ba lần bằng etyl axetat/THF 1:1. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô để thu được sản phẩm thô (552 mg), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,46 (1H), 7,54 (1H), 6,81 (2H), 6,28 (2H), 6,10 (1H), 4,23 (2H), 4,02 (2H), 3,56 (2H), 2,20 (2H), 2,03 (3H).

Điều chế thành phẩm:

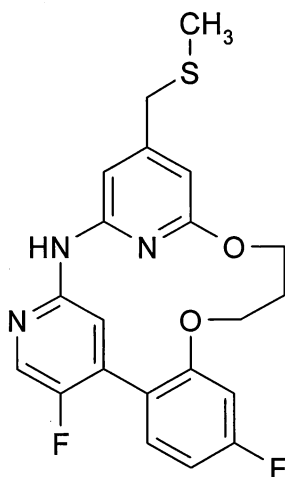
Khuấy hỗn hợp chứa 3-{3-[2-(2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]propoxy}-5-[(metylsulfanyl)metyl]anilin (549 mg; 1,22 mmol), sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete (100 mg; 0,12 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (58 mg; 0,12 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và kali phosphat (1289 mg; 6,07 mmol) trong toluen (91 ml) và NMP (11 mL) trong khí quyển argon ở 110°C trong bình kín trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ này bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman

và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan / ethyl axetat 10% đến 65%) để thu được sản phẩm mong muốn (304 mg; 0,73 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,72 (1H), 8,40 (1H), 7,62 (1H), 7,25 (1H), 6,81 (2H), 6,51 (1H), 6,44 (1H), 4,37 (2H), 4,14 (2H), 3,62 (2H), 2,34 (2H), 2,04 (3H).

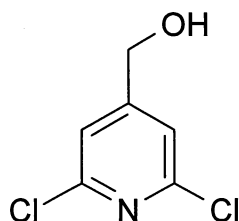
Ví dụ 3:

15,19-Diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



Điều chế chất trung gian 3.1:

(2,6-Diclopyridin-4-yl)metanol



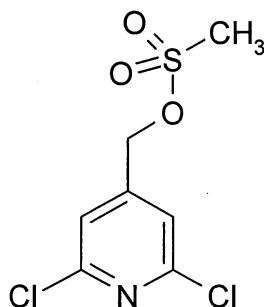
Bổ sung sulfandiyl dimetan - boran (1:1) (16,0 g, 210,5 mmol) trong THF vào dung dịch được khuấy chứa axit 2,6-dicloisonicotinic (10,0 g, 52,1 mmol) trong THF (300 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó cẩn thận bổ sung MeOH (22 mL) vào hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng bồn nước đá. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng ethyl axetat (300 mL), rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit (1N, 100 mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên

silicagel (hexan / etyl axetat = 7:1 đến 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn (8,3 g; 46,6 mmol).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,25 (2H); 4,72 (2H); 2,24 (1H).

Điều chế chất trung gian 3.2:

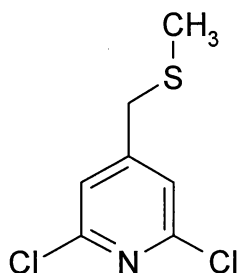
(2,6-Diclopyridin-4-yl)metyl metansulfonat



Hòa tan (2,6-diclopyridin-4-yl)metanol (1,0 g; 5,62 mmol) trong DCM (20 mL) và bổ sung trietyl amin (1,0 g; 9,88 mmol) vào đó. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến 0°C và bổ sung metansulfonyl clorua (0,9 g, 7,89 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bằng cách bổ sung dung dịch nước hydro clorua (1N), độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến 3, trước khi nó được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được cô để thu được sản phẩm thô (1,4 g), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian 3.3:

2,6-Diclo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin



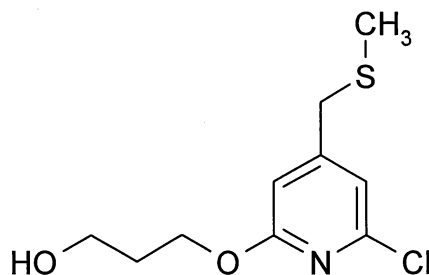
Hòa tan (2,6-diclopyridin-4-yl)metyl metansulfonat (1,40 g; 5,47 mmol) trong THF (20 mL) và bổ sung hỗn hợp chứa natri thiometoxit và natri hydroxit (tỷ lệ

trọng lượng 1/1, 0,70 g, 5 mmol, của Shanghai DEMO Medical Tech Co., Ltd) vào đó. Khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (10 mL) và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan / etyl axetat = 6:1 to 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn (0,54 g; 2,60 mmol).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,18 (2H), 3,55 (2H), 1,98 (3H).

Điều chế chất trung gian 3.4:

3-({6-Clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)propan-1-ol

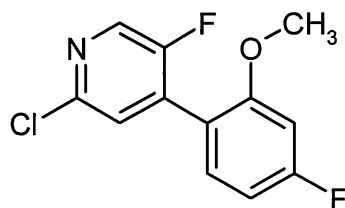


Bổ sung natri (33 mg; 1,43 mmol) vào dung dịch chứa 1,3-propandiol (660 mg; 8,68 mmol) trong THF (10 mL) và hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung 2,6-diclo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin (300 mg, 1,44 mmol) vào và hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp này bằng nước (10 mL) và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được cô và cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (hexan / etyl axetat = 5:1 đến 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn (180 mg; 0,72 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,86 (1H), 6,56 (1H), 4,42 (2H), 3,71 (2H), 3,50 (2H), 3,27 (1H), 1,96 (5H).

Điều chế chất trung gian 3.5:

2-Clo-5-flo-4-(4-flo-2-metoxyphehyl)pyridin

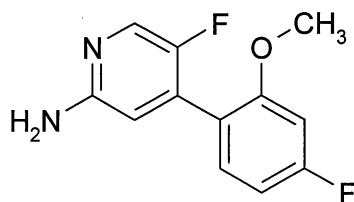


Mẻ gồm 2-clo-5-flo-4-iodopyridine (1000 mg; 3,88 mmol; APAC Pharmaceutical, LLC), axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic (660 mg; 3,88 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (449 mg; 0,38 mmol) trong 1,2-dimetoxietan (10,0 mL) và dung dịch kali cacbonat 2M (5,8 mL) được loại khí sử dụng argon. Mẻ này được khuấy trong khí quyển argon trong 4 giờ ở 100°C. Sau khi làm nguội mẻ này được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (hexan đến hexan / etyl axetat 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (947 mg; 3,70 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,27 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

Điều chế chất trung gian 3.6:

5-Flo-4-(4-flo-2-metoxypheyl)pyridin-2-amin



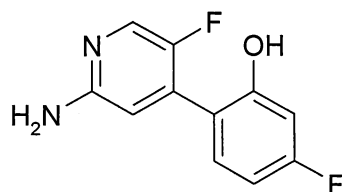
Bổ sung dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit trong THF (1M; 20,5 mL; 20,53 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) vào hỗn hợp chứa 2-clo-5-flo-4-(4-flo-2-metoxypheyl)pyridin (2,50 g; 9,78 mmol; xem Chất trung gian 1.1), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (0,18 g; 0,20 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,19 g; 0,39 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) trong THF (16,3 mL) trong khí quyển argon ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 6 giờ. Làm lạnh hỗn hợp đến -40°C và bổ sung nước (10 ml) vào đó. Hỗn hợp được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong

phòng trong điều kiện khuấy, bổ sung natri clorua rắn vào đó và chiết hỗn hợp này hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan / etyl axetat 60%) để thu được sản phẩm mong muốn (2,04 g; 8,64 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,95 (1H), 7,20 (1H), 6,72 (2H), 6,46 (1H), 4,33 (2H), 3,61 (3H).

Điều chế chất trung gian 3.7:

2-(2-Amino-5-flopyridin-4-yl)-5-flophenol

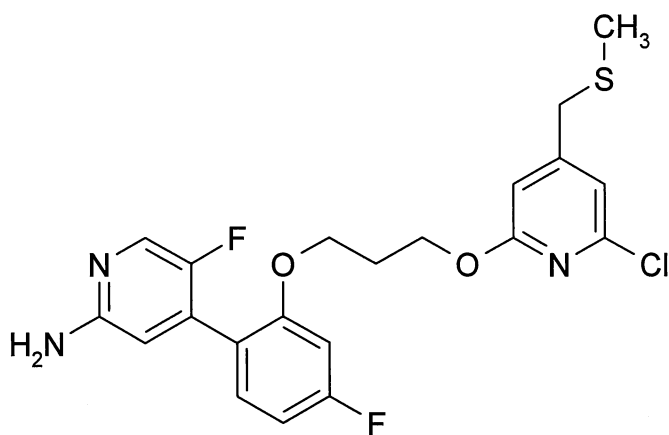


Bổ sung từng giọt dung dịch boron tribromua trong DCM (1M; 47,1 mL; 47,1 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) vào dung dịch được khuấy chứa 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)pyridin-2-amin (2,00 g; 8,47 mmol) trong DCM (205 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng một cách cẩn thận với dung dịch nước natri bicacbonat trong điều kiện khuấy ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch natri clorua bão hòa vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô để thu được sản phẩm thô (1,92 g), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300K) δ = 10,21 (1H), 7,84 (1H), 7,19 (1H), 6,71 (2H), 6,39 (1H), 5,80 (2H).

Điều chế chất trung gian 3.8:

4-{2-[3-({6-Clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)propoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch diisopropyl azodicarboxylat (1,70 mL; 8,64 mmol) trong THF (6,8 mL) vào hỗn hợp chứa 3-(4-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)propan-1-ol (1,96 g; 7,89 mmol, xem Chất trung gian 3.4), 2-(2-amino-5-flopyridin-4-yl)-5-flophenol (1,92 g; 8,64 mmol) và triphenylphosphin (2,27 g; 8,64 mmol) trong THF (34,0 mL) và mẻ này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Bổ sung thêm triphenylphosphin (1,04 g; 3,94 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (0,78 mL; 3,95 mmol) vào đó và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm diisopropyl azodicarboxylat (0,78 mL; 3,95 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cuối cùng, bổ sung thêm triphenylphosphin (2,07 g; 7,89 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (1,55 mL; 7,89 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi cô hỗn hợp này. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan / etyl axetat 75%) để thu được sản phẩm mong muốn (2,37 g; 5,24 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,98 (1H), 7,25 (1H), 6,92 (1H), 6,76 (2H), 6,59 (1H), 6,51 (1H), 4,41 (4H), 4,16 (2H), 3,56 (2H), 2,21 (2H), 2,04 (3H).

Điều chế thành phẩm:

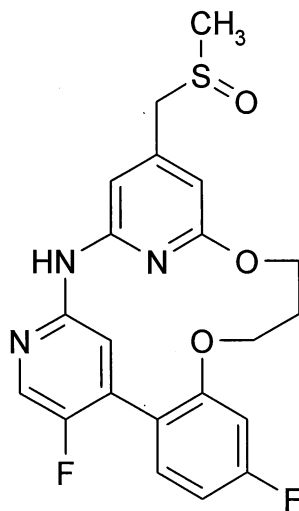
Khuấy hỗn hợp chứa 4-{2-[3-(4-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)propoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin (300 mg; 0,66 mmol), sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete (55 mg; 0,07 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (32 mg; 0,07

mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và kali phosphat (705 mg; 3,32 mmol) trong toluen (50 ml) và NMP (6 mL) trong khí quyển argon ở 110°C trong bình kín trong 150 phút. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ này bằng DCM và etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan to hexan / etyl axetat 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (192 mg; 0,46 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (1H), 8,18 (1H), 7,63 (1H), 7,11 (1H), 6,79 (1H), 6,72 (1H), 6,23 (2H), 4,63 (2H), 4,07 (2H), 3,55 (2H), 2,29 (2H), 2,06 (3H).

Ví dụ 4:

(rac)-15,19-Diflo-8-[(metylsulfinyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



Bổ sung sắt(III)clorua (2 mg; 0,01 mmol) vào hỗn hợp chứa 15,19-diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (192 mg; 0,46 mmol; xem Ví dụ 3) trong axetonitril (11,3 mL) và khuấy mẻ này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Làm lạnh mẻ này đến 0°C và bổ sung axit periodic (112 mg; 0,49 mmol) vào trong điều kiện khuấy. Sau 10 phút, bồn nước đá được lấy ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút trước khi nó được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa natri thiosulfat pentahydrat (642 mg; 2,59 mmol) trong nước đá (14,0 mL). Mẻ này được

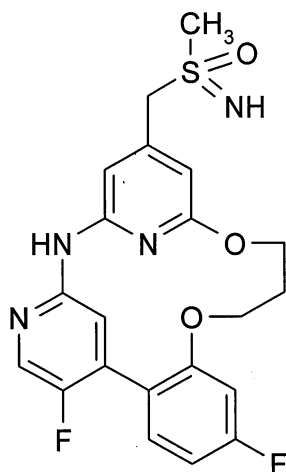
bão hòa bằng natri clorua rắn và chiết hai lần bằng THF và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (DCM đến DCM / ethanol 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (173 mg) với độ tinh khiết khoảng 65% (phân tích HNMR), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,76 (1H), 8,20 (1H), 7,62 (1H), 7,21 (1H), 6,79 (1H), 6,70 (1H), 6,18 (2H), 4,63 (2H), 4,07 (2H), 3,91 (1H), 3,81 (1H), 2,58 (3H), 2,28 (2H).

Lặp lại phản ứng này sử dụng 440 mg 15,19-diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin. Sau khi xử lý, cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (DCM đến DCM / ethanol 50%) để thu được sản phẩm mong muốn thành hai mẻ: 195 mg với độ tinh khiết 92% và 88 mg với độ tinh khiết 97%. Mẻ sau được sử dụng để thử nghiệm sinh học.

Ví dụ 5:

(rac)-15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



Bổ sung từng giọt axit sulphuric đặc (0,13 mL) vào hỗn hợp được khuấy chứa

(rac)-15,19-diflo-8-[(metylsulfinyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (102 mg; 0,24 mmol; xem Ví dụ 4) và natri azit (31 mg; 0,47 mmol) trong cloroform (0,40 mL) ở 0°C. Lấy bồn nước đá ra và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ ở 45°C. Sau khi làm nguội, bổ sung thêm natri azit (61 mg; 0,95 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 16 giờ ở 45°C. Làm lạnh hỗn hợp này lần nữa đến 0°C và bổ sung thêm cloroform (0,2 mL) và natri azit (61 mg; 0,95 mmol) vào trước khi bổ sung thêm từng giọt axit sulphuric (0,10 mL) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở 45°C thêm 3 giờ nữa. Trong khi làm lạnh bằng bồn nước đá, bổ sung từng giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa vào trong điều kiện khuấy. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng etyl axetat và hai lần bằng THF. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (26 mg; 0,06 mmol).

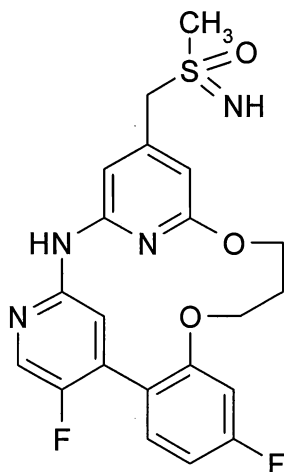
<i>Hệ thống:</i>	Hệ thống tinh chế tự động Waters: Bơm 254, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100		
<i>Cột:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm		
<i>Dung môi:</i>	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃ (32%)		
	B = MeCN		
<i>Gradient:</i>	0,5 phút đầu vào (19% B, 25 đến 50 mL/phút); 0,5 – 5,5 phút 38-50% B		
<i>Lưu lượng:</i>	70 mL/phút		
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng		
<i>Dung dịch:</i>	98 mg / 2,5 mL DMSO		
<i>Bơm:</i>	5 x 0,5 mL		
<i>Dò:</i>	Khoảng quét DAD 210–400 nm		
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z		
	<i>Thời gian lưu tính bằng phút</i>	<i>Độ tinh khiết tính theo %</i>	<i>Lượng tính theo mg</i>
	4,3 – 4,7	99	26

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ = 9,70 (1H), 8,69 (1H), 8,31 (1H), 7,58 (1H), 7,07 (1H), 6,89 (1H), 6,59 (1H), 6,26 (1H), 4,51 (2H), 4,28 (2H), 4,12 (2H), 3,72 (1H), 2,88 (3H), 2,11 (2H).

Ví dụ 6 và 7:

Các chất đồng phân đối ảnh của

15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



(rac)-15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (20 mg; xem Ví dụ 5) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh đơn bằng phương pháp HPLC không đối xứng điều chế.

<i>Hệ thống:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC		
<i>Cột:</i>	Chiralpak IC 5 μm 250x30mm		
<i>Dung môi:</i>	MeCN + 0,1% dietylamín		
<i>Dòng:</i>	50mL/phút		
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng		
<i>Dung dịch:</i>	20 mg / 1,5 mL DCM/MeOH 1:1		
<i>Bơm:</i>	1 x 1,5 mL		
<i>Dò:</i>	UV 254nm		
	Thời gian lưu tính bằng phút	độ tinh khiết tính theo %	Hiệu suất

Ví dụ 6 Chất đồng phân đối ảnh 1	7,2 – 9,5 phút	89,4 %	6 mg
Ví dụ 7 Chất đồng phân đối ảnh 2	9,5 – 12,6 phút	93,5 %	7 mg

Ví dụ 6: 15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin; chất đồng phân đối ảnh 1

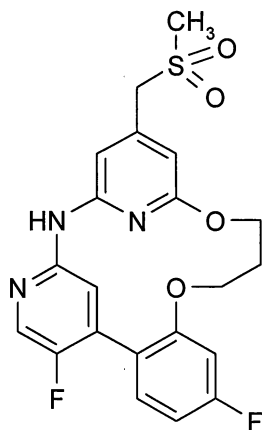
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): δ [ppm] = 9,70 (1H), 8,69 (1H), 8,31 (1H), 7,58 (1H), 7,07 (1H), 6,89 (1H), 6,59 (1H), 6,26 (1H), 4,51 (2H), 4,28 (2H), 4,12 (2H), 3,72 (1H), 2,88 (3H), 2,11 (2H).

Ví dụ 7: 15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin; chất đồng phân đối ảnh 2

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): δ [ppm] = 9,70 (1H), 8,69 (1H), 8,31 (1H), 7,58 (1H), 7,07 (1H), 6,89 (1H), 6,59 (1H), 6,26 (1H), 4,51 (2H), 4,28 (2H), 4,12 (2H), 3,72 (1H), 2,88 (3H), 2,11 (2H).

Ví dụ 8:

15,19-diflo-8-[(metylsulfonyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



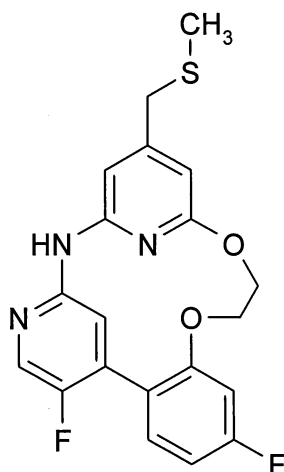
Bổ sung axit *meta*-cloperoxybenzoic (77%; 59 mg; 0,27 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 15,19-diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (50 mg; 0,12 mmol; xem Ví dụ 3) trong DCM (2,9 mL) ở 0°C. Sau 30 phút, lấy bồn nước đá ra và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước, trung hòa bằng natribicacbonat rắn và chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (18 mg; 0,04 mmol).

<i>Hệ thống:</i>	Hệ thống tinh chế tự động Waters: Bơm 2545, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Cột:</i>	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Dung môi:</i>	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃ (32%)
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0,00 – 0,50 phút 5% B, 25 mL/phút 0,51 – 5,50 phút 10-100% B, 70 mL/phút 5,51 – 6,50 phút 100% B, 7 0mL/phút
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng
<i>Dung dịch:</i>	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF
<i>Bơm:</i>	1 x 2,5 mL
<i>Dò:</i>	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,86 (1H), 8,18 (1H), 7,76 (1H), 7,64 (1H), 6,80 (1H), 6,73 (1H), 6,38 (1H), 6,34 (1H), 4,63 (2H), 4,15 (2H), 4,09 (2H), 2,89 (3H), 2,29 (2H).

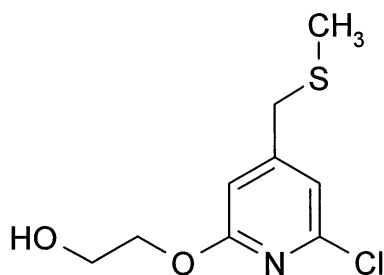
Ví dụ 9:

14,18-Diflo-7-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin



Điều chế chất trung gian 9.1:

2-({6-Clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)etanol

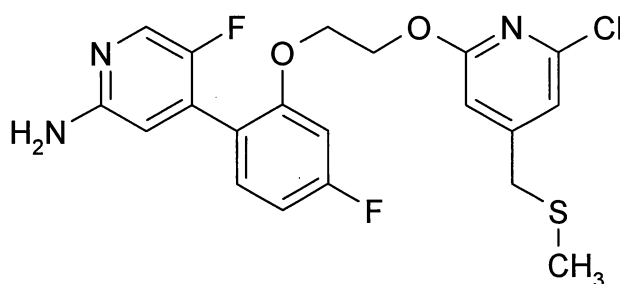


Chất trung gian 8.1 được điều chế từ 2,6-diclo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin (xem Chất trung gian 3.3) trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong phương thức điều chế đối với Chất trung gian 3.4 sử dụng etylen glycol.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,94 (1H), 6,66 (1H), 4,46 (2H), 3,96 (2H), 3,56 (2H), 2,54 (1H), 2,03 (3H).

Điều chế chất trung gian 9.2:

4-{2-[2-({6-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)etoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch diisopropyl azodicarboxylat (0,87 mL; 4,50 mmol) trong THF (3,5 mL) vào hỗn hợp chứa 2-({6-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)etanol (0,96 g; 4,11 mmol), 2-(2-amino-5-flopyridin-4-yl)-5-flophenol (1,00 g; 4,50 mmol; xem Chất trung gian 3.7) và triphenylphosphin (1,18 g; 4,50 mmol) trong THF (17,7 mL) và và mẻ này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Bổ sung thêm triphenylphosphin (0,54 g; 2,06 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (0,41 mL; 1,03 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ trước khi cô hỗn hợp này. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan / etyl axetat 15% đến 65%) để thu được sản phẩm mong muốn (1,00 g; 2,28 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,89 (1H), 7,26 (1H), 6,94 (1H), 6,80 (2H), 6,61 (1H), 6,57 (1H), 4,61 (2H), 4,34 (2H), 3,57 (2H), 2,04 (3H).

Điều chế thành phẩm:

Khuấy hỗn hợp chứa 4-{2-[2-({6-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)etoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin (500 mg; 1,14 mmol), sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete (94 mg; 0,11 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (54 mg; 0,11 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và kali phosphat (1212 mg; 5,71 mmol) trong toluen (85 ml) và NMP (10 mL) trong khí quyển argon ở 110°C trong bình kín

trong 4,5 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ này bằng DCM và etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan / etyl axetat 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (445 mg; 1,11 mmol), sản phẩm này vẫn chứa một số tạp chất.

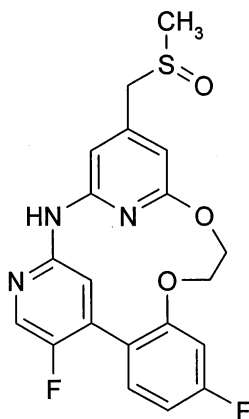
Để thử nghiệm sinh học, 50mg vật liệu này được tinh chế bổ sung bằng phương pháp HPLC điều chế để thu sản phẩm tinh khiết.

<i>Hệ thống:</i>	Hệ thống tinh chế tự động Waters: Bơm 2545, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Cột:</i>	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Dung môi:</i>	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃ (32%)
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0,00 – 0,50 phút 5% B, 25 mL/phút 0,51 – 5,50 phút 10-100% B, 70 mL/phút 5,51 – 6,50 phút 100% B, 70 mL/phút
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng
<i>Dung dịch:</i>	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF
<i>Bơm:</i>	1 x 2,5 mL
<i>Dò:</i>	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,36 (1H), 8,10 (1H), 7,74 (1H), 7,68 (1H), 6,82 (1H), 6,74 (1H), 6,41 (1H), 6,36 (1H), 4,73 (2H), 4,32 (2H), 3,57 (2H), 2,07 (3H).

Ví dụ 10:

(rac)-14,18-diflo-7-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin

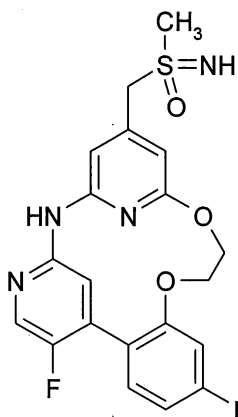


Bổ sung sắt(III)clorua (3 mg; 0,02 mmol) vào hỗn hợp chứa 14,18-diflo-7-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin (250 mg; 0,62 mmol; xem Ví dụ 9) trong axetonitril (15,2 mL) và khuấy mẻ này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Làm lạnh mẻ này đến 0°C và bổ sung axit periodic (151 mg; 0,66 mmol) vào trong điều kiện khuấy. Sau 90 phút, bồn nước đá được lấy ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trước khi nó được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa natri thiosulfat pentahydrat (865 mg; 3,49 mmol) trong nước đá (18,4 mL). Mẻ này được bão hòa bằng natri clorua rắn và chiết hai lần bằng THF và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (DCM đến DCM / ethanol 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (141 mg; 0,34 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,29 (1H), 8,13 (1H), 7,66 (2H), 6,81 (1H), 6,73 (1H), 6,35 (1H), 6,31 (1H), 4,72 (2H), 4,41 (2H), 3,88 (2H), 2,59 (3H).

Ví dụ 11:

(rac)-14,18-diflo-7-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin



Bổ sung từng giọt axit sulphuric đặc (0,13 mL) vào hỗn hợp được khuấy chứa (rac)-14,18-difluoro-7-[(methylsulfinyl)methyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadecin (100 mg; 0,24 mmol; xem Ví dụ 10) và natri azit (31 mg; 0,47 mmol) trong cloroform (0,41 mL) ở 0°C. Lấy bồn nước đá ra và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5,5 giờ ở 45°C. Sau khi làm nguội, bổ sung natri azit (31 mg; 0,48 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 16 giờ ở 45°C. Trong khi làm lạnh bằng bồn nước đá, bổ sung từng giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa vào trong điều kiện khuấy. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng etyl axetat và hai lần bằng THF. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (24 mg; 0,06 mmol).

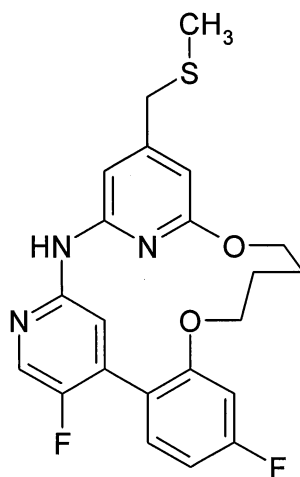
<i>Hệ thống:</i>	Hệ thống tinh chế tự động Waters: Bơm 2545, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Cột:</i>	XBridge C18 5µm 100x30 mm
<i>Dung môi:</i>	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃ (32%)
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0,00 – 0,50 phút 5% B, 25 mL/phút 0,51 – 5,50 phút 10-100% B, 70 mL/phút 5,51 – 6,50 phút 100% B, 70 mL/phút
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng
<i>Dung dịch:</i>	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF

<i>Bom:</i>	1 x 2,5 mL
<i>Dò:</i>	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 300 K): δ [ppm] = 9,74 (1H), 8,24 (1H), 8,13 (1H), 7,63 (1H), 7,12 (1H), 6,94 (1H), 6,51 (1H), 6,36 (1H), 4,59 (2H), 4,36 (2H), 4,31 (2H), 3,75 (1H), 2,87 (3H).

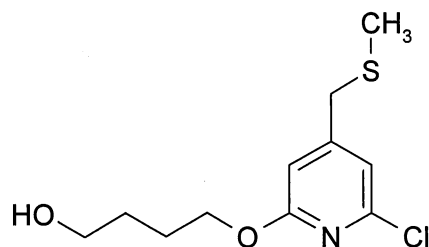
Ví dụ 12:

16,20-Diflo-9-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin



Điều chế chất trung gian 12.1:

4-({6-Clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)butan-1-ol)

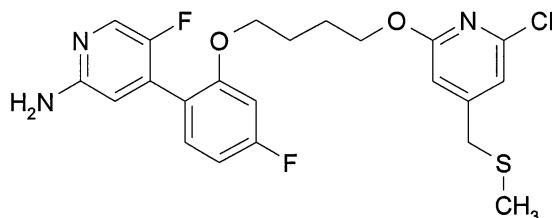


Chất trung gian 11.1 được điều chế từ 2,6-diclo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin (xem Chất trung gian 3.3) trong các điều kiện tương tự như được mô tả trong phương thức điều chế đối với Chất trung gian 3.4 sử dụng butan-1,4-diol.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,90 (1H), 6,59 (1H), 4,34 (2H), 3,74 (2H), 3,55 (2H), 2,03 (3H), 1,88 (2H), 1,74 (2H), 1,61 (1H).

Điều chế chất trung gian 12.2:

4-{2-[4-({6-clo-4-[(methylsulfonyl)methyl]pyridin-2-yl}oxy)butoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch diisopropyl azodicarboxylat (0,89 mL; 4,50 mmol) trong THF (3,5 mL) vào hỗn hợp chứa 4-({6-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)butan-1-ol (1,08 g; 4,11 mmol), 2-(2-amino-5-flopyridin-4-yl)-5-flophenol (1,00 g; 4,50 mmol; xem Chất trung gian 3.7) và triphenylphosphin (1,18 g; 4,50 mmol) trong THF (17,7 mL) và và mẻ này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Bổ sung thêm triphenylphosphin (0,54 g; 2,06 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (0,41 mL; 1,03 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ trước khi cô hỗn hợp này. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan / etyl axetat 60%) để thu được sản phẩm mong muốn (1,87 g; 4,01 mmol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,94 (1H), 7,23 (1H), 6,90 (1H), 6,74 (2H), 6,57 (1H), 6,52 (1H), 4,53 (2H), 4,31 (2H), 4,05 (2H), 3,56 (2H), 2,03 (3H), 1,88 (4H).

Điều chế thành phẩm:

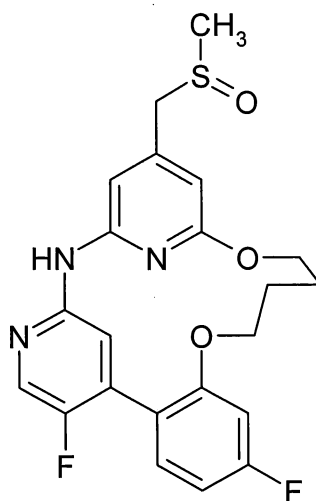
Khuấy hỗn hợp chứa 4-{2-[4-({6-clo-4-[(metylsulfanyl)metyl]pyridin-2-yl}oxy)butoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin (1000 mg; 2,15 mmol), sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete (177 mg; 0,22 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (102 mg; 0,22 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và kali phosphat (2278 mg; 10,73 mmol) trong toluen (160 ml) và NMP (20 mL) trong khí quyển argon ở 110°C trong

bình kín trong 4,5 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ này bằng DCM và etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan / etyl axetat 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (732 mg; 1,70 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,36 (1H), 8,18 (1H), 7,51 (1H), 7,33 (1H), 6,79 (1H), 6,76 (1H), 6,25 (1H), 6,23 (1H), 4,42 (2H), 4,10 (2H), 3,54 (2H), 2,19 (2H), 2,05 (3H), 1,95 (2H).

Ví dụ 13

(rac)-16,20-Diflo-9-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin



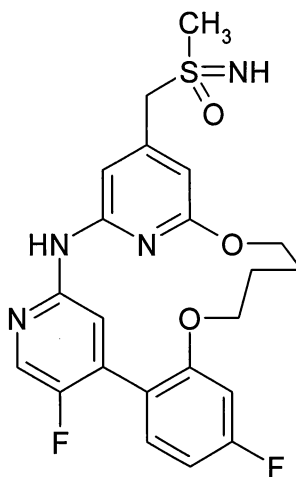
Bổ sung sắt(III)clorua (3 mg; 0,02 mmol) vào hỗn hợp chứa 16,20-diflo-9-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin (250 mg; 0,58 mmol; xem Ví dụ 12) trong axetonitril (14,2 mL) và khuấy mẻ này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Làm lạnh mẻ này đến 0°C và bổ sung axit periodic (142 mg; 0,62 mmol) vào trong điều kiện khuấy. Sau 4 giờ ở 0°C , bổ sung hỗn hợp vào dung dịch được khuấy chứa natri thiosulfat pentahydrat (809 mg; 3,26 mmol) trong nước đá (17,2 mL). Mẻ này được bão hòa bằng natri clorua rắn và chiết hai lần bằng THF và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (DCM đến DCM /

etanol 35%) để thu được sản phẩm mong muốn (204 mg; 0,46 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,35 (1H), 8,19 (1H), 7,62 (1H), 7,33 (1H), 6,78 (1H), 6,75 (1H), 6,22 (1H), 6,19 (1H), 4,43 (2H), 4,10 (2H), 3,90 (1H), 3,80 (1H), 2,56 (3H), 2,18 (2H), 1,95 (2H).

Ví dụ 14:

(rac)-16,20-diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin



Bổ sung từng giọt axit sulphuric đặc (0,12 mL) vào hỗn hợp được khuấy chứa (rac)-16,20-diflo-9-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin (100 mg; 0,22 mmol; xem Ví dụ 13) và natri azit (29 mg; 0,45 mmol) trong cloroform (0,38 mL) ở 0°C. Lấy bồn nước đá ra và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ ở 45°C. Sau khi làm nguội, bổ sung thêm natri azit (29 mg; 0,45 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 16 giờ ở 45°C. Trong khi làm lạnh bằng bồn nước đá, bổ sung từng giọt dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa vào trong điều kiện khuấy. Chiết hỗn hợp này hai lần bằng etyl axetat và hai lần bằng THF. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (10 mg; 0,02 mmol).

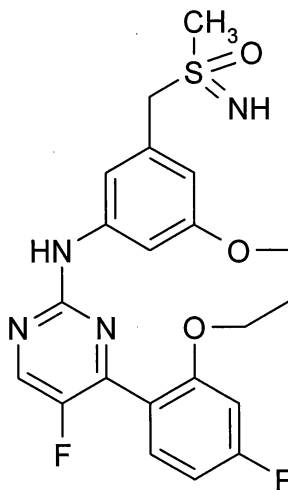
Hệ thống:	Hệ thống tinh chế tự động Waters: Bơm 2545, Bộ quản lý mẫu 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Cột:	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm

<i>Dung môi:</i>	A = H ₂ O + 0,2% NH ₃ (32%)
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0,00 – 0,50 phút 5% B, 25 mL/phút 0,51 – 5,50 phút 10-100% B, 70 mL/phút 5,51 – 6,50 phút 100% B, 70 mL/phút
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng
<i>Dung dịch:</i>	Tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF
<i>Bom:</i>	1 x 2,5 mL
<i>Dò:</i>	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ [ppm] = 9,73 (1H), 8,33 (1H), 8,18 (1H), 7,34 (1H), 7,12 (1H), 6,87 (1H), 6,54 (1H), 6,25 (1H), 4,33 (2H); 4,27 (2H), 4,13 (2H), 3,74 (1H), 2,87 (3H), 2,01 (2H), 1,84 (2H).

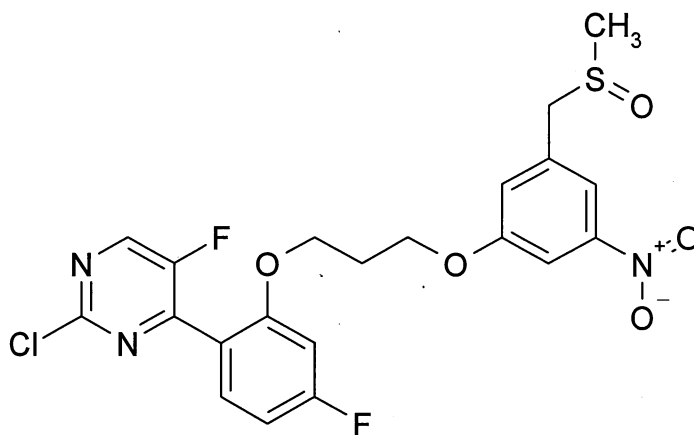
Ví dụ 15:

(rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin



Điều chế chất trung gian 15.1:

(rac)-2-Clo-5-flo-4-[4-flo-2-(3-{3-[(metylsulfinyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propoxy)-phenyl]pyrimidin

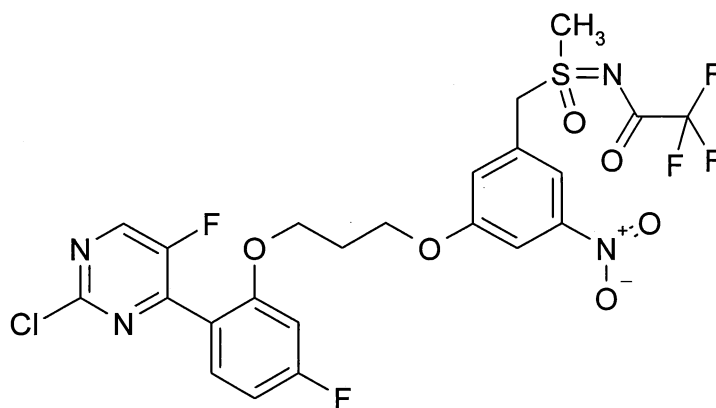


Bổ sung sắt(III)clorua (6 mg; 0,04 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-clo-5-flo-4-[4-flo-2-(3-{3-[(metylsulfanyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propoxy)phenyl]pyrimidin (650 mg; 1,35 mmol; xem Chất trung gian 2,2) trong axetonitril (33 mL) và khuấy mẻ này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Làm lạnh mẻ này đến 0°C và bổ sung axit periodic (329 mg; 1,44 mmol) vào trong điều kiện khuấy. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 40 phút. Lấy bồn nước đá ra và khuấy hỗn hợp thêm 50 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung nó vào dung dịch được khuấy chứa natri thiosulfat pentahydrat (1874 mg; 7,55 mmol) trong nước đá (40 mL). Mẻ này được bão hòa bằng natri clorua rắn và chiết hai lần bằng THF và hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô để thu được sản phẩm thô (673 mg), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,54 (1H), 7,78 (1H), 7,75 (1H), 7,54 (1H), 7,22 (1H), 6,85 (1H), 6,79 (1H), 4,26 (2H), 4,18 (2H), 4,06 (1H), 3,94 (1H), 2,56 (3H), 2,29 (2H).

Điều chế chất trung gian 15.2:

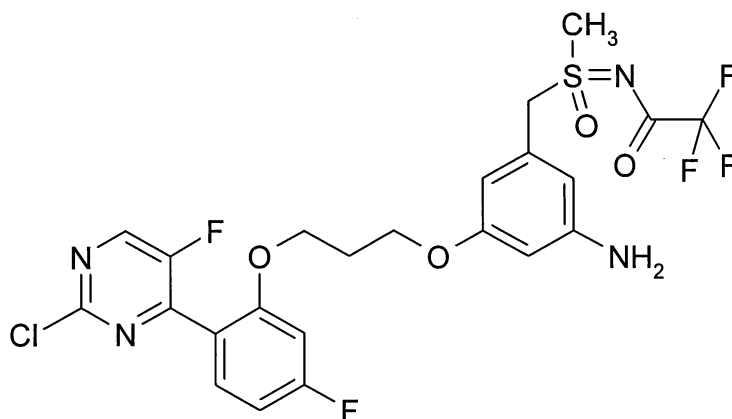
(rac)-N-[(3-{3-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]propoxy}-5-nitrobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung iodobenzen diacetat (650 mg; 2,02 mmol) vào huyền phù chứa (rac)-2-clo-5-flo-4-[4-flo-2-(3-{3-[(metylsulfinyl)metyl]-5-nitrophenoxy}propoxy)phenyl]pyrimidin thô (670 mg; 1,35 mmol), trifloaxetamit (304 mg; 2,69 mmol), magie oxit (217 mg; 5,38 mmol) và dime rodi(II)-axetat (15 mg; 0,03 mmol) trong DCM (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ này trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc và cô để thu được sản phẩm thô (997 mg), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian 15.3:

(rac)- N-[(3-amino-5-{3-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]propoxy}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung dung dịch titan(III)clorua (khoảng 15% trong khoảng 10% axit clohydric, 11,3 mL; Merck Schuchardt OHG) vào dung dịch được khuấy chứa (rac)-N-[(3-{3-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]propoxy}-5-nitrobenzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (997 mg) trong THF

(24 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy mẻ này trong 3 giờ. Bằng cách bổ sung natri cacbonat rắn, độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến khoảng bằng 6. Bổ sung dung dịch nước natri clorua bão hòa vào và chiết hỗn hợp ba lần bằng etyl axetat/THF 1:1. Các lớp hữu cơ gom lại được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (hexan đến hexan/etyl axetat 50%) để thu được sản phẩm mong muốn (368 mg; 0,64 mmol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,48 (1H), 7,53 (1H), 6,84 (1H), 6,78 (1H), 6,30 (2H), 6,24 (1H), 4,64 (1H), 4,58 (1H), 4,22 (2H), 4,02 (2H), 3,84 (2H), 3,15 (3H), 2,21 (2H).

Điều chế thành phẩm:

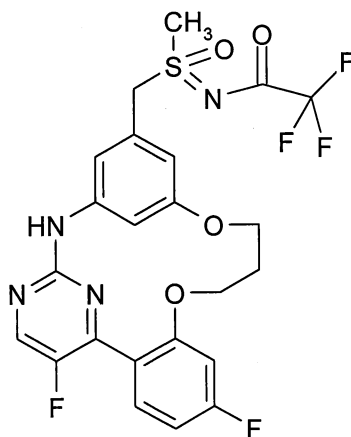
Khuấy hỗn hợp chứa (rac)-N-[(3-amino-5-{3-[2-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-flophenoxy]propoxy}benzyl)(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (366 mg; 0,63 mmol), sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl] paladi(II) metyl-*tert*-butylete (52 mg; 0,06 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (30 mg; 0,06 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) và kali phosphat (671 mg; 3,16 mmol) trong toluen (47,3 ml) và NMP (5,8 mL) trong khí quyển argon ở 110°C trong bình kín trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng mẻ này bằng THF và etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman. Bổ sung nước (10 mL), MeOH (10 mL) và kali cacbonat (500 mg) vào và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Lớp hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng máy lọc Whatman và cô. Cặn cô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (65 mg; 0,25 mmol) và (rac)-N-[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (50 mg; 0,09 mmol; Ví dụ 16).

<i>Hệ thống:</i>	Hệ thống tinh chế tự động Waters SQD		
<i>Cột:</i>	Waters XBrigde C18 5 μ 100x30mm		
<i>Dung môi:</i>	A: H ₂ O + 0,1% thể tích axit formic (99%)		
	B: MeOH		
<i>Gradien:</i>	0,00–0,50 phút 50% B (25->70 mL/phút), 0,51–5,50 phút 50-80% B (70 mL/phút),		
<i>Nhiệt độ:</i>	Nhiệt độ trong phòng		
<i>Dung dịch:</i>	664 mg / 5 mL DMSO		
<i>Bơm:</i>	5 x 1 mL		
<i>Dò:</i>	quét DAD: 210-400 nm; MS ESI-dương, khoảng quét 160-1000 m/z		
	<i>Thời gian lưu tính bằng phút</i>	<i>Độ tinh khiết tính theo %</i>	<i>Lượng tinh theo mg</i>
<i>Ví dụ 15</i>	3,6 – 4,2	> 99%	65
<i>Ví dụ 16</i>	5,2 – 5,7	98%	50

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ = 9,81 (1H), 8,72 (1H), 8,67 (1H), 7,61 (1H), 7,20 (1H), 6,92 (1H), 6,75 (1H), 6,49 (1H), 4,21 (6H), 3,52 (1H), 2,82 (3H), 2,15 (2H).

Ví dụ 16:

(rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit

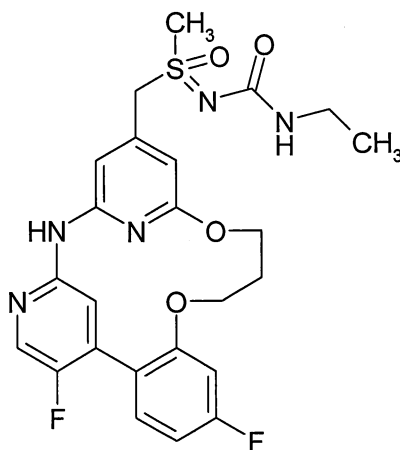


Hợp chất ví dụ 16 được tạo ra và được tách dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế hợp chất ví dụ 15.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ = 9,95 (1H), 8,80 (1H), 8,68 (1H), 7,61 (1H), 7,21 (1H), 6,91 (1H), 6,79 (1H), 6,51 (1H), 4,94 (2H), 4,21 (4H), 3,43 (3H), 2,14 (2H).

Ví dụ 17:

(rac)-1-[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl](metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-etylure

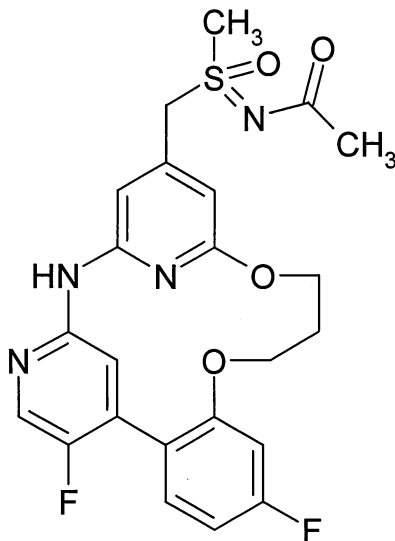


Trong khí quyển argon, bổ sung từng giọt trietylamin (4,69 μl , 0,034 mmol) và etyl isoxyanat (2,71 μl , 0,034 mmol, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin (15 mg, 0,034 mmol; xem Ví dụ 5) trong DMF (0,55 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1 ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (13 mg, 0,02 mmol).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,80 (br. s., 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,67 - 4,78 (m, 2 H), 4,44 - 4,58 (m, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 3,12 (br. s., 3 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H).

Ví dụ 18:

(rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit

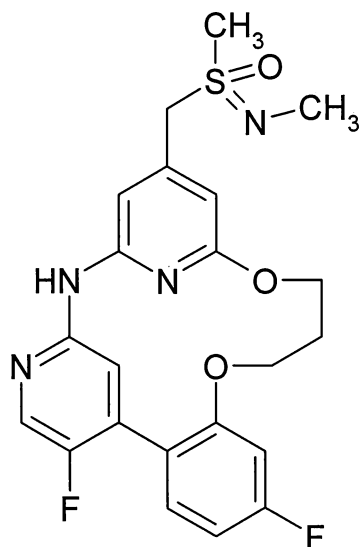


Bổ sung triethylamin (0,021 ml, 0,151 mmol) và axetylclorua (5 μ l, 0,067 mmol) ở 0° C vào dung dịch được làm lạnh chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (27 mg, 0,06 mmol; xem Ví dụ 5) trong DCM (2ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (3,2 mg, 0,01 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,53 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,06 - 2,13 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H).

Ví dụ 19:

(rac)-8-[(N,S-dimetylsulfonimidoyl)metyl]-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin

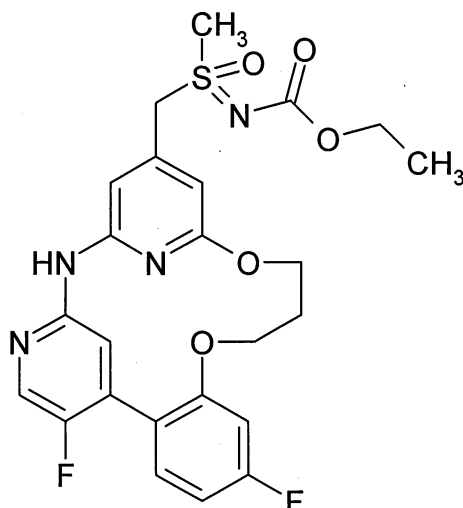


Trong khí quyển argon, bổ sung từng phần kali *tert*-butoxit (10,1 mg, 0,09 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiaxyclooctadexin (20 mg, 0,045 mmol; xem Ví dụ 5) trong THF khan (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung metyl iodua (3,35 μ l, 0,054 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (2,7 mg, 0,01 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,86 - 4,95 (m, 2 H), 4,49 - 4,57 (m, 2 H), 4,10 - 4,16 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 2,10 (d, 2 H).

Ví dụ 20:

(rac)-etyl [{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiaxyclooctadexin-8-yl]metyl} (metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamate

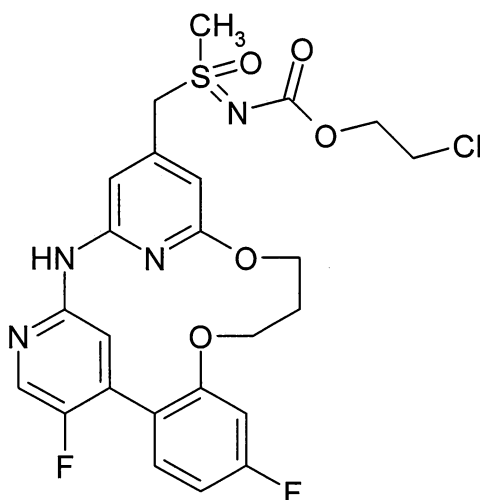


Bổ sung ethyl cloformat (4,5 μ l, 0,047 mmol) vào dung dịch chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (15 mg, 0,034 mmol; xem Ví dụ 5) trong pyridin (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó dập tắt bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (11,5 mg, 0,02 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,59 (ddd, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,73 - 4,81 (m, 2 H), 4,49 - 4,56 (m, 2 H), 4,10 - 4,17 (m, 2 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H).

Ví dụ 21:

(rac)-2-cloetyl [{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat



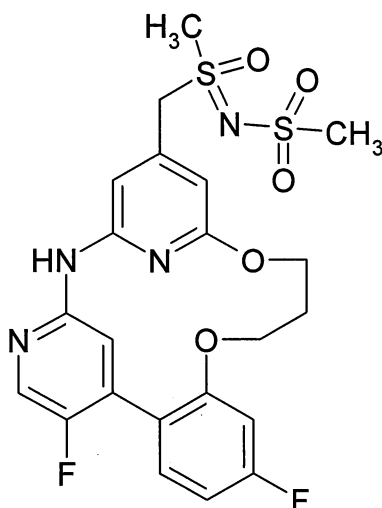
Bổ sung 2-cloetyl cloformat (7,5 μ l, 0,078 mmol; CAS-RN 627-11-2) vào dung dịch chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (25 mg, 0,056 mmol; xem Ví dụ 5) trong pyridin (0,84 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung thêm etyl cloformat (5 μ l, 0,056 mmol, 1 đương lượng) do sự chuyển hóa không hoàn toàn. Sau 5 giờ khuấy, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1 ml).

Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (23 mg, 0,04 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,77 - 4,85 (m, 2 H), 4,49 - 4,56 (m, 2 H), 4,19 - 4,28 (m, 2 H), 4,10 - 4,15 (m, 2 H), 3,81 (t, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H).

Ví dụ 22:

(rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]methyl}(methyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit



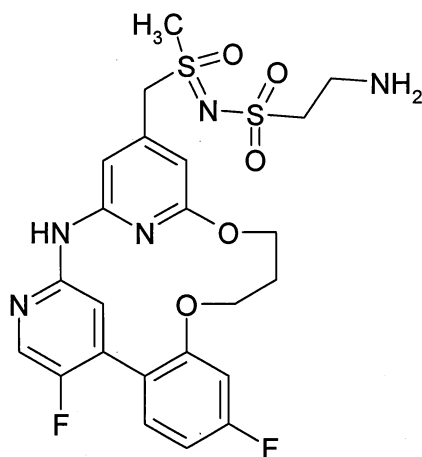
Bổ sung DMAP (0,22 mg, 0,002 mmol) và trietylamin (2,98 μ l, 0,021 mmol) vào dung dịch chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (10 mg, 0,018 mmol; xem Ví dụ 5) trong DCM (0,55 ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung dung dịch chứa mesyl clorua (1,66 μ l, 0,021 mmol) trong DCM (0,2 ml) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và sau đó pha loãng bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (4,1 mg, 0,01 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,87 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,84 (br. s, 2 H), 4,47 - 4,60 (m, 2 H), 4,07 - 4,18 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H).

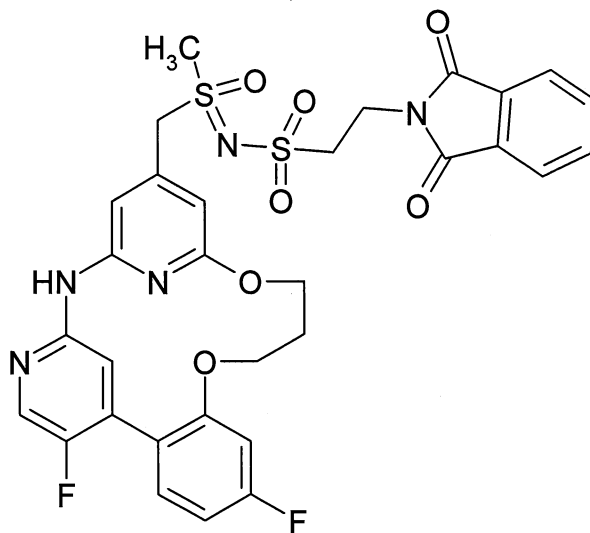
Ví dụ 23:

(rac)-2-amino-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]methyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]etansulfonamit



Điều chế chất trung gian 23.1:

(rac)-N-[[{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etansulfonamit



Trong khí quyển argon, bổ sung 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etansulfonyl clorua (18,39 mg, 0,067 mmol) vào dung dịch chứa (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin (25 mg, 0,056 mmol; xem Ví dụ 5) trong DCM (0,71 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút khuấy, bổ sung pyridin (9 μ l, 0,112 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung thêm 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etansulfonyl clorua (15,32 mg, 0,056 mmol) do sự chuyển hóa không hoàn toàn.

Sau 7 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân

không và pha loãng phần thô bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1 ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (20 mg, 0,03 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 4 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,77 - 4,86 (m, 2 H), 4,45 - 4,56 (m, 2 H), 4,06 - 4,12 (m, 2 H), 3,87 - 4,01 (m, 2 H), 3,41 (t, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,04 - 2,12 (m, 2 H).

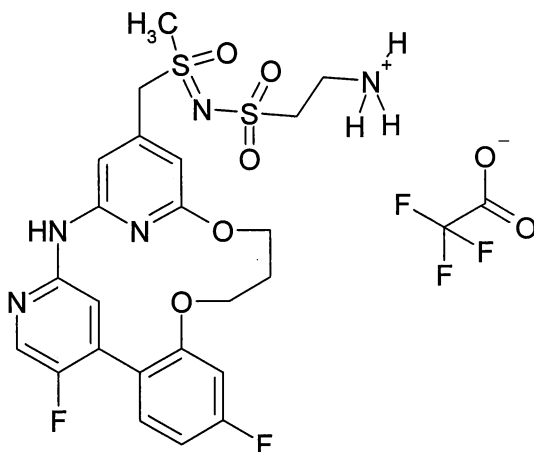
Điều chế thành phẩm

Bổ sung metylamin (43 l, 0,351 mmol, 15 đương lượng) (dung dịch 33% trọng lượng trong etanol tuyệt đối) vào dung dịch chứa (rac)-N-[[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etansulfonamit (16 mg, 0,023 mmol) trong etanol (0,7 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến 50°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ này, trước khi bổ sung thêm dung dịch metylamin (30 l, 0,24 mmol) do sự chuyển hóa không hoàn toàn. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 50°C và sau đó cô *trong chân không*. Pha loãng sản phẩm thô bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1ml) và tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1]. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng muối TFA của nó (xem Ví dụ 24), sau đó hòa tan sản phẩm này trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Sau khi tách pha, chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Thu được amin tự do (8,8 mg, 0,02 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,58 (ddd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,79 - 4,87 (m, 2 H), 4,47 - 4,57 (m, 2 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,14 (t, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 2,06 - 2,14 (m, 2 H).

Ví dụ 24:

(rac)-2-{{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden}sulfamoyl}etanamin trifloaxetat

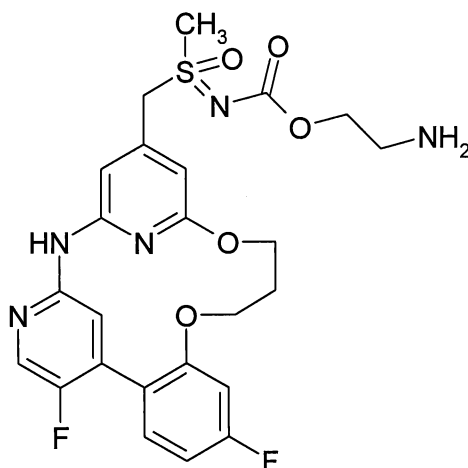


Hợp chất ví dụ 24 được tạo ra trong quá trình điều chế hợp chất ví dụ 23.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 3 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,89 (br. s., 2 H), 4,49 - 4,57 (m, 2 H), 4,10 - 4,16 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (t, 2 H), 3,11 - 3,21 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H).

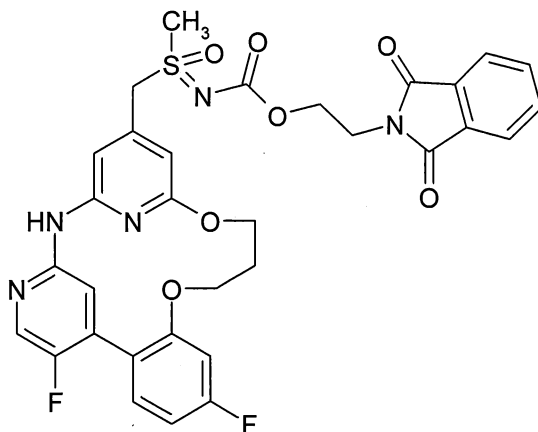
Ví dụ 25:

(rac)-2-aminoetyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat



Điều chế chất trung gian 25.1:

(rac)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat



Trong khí quyển argon, bổ sung kali phthalimit (8,84 mg, 0,048 mmol) vào dung dịch chứa (rac)-2-cloetyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat (24 mg, 0,043 mmol; xem Ví dụ 21) trong DMF (0,5 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Sau khi làm nguội, tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (20 mg, 0,03 mmol).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,76 - 7,95 (m, 4 H), 7,51 - 7,67 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 4,72 (br. s, 2 H), 4,48 - 4,55 (m, 2 H), 4,17 - 4,25 (m, 2 H), 4,10 - 4,15 (m, 2 H), 3,85 (t, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H).

Điều chế thành phẩm:

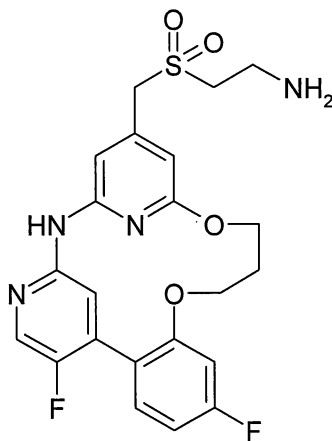
Bổ sung metylamin (50 l, 0,407 mmol, 15 đương lượng) (dung dịch 33% trọng lượng trong etanol khan) vào dung dịch chứa (rac)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat (18 mg, 0,027 mmol) trong etanol (0,8 ml) ở nhiệt độ trong

phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C và khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ này. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và trực tiếp tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1]. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng muối TFA của nó, sau đó hòa tan sản phẩm này trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Sau khi tách pha, chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat và các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Thu được amin tự do (8 mg, 0,01 mmol).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,83 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,52 - 7,67 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,71 - 4,88 (m, 2 H), 4,44 - 4,63 (m, 2 H), 4,09 - 4,17 (m, 2 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,75 (t, 2 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H).

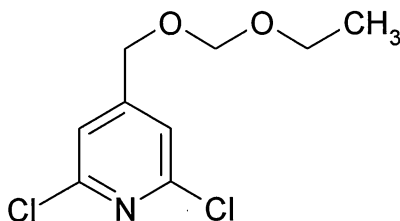
Ví dụ 26:

2-([15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl)sulfonyl)etanamin



Điều chế chất trung gian 26.1:

2,6-diclo-4-[(etoxymetoxymetyl)pyridin]



Bổ sung từng giọt clometyl etyl ete (1,042 ml, 11,235 mmol) vào dung dịch

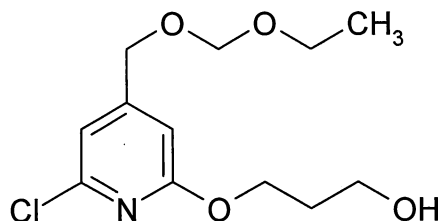
chứa (2,6-diclopyridin-4-yl)metanol (1g, 5,617 mmol; xem Chất trung gian 3.1, CAS-RN 101990-69-6) và N,N-diisopropyletylamin (3,91 ml, 22,47 mmol) trong DCE (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 70°C và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này.

Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước amoni clorua và pha loãng bằng DCM. Sau khi tách pha, chiết pha nước hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Thu được hợp chất mong muốn (1,30 g, 5,34 mmol) mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 (t, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,56 (q, 2 H), 1,12 (t, 3 H).

Điều chế chất trung gian 26.2:

3-({6-clo-4-[(etoxymetoxymetyl)pyridin-2-yl]oxy}propan-1-ol



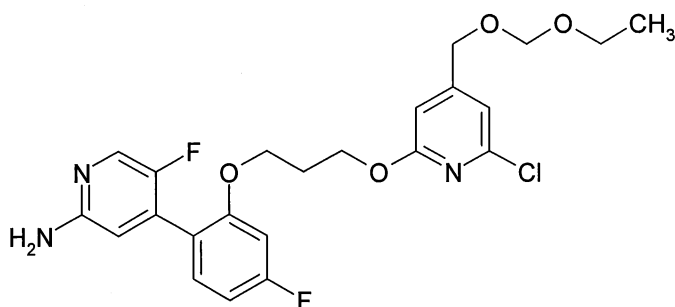
Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1,3-propandiol (2,39 ml, 33,037 mmol) trong THF (10 ml) vào huyền phù chứa natri hydrua (330 mg, 8,25 mmol, 60 % trong dầu) trong THF (140 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa 2,6-diclo-4-[(etoxymetoxymetyl)pyridin (1,30 g, 5,34 mmol) trong THF (10 ml) vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, trước khi bổ sung thêm natri hydrua (330 mg, 8,25 mmol, 60% trong dầu) ở nhiệt độ trong phòng, do sự chuyển hóa không hoàn toàn. Sau 48 giờ khuấy trong điều kiện hồi lưu, làm nguội hỗn hợp phản ứng, dập tắt bằng nước (120 ml) và chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau khi tách pha, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế

[Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (1,154 g, 4,06 mmol).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,01 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 4 H), 1,84 (quin, 2 H), 1,12 (t, 3 H).

Điều chế chất trung gian 26.3:

4-{2-[3-({6-clo-4-[(etoxymetoxymetyl)]pyridin-2-yl}oxy)propoxy]-4-flophenyl}-5-flopyridin-2-amin



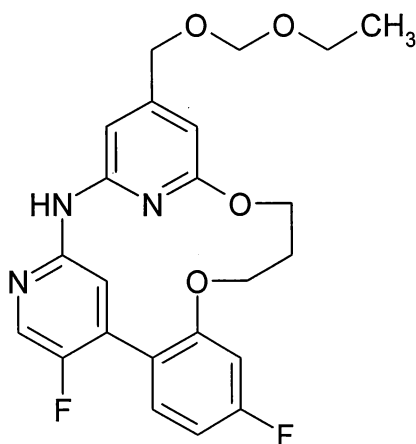
Trong khí quyển argon, bổ sung từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (1,12 ml, 5,67 mmol) trong THF (3,9 mL) vào hỗn hợp chứa 3-({6-clo-4-[(etoxymetoxymetyl)]pyridin-2-yl}oxy)propan-1-ol (1,25 g, 4,53 mmol), 2-(2-amino-5-flopyridin-4-yl)-5-flophenol (1,103 g, 4,96 mmol; Chất trung gian 3.7) và triphenylphosphin (1,486 g; 5,67 mmol) trong THF (19,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng sản phẩm thô bằng hỗn hợp nước/axetonitril. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (1,88 g, 3,58 mmol).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,01 (br. s., 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (td, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 3,55 (q, 2 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H), 1,11 (t, 3 H).

Điều chế chất trung gian 26.4:

8-[(etoxymetoxymetyl)-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin

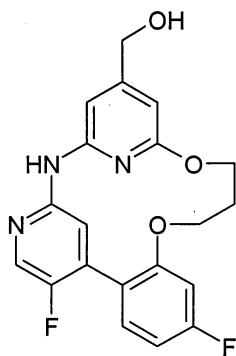


Trong khí quyển argon, khuấy hỗn hợp chứa 4-{2-[3-({6-clo-4-[(etoxymetoxymetyl]pyridin-2-yl}oxy)propoxy]-4-florophenyl}-5-floropyridin-2-amin (1,70 g, 3,542 mmol), clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi (II) (223 mg, 0,283 mmol, Aldrich Chemical Company Inc. CAS-RN 1310584-14-5), 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (135 mg, 0,283 mmol, Aldrich Chemical Company Inc. CAS-RN 564483-18-7) và kali phosphat (3,76 g; 17,71 mmol) trong toluene (210 ml) và NMP (28 mL) qua đêm ở 100°C. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (170 ml) và lọc qua xelit. Chiết hỗn hợp thu được hai lần bằng MTBE. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Pha loãng cặn cô bằng metanol nóng và sau khi làm nguội; lọc huyền phù và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 1,16 g (2,57 mmol) hợp chất mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,50 (t, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 3,58 (q, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H), 1,15 (t, 3 H).

Điều chế chất trung gian 26.5 :

[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metanol

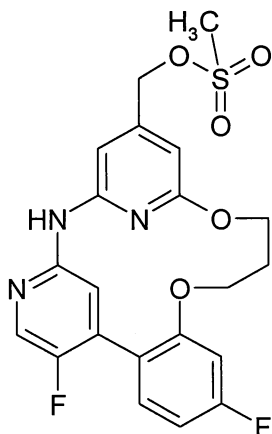


Bổ sung dung dịch HCl đặc 37% (1,087 ml, 13,01 mmol) vào dung dịch chứa 8-[(etoxymetoxymetyl]-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin (577 mg, 1,30 mmol) trong MeOH (60 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 15 phút. Sau khi làm nguội, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng cẩn cô trong DCM. Làm khô dung dịch thu được trên natri sulfat và cô trong chân không. Làm khô chất rắn tách được trong điều kiện độ chân không cao để thu được 536 mg (1,39 mmol) hợp chất mong muốn, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,25 - 8,39 (m, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,49 (t, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H).

Điều chế chất trung gian 26.6:

[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl metansulfonat



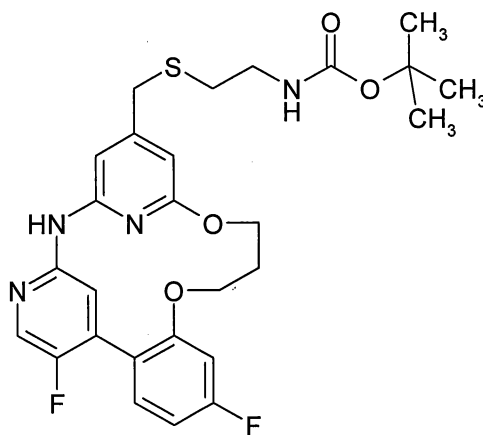
Bổ sung từng giọt mesyl clorua (30 μ l, 0,39 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa [15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metanol (125 mg, 0,32 mmol) và trietylamin (109 μ l, 0,78 mmol) trong THF (6,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Sau khi tách pha, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Thu được 133 mg (0,29 mmol) hợp chất mong muốn, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,05 - 2,13 (m, 2 H).

Điều chế chất trung gian 26.7:

tert-butyl [2-([15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl)sulfanyl)etyl]carbamate



Bổ sung xesi cacbonat (30,9 mg, 0,095 mmol) vào dung dịch chứa 2-(Boc-amino)etanthiol (8 μ l, 0,047 mmol, CAS-RN 67385-09-5) trong etanol (1 ml). Sau 30 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung từng giọt dung dịch chứa [15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl metansulfonat (20 mg, 0,043 mmol)

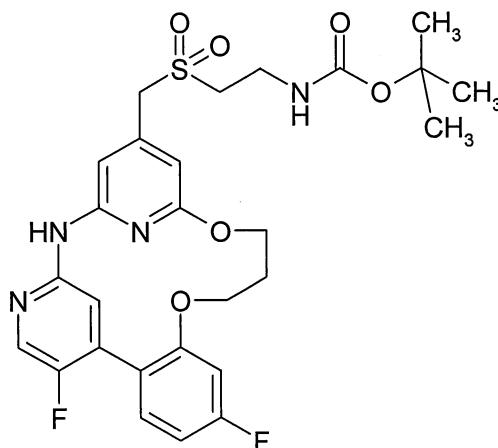
trong etanol (1 ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng sản phẩm thô bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1 ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (10 mg, 0,02 mmol).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,50 (t, 2 H), 4,12 (br. s., 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,11 (q, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

Điều chế chất trung gian 26.8:

tert-butyl [2-({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfonyl)etyl]carbamát



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (272 mg, 1,21 mmol, tối đa 77%) vào dung dịch chứa *tert*-butyl [2-({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfanyl)etyl]carbamát (300 mg, 0,551 mmol) trong DCM (13 ml) ở 0°C. Sau 30 phút khuấy ở 0°C, khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Sau khi tách pha, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng

phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (132 mg, 0,23 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,52 (t, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 3,38 (q, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 2,06 - 2,14 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

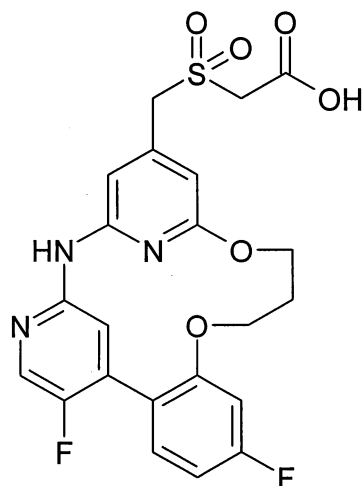
Điều chế thành phẩm

Bổ sung dung dịch HCl 4N trong dioxan (74 μl , 0,295 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl [2-({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfonyl)etyl]carbamate (17 mg, 0,029 mmol) trong dioxan (1,1 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C và khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ này. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và sau đó hòa tan muối với HCl thu được trong DCM và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Sau khi tách pha, chiết pha nước hai lần bằng DCM và các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Thu được amin tự do (11,4 mg, 0,02 mmol).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 3,14 (t, 2 H), 2,98 (t, 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H).

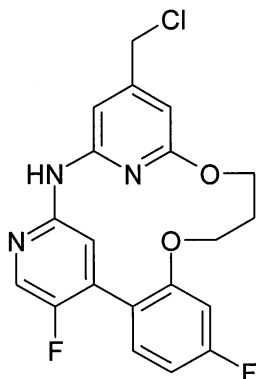
Ví dụ 27:

Axit ({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfonyl)axetic



Điều chế chất trung gian 27.1:

8-(clometyl)-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin

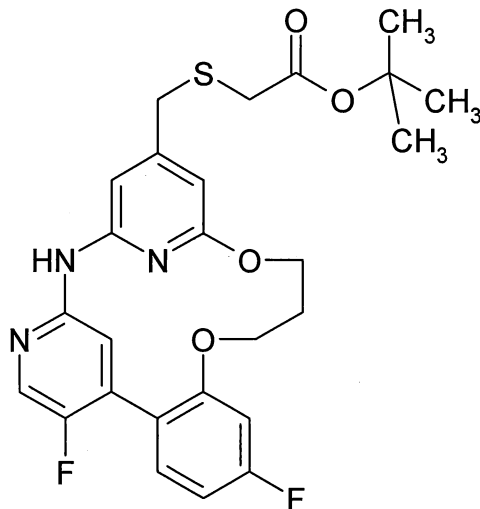


Bổ sung một giọt DMF và thionyl clorua (379 μ l, 5,19 mmol) vào dung dịch chứa [15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metanol [xem Chất trung gian 26,5] (200 mg, 0,519 mmol) trong DCM (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô *trong chân không*. Pha loãng cặn cô bằng hexan nóng và lọc huyền phù và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Thu được 140 mg (0,3 mmol) hợp chất mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,85 - 6,97 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,51 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H).

Điều chế chất trung gian 27.2:

tert-butyl (([15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl)sulfanyl)axetat



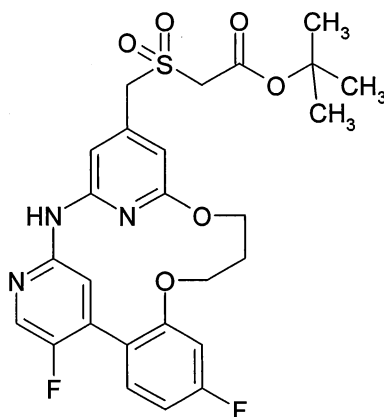
Bổ sung N,N diisopropyletylamin (83 mg, 0,64 mmol) vào dung dịch chứa 8-(clometyl)-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin (65 mg, 0,161 mmol) và *tert*-butyl sulfanylaxetat (83 μ l, 0,177 mmol, có bán trên thị trường từ Enamine CAS-RN 20291-99-0) trong DCE (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trước khi bổ sung thêm *tert*-butyl sulfanylaxetat (83 μ l, 0,177 mmol) và N,N diisopropyletylamin (83 mg, 0,64 mmol), do sự chuyển hóa không hoàn toàn.

Sau 24 giờ khuấy, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng sản phẩm thô bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1 ml). Tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (54 mg, 0,11 mmol).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,50 (t, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

Điều chế chất trung gian 27.3:

tert-butyl (([15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl)sulfonyl)axetat



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (46,7 mg, 0,208 mmol, tối đa 77%) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfanyl)axetat (48,8 mg, 0,095 mmol) trong DCM (2,3 ml) ở 0°C. Sau 30 phút khuấy ở 0°C, khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Sau khi tách pha, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 1] và thu được sản phẩm mong muốn (17 mg, 0,03 mmol).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,80 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,85 - 6,94 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,49 - 4,56 (m, 4 H), 4,27 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Điều chế thành phẩm:

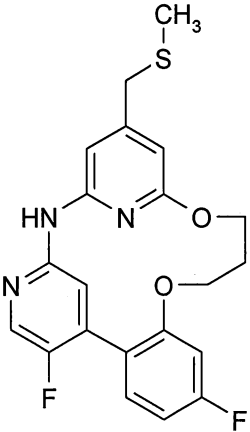
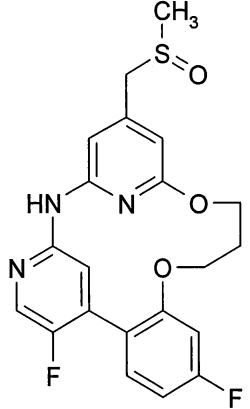
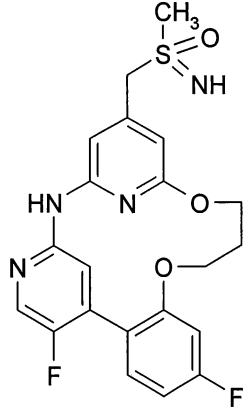
Bổ sung dung dịch HCl 4N trong dioxan (64 µl, 0,256 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl ({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfonyl)axetat (14 mg, 0,026 mmol) trong dioxan (0,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong chân không. Pha loãng sản phẩm thô bằng hỗn hợp nước/axetonitril (1 ml) và tinh chế trực tiếp hỗn hợp thu được bằng phương pháp HPLC điều chế [Phương pháp 2]. Thu được hợp chất mong muốn (4 mg, 0,01 mmol).

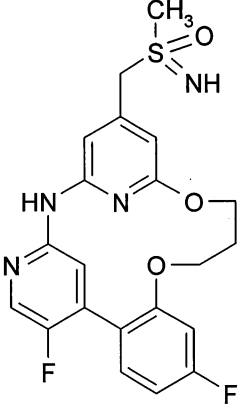
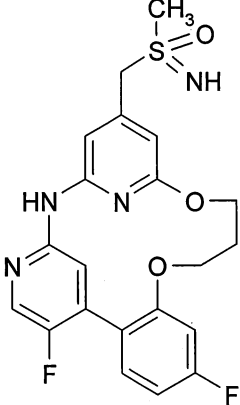
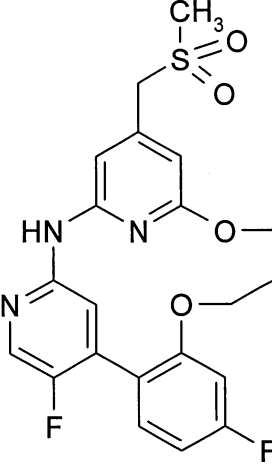
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13,54 (br. s., 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H).

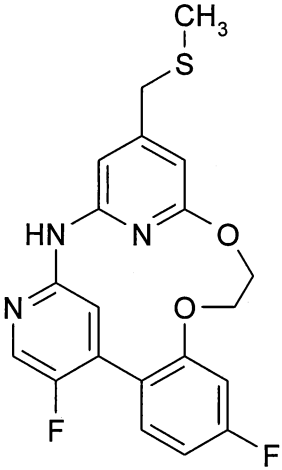
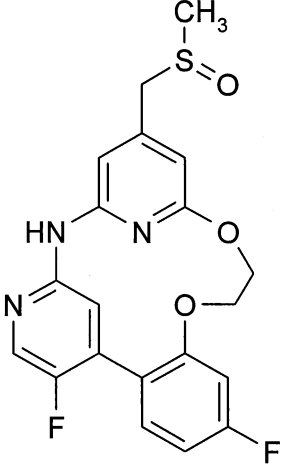
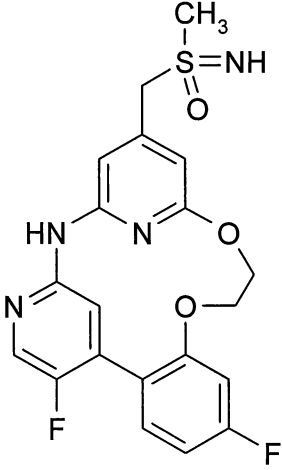
Bảng 1 dưới đây cung cấp khái quát về các hợp chất được mô tả trong phần ví dụ:

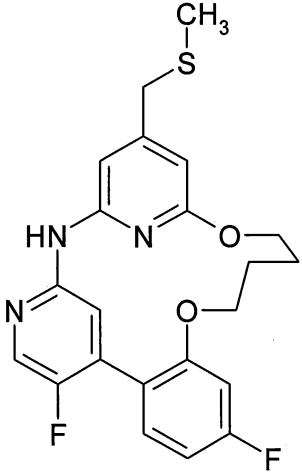
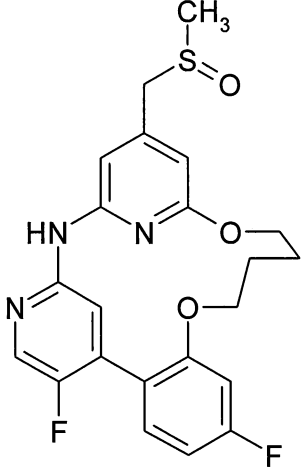
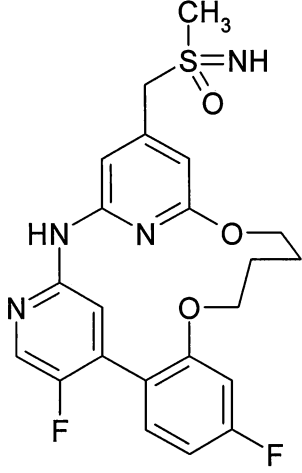
Bảng 1

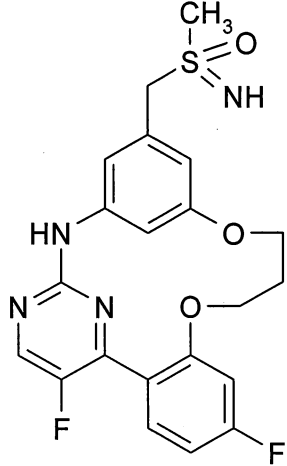
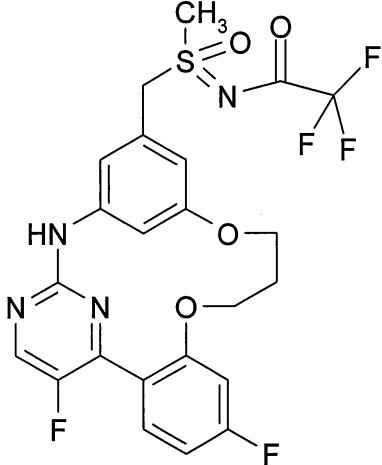
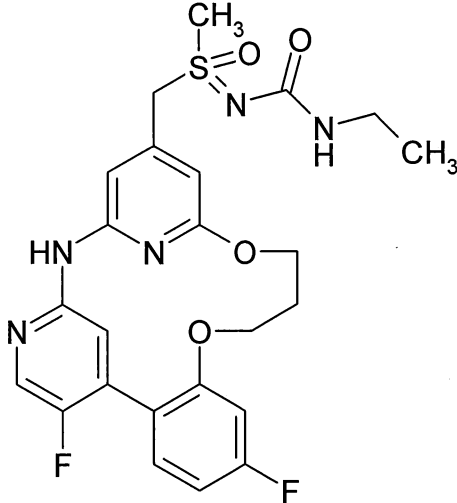
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
1		(rac)- 16,20-Diflo-9-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin
2		15,19-Diflo-8-[(methylsulfanyl)methyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
3		15,19-Diflo-8-[(methylsulfanyl)methyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin
4		(rac)-15,19-Diflo-8-[(methylsulfinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin
5		(rac)-15,19-Diflo-8-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin

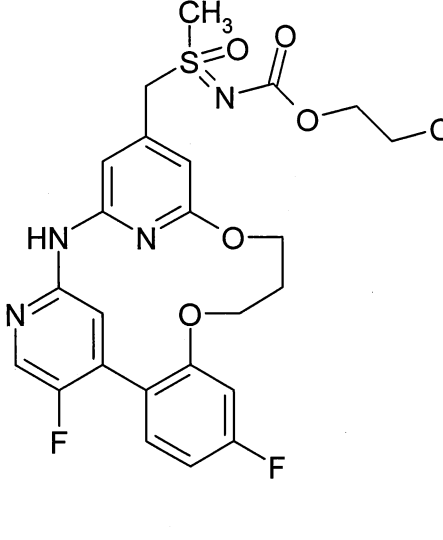
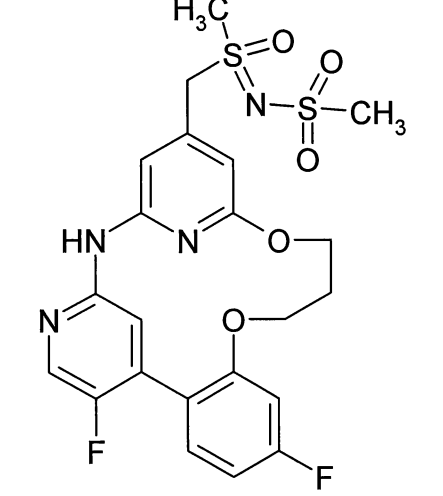
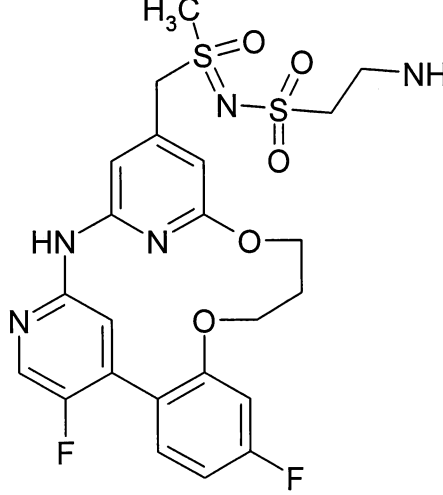
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
6		15,19-Diflo-8-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin; chất đồng phân đối ảnh 1
7		15,19-Diflo-8-[(S-methylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin; chất đồng phân đối ảnh 2
8		15,19-diflo-8-[(methylsulfonyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin

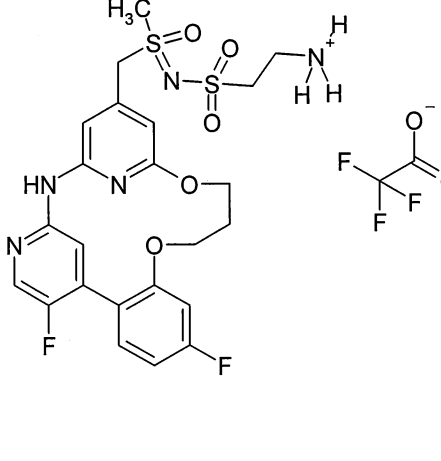
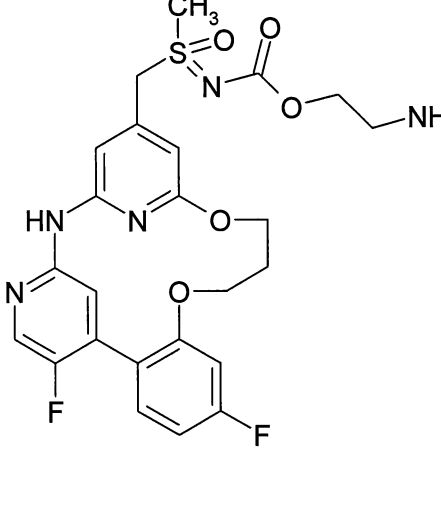
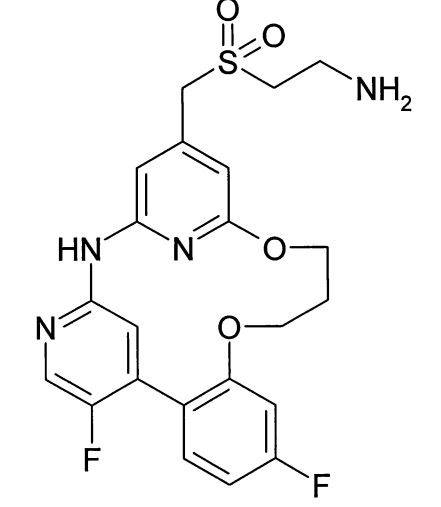
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
9		14,18-Diflo-7-[(methylsulfanylmethyl)-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadecin
10		(rac)-14,18-diflo-7-[(methylsulfinylmethyl)-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadecin
11		(rac)-14,18-diflo-7-[(S-methylsulfonimidoylmethyl)-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadecin

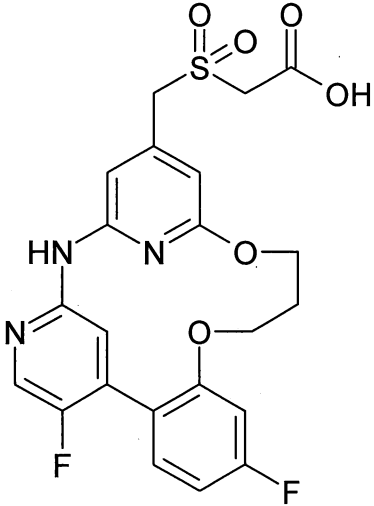
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
12		16,20-Diflo-9-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin
13		(rac)-16,20-Diflo-9-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin
14		(rac)-16,20-diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
15		(rac)-15,19-diflo-8-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin
16		(rac)-N-[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]methyl}(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit
17		(rac)-1-[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]methyl}(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]-3-ethylure

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
18		(rac)-N-[[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl}(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]axetamit
19		(rac)-8-[(N,S-dimethylsulfonimidoyl)metyl]-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin
20		(rac)-etyl [[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]metyl}(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]carbamát

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
21		(rac)-2-chloroethyl [[15,19-difluoro-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]methyl}(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]carbamate
22		(rac)-N-[[15,19-difluoro-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]methyl}(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]methanesulfonamide
23		(rac)-2-amino-N-[[15,19-difluoro-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]methyl}(methyl)oxido-λ ⁶ -sulfanylidene]methanesulfonamide

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
24		(rac)-2-({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiaxyclooctadexin-8-yl]methyl}(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden)sulfamoyl}etanamin trifloaxetat
25		(rac)-2-aminoethyl {[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiaxyclooctadexin-8-yl]methyl}(metyl)oxido-λ ⁶ -sulfanyliden]carbamate
26		2-({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiaxyclooctadexin-8-yl]methyl}sulfonyl)etanamin

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	Tên hợp chất
27		Axit ([15,19-difluoro-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadecin-8-yl]methyl)sulfonyl)acetic

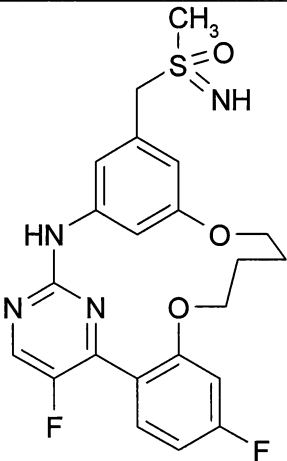
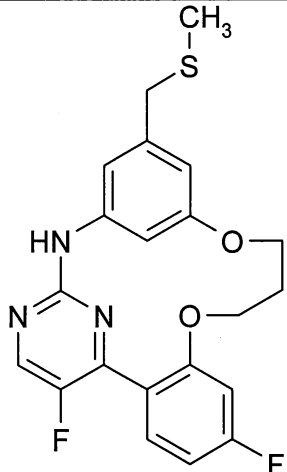
Kết quả:

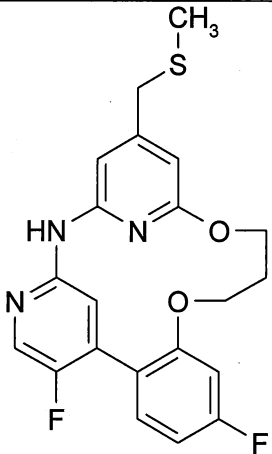
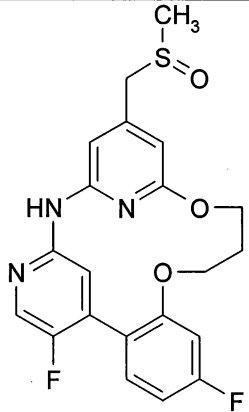
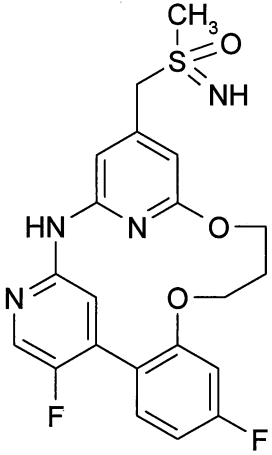
Bảng 2: Mức ức chế đối với CDK9 và CDK2 của các hợp chất theo sáng chế
 Trị số IC_{50} (nồng độ ức chế ở mức 50% của mức tác dụng tối đa) được biểu thị dưới đơn vị nM, “n.t.” có nghĩa là các hợp chất đã không được thử nghiệm trong thử nghiệm tương ứng.

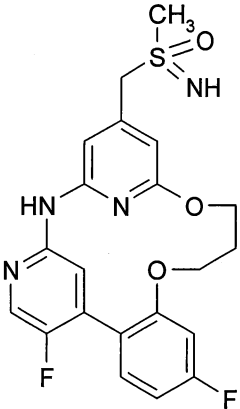
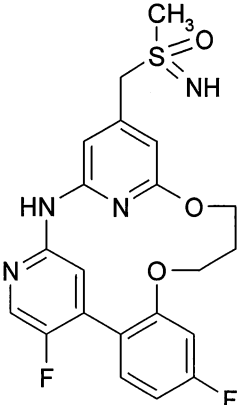
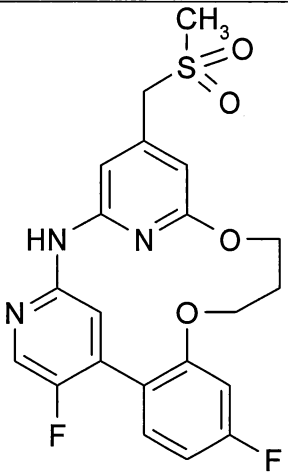
- ①: Ví dụ số
- ②: CDK9: Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza như được mô tả trong Phương pháp 1a. của phần Các vật liệu và phương pháp
- ③: CDK2: Thử nghiệm CDK2/CycE kinaza như được mô tả trong Phương pháp 2, của phần Các vật liệu và phương pháp
- ④: Mức độ chọn lọc CDK9 so với CDK2: IC_{50} (CDK2) / IC_{50} (CDK9) theo các Phương pháp 1a. và 2a. của phần Các vật liệu và phương pháp
- ⑤: CDK9 ATP cao: Thử nghiệm CDK9/CycT1 kinaza như được mô tả trong Phương pháp 1b. của phần Các vật liệu và phương pháp
- ⑥: CDK2 ATP cao: Thử nghiệm CDK2/CycE kinaza như được mô tả trong Phương pháp 2b. của phần Các vật liệu và phương pháp
- ⑦: Mức độ chọn lọc CDK9 ATP cao so với CDK2 ATP cao: IC_{50} (CDK2 ATP cao) / IC_{50} (CDK9 ATP cao) theo các Phương pháp 1b. và 2b. của phần Các vật liệu và phương pháp

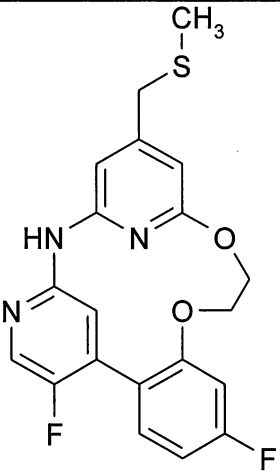
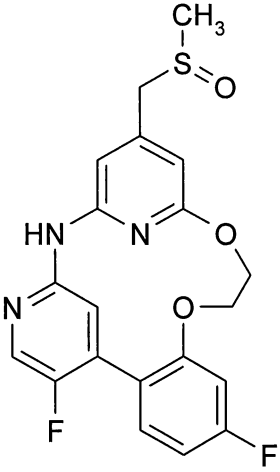
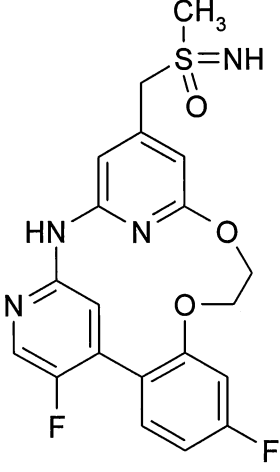
Đáng chú ý là, trong các thử nghiệm CDK9 như được mô tả trên đây trong Phương pháp 1a. và 1b. của phần Các vật liệu và phương pháp, lực phân giải được giới hạn bằng các nồng độ enzym, giới hạn dưới đối với IC_{50} là khoảng 1-2 nM trong thử nghiệm CDK9 ATP cao và 2-4 nM trong thử nghiệm CDK ATP thấp. Đối với các hợp chất biểu thị IC_{50} trong khoảng này, ái lực chính xác đối với CDK9 và do đó độ chọn lọc đối với CDK9 so với CDK2 có thể thậm chí là cao hơn, *tức là* đối với các hợp chất này, các hệ số chọn lọc được tính trong các cột 4 và 7 của bảng 2, *dưới đây*, là các trị số tối thiểu, chúng có thể còn cao hơn.

Bảng 2

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1		2,9	21,2	7,4	1,7	216	125,3
2		7,3	97,8	13,5	4,3	640	149,6

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
3		6,8	41,0	6,0	4,6	128	28,2
4		2,8	4,6	1,7	1,6	32,1	19,6
5		3,0	2,0	0,65	0,98	20,0	20,8

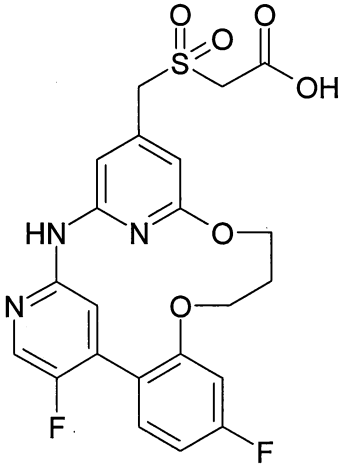
①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
6		3,0	2,7	0,9	1,1	38,3	35,4
7		7,3	2,4	0,3	2,6	50,4	19,5
8		3,8	5,0	1,3	2,3	33,6	14,9

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
9		18,0	18200	963,7	65	>20000	>307
10		7,3	415	56,5	27,8	3500	125,7
11		2,5	180	72,6	3,0	2120	702

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
12		16,5	114	6,9	11,8	890	75,7
13		4,0	16,7	4,2	3,2	113	35,3
14		4,8	19,8	4,1	3,6	162	45,3

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
15		3,8	26	6,8	1,9	237	123,6
16		3,9	58,2	14,8	3,9	670	172
17		4,4	5,6	1,3	2,7	35,9	13,5

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
21		7,3	11,6	1,6	5,9	74,8	12,7
22		5,3	19,3	3,7	2,7	195	71,6
23		8,7	30,2	3,5	3,9	272	69,5

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦
27		2,9	2,3	0,8	1,7	6,3	3,7

Các bảng 3a và 3b: Mức ức chế sự tăng sinh các tế bào HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 và MOLM-13 của các hợp chất theo sáng chế, được xác định như được mô tả trong Phương pháp 3 của phần Các vật liệu và phương pháp. Tất cả các trị số IC_{50} (nồng độ ức chế ở mức 50% của mức tác dụng tối đa) được biểu thị dưới đơn vị nM, “n.t.” có nghĩa là các hợp chất đã không được thử nghiệm trong thử nghiệm tương ứng.

①: Ví dụ số

②: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào HeLa

③: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào HeLa-MaTu-ADR

④: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào NCI-H460

⑤: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào DU145

⑥: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào Caco-2

⑦: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào B16F10

⑧: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào A2780

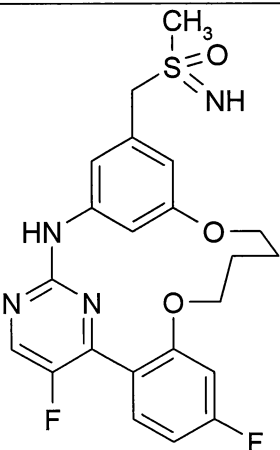
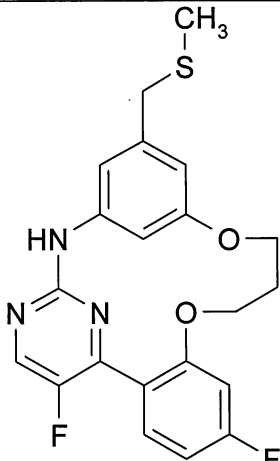
⑨: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào MOLM-13

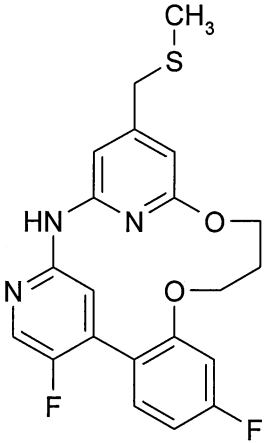
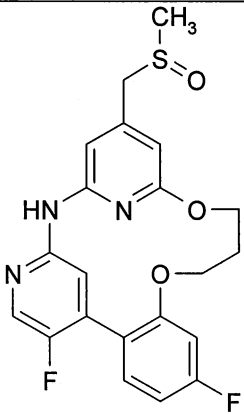
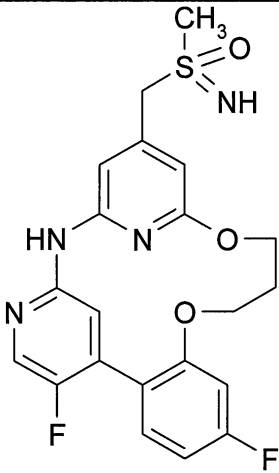
Bảng 3a: Các chỉ định được biểu thị bằng các dòng tế bào

Dòng tế bào	Nguồn	Chỉ định
HeLa	ATCC	Khối u cổ tử cung của người
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlin	Ung thư cổ tử cung kháng đa thuốc của người
NCI-H460	ATCC	Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ của người

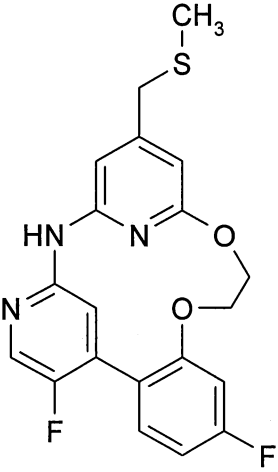
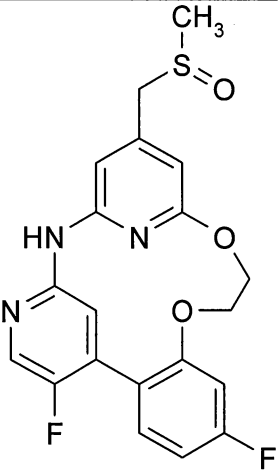
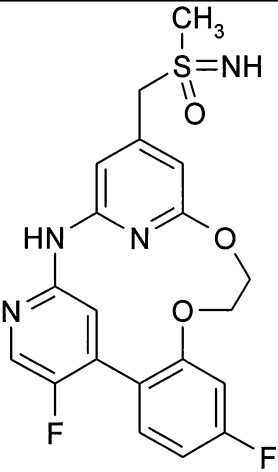
		người
DU 145	ATCC	Ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormon của người
Caco-2	ATCC	Ung thư đại trực tràng ở người
B16F10	ATCC	U hắc sắc tố của chuột
A2780	ECACC	Ung thư buồng trứng của người
MOLM-13	DSMZ	Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy của người

Bảng 3b: Mức ức chế sự tăng sinh

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		8	n.t.	20	10	9	14	n.t.	4
2		62	77	56	111	30	167	n.t.	n.t.

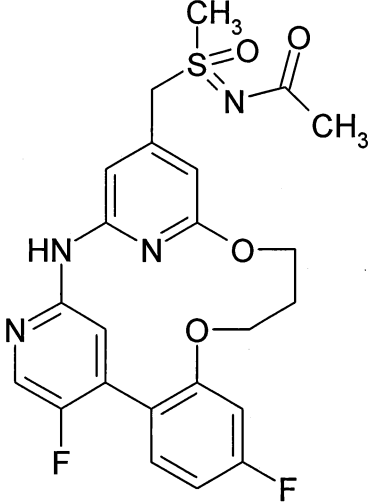
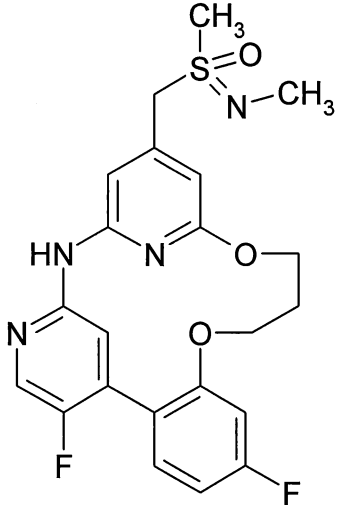
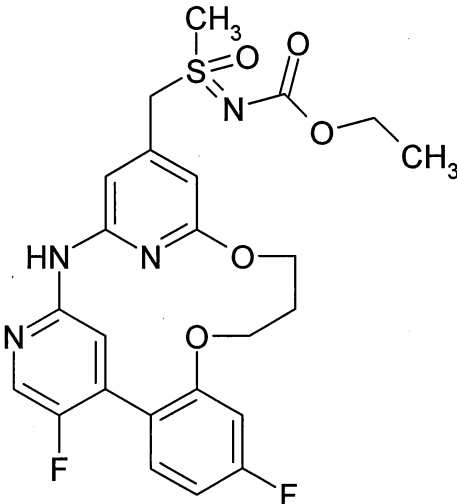
①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3		86	70	39	88	<30	81	n.t.	n.t.
4		4	10	12	11	10	14	n.t.	n.t.
5		2	n.t.	6	4	4	4	n.t.	2

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6		31	5	14	4	5	7	n.t.	n.t.
7		31	5	17	5	6	7	n.t.	n.t.
8		12	9	20	17	11	9	n.t.	n.t.

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9		n.t	n.t	n.t.	n.t.	811	n.t.	n.t.	n.t.
10		195	476	393	324	584	410	n.t.	n.t.
11		94	185	186	159	158	200	n.t.	n.t.

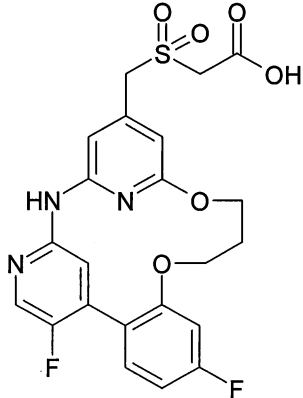
①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
12		281	207	63	218	61	343	115	n.t.
13		n.t.	31	33	30	22	30	n.t.	n.t.
14		11	20	19	16	13	22	n.t.	n.t.

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15		9	14	30	17	17	23	n.t.	n.t.
16		10	12	26	17	15	18	n.t.	n.t.
17		11	25	31	36	21	n.t.	n.t.	n.t.

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18		10	10	27	26	14	n.t.	n.t.	n.t.
19		31	38	49	78	33	n.t.	n.t.	n.t.
20		26	30	35	55	24	n.t.	n.t.	n.t.

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21		11	15	28	31	16	n.t.	n.t.	n.t.
22		17	20	36	40	27	n.t.	n.t.	n.t.
23		57	396	741	833	422	n.t.	n.t.	n.t.

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24	 <chem>[NH3+]CS(=O)(Nc1ccc(F)c(c1)-c2cc(F)ccc2OCCCOc3ccncc3NSC4=CC=C(C=C4)OSCC)c5ccncc5[O-]C(F)(F)F</chem>	82	210	391	387	267	n.t.	n.t.	n.t.
25	 <chem>CCS(=O)(NC(=O)OCCN)c1ccc(OCCOc2ccncc2Nc3cc(F)c(cc3)-c4cc(F)ccc4OCCCOc5ccncc5NSC6=CC=C(C=C6)OSCC)c7ccncc7</chem>	14	32	109	123	47	n.t.	n.t.	n.t.
26	 <chem>NCS(=O)c1ccc(OCCOc2ccncc2Nc3cc(F)c(cc3)-c4cc(F)ccc4OCCCOc5ccncc5NSC6=CC=C(C=C6)OSCC)c7ccncc7</chem>	105	298	395	386	329	n.t.	n.t.	n.t.

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27		1050	1280	3040	3360	2100	n.t.	n.t.	n.t.

Bảng 4: Khả năng thấm Caco-2 của các hợp chất theo sáng chế, được xác định như được mô tả trong Phương pháp 5 của phần Các vật liệu và phương pháp.

①: Ví dụ số

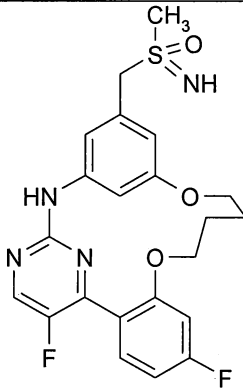
②: Nồng độ của hợp chất thử nghiệm được biểu thị dưới đơn vị μM .

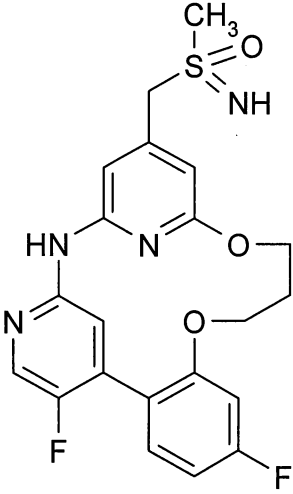
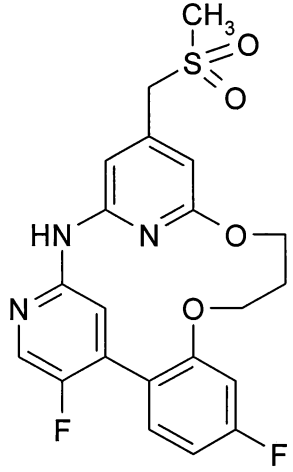
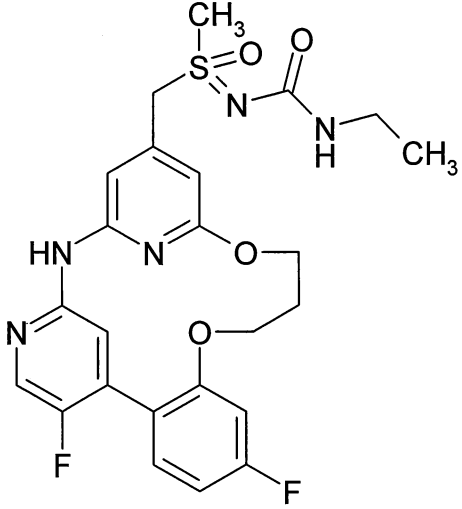
③: $P_{\text{app A-B}} (M_{\text{ari}})$ được biểu thị dưới đơn vị [nm/s]

④: $P_{\text{app B-A}} (M_{\text{ari}})$ được biểu thị dưới đơn vị [nm/s]

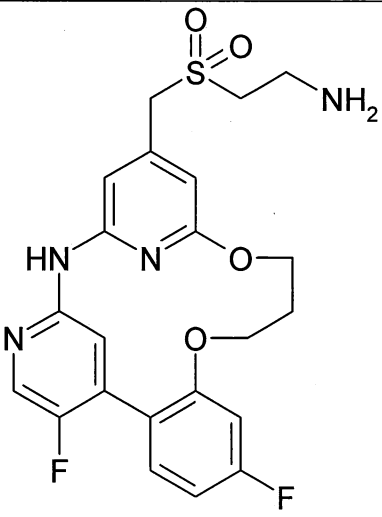
⑤: Tỷ số thoát ($P_{\text{app B-A}} / P_{\text{app A-B}}$)

Bảng 4

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤
1		2	138,6	196,6	1,4

①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤
5		2	47	43	0,91
8		2	67	55	0,8
17		2	87	88	1

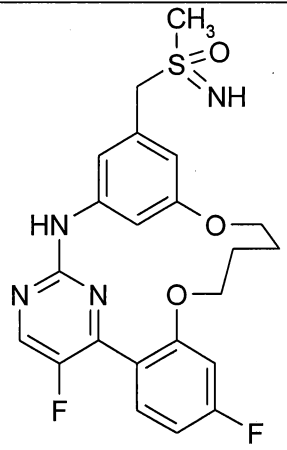
①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤
22		2	82	126	1,5
23		2	6	442	69,7
25		2	4	262	74,5

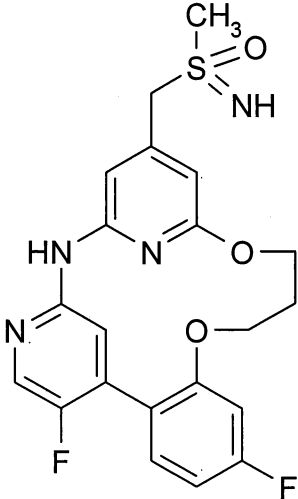
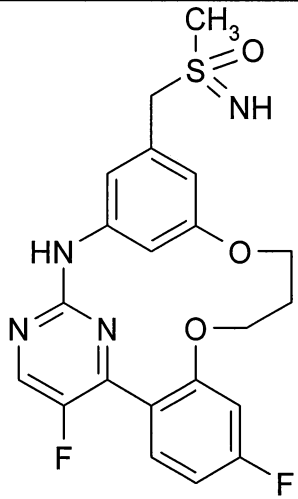
①	Công thức cấu trúc	②	③	④	⑤
26		2	12	76	6,5

Bảng 5: Độ ổn định ở các tế bào gan chuột và $t_{1/2}$ ở chuột sau khi dùng liều trong tĩnh mạch như được xác định bằng Phương pháp 6, và Phương pháp 7, như được mô tả trong phần Các vật liệu và phương pháp.

- ①: Ví dụ số
 ②: Độ sinh khả dụng qua đường miệng tối đa tính được (F_{max}) dựa trên số liệu độ ổn định ở các tế bào gan chuột.
 ③ $t_{1/2}$: thời gian bán thải cuối cùng (tính theo giờ) theo thử nghiệm *in vivo* sau khi dùng liều bolus trong tĩnh mạch cho chuột.

Bảng 5

①	Công thức cấu trúc	②	③
1		69%	2,2 giờ

5		62%	7,2 giờ
15		76%	4,9 giờ

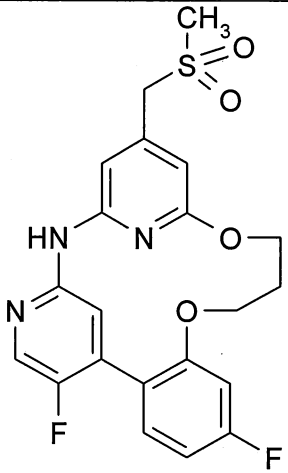
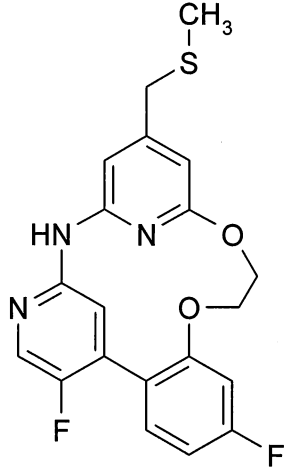
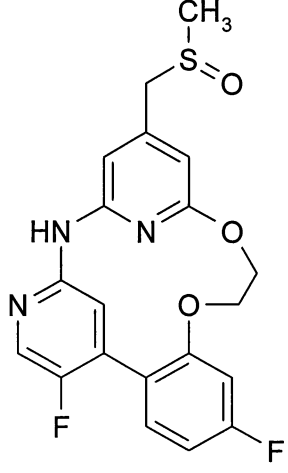
Bảng 6: Hằng số phân ly cân bằng K_D [1/s], hằng số tốc độ phân ly k_{off} [1/s], và thời gian lưu tại đích [phút] như được xác định bằng Phương pháp 8, như được mô tả trong phần Các vật liệu và phương pháp.

- ①: Ví dụ số
 ②: Hằng số phân ly cân bằng K_D [1/s]
 ③: hằng số tốc độ phân ly k_{off} [1/s]
 ④: Thời gian lưu tại đích [phút]

Bảng 6

①	Công thức cấu trúc	②	③	④
1	 <chem>CCS(=O)(=O)Cc1ccc(OCC)c(Nc2nc(Cc3cc(F)ccc3OCC)n[nH]2)c1</chem>		<5,0E-5	>333
3	 <chem>CSCc1ccc(OCC)c(Nc2nc(Cc3cc(F)ccc3OCC)n[nH]2)c1</chem>		<5,0E-5	>333
4	 <chem>CCS(=O)Cc1ccc(OCC)c(Nc2nc(Cc3cc(F)ccc3OCC)n[nH]2)c1</chem>		<5,0E-5	>333

①	Công thức cấu trúc	②	③	④
5		3,90E-10	9,30E-05	179,2
6			<5,0E-5	>333
7			<5,0E-5	>333

①	Công thức cấu trúc	②	③	④
8			<5,0E-5	>333
9		6,70E-10	2,40E-04	69,4
10		2,00E-09	2,45E-03	6,8

①	Công thức cấu trúc	②	③	④
11		8,40E-09	2,90E-03	5,7
12			<5,0E-5	>333
13			<5,0E-5	>333

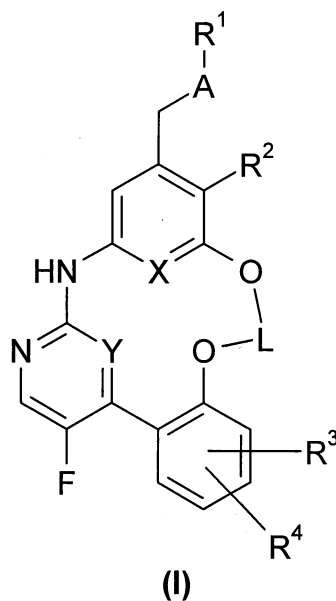
①	Công thức cấu trúc	②	③	④
14			<5,0E-5	>333
15			<5,0E-5	>333
16			<5,0E-5	>333

Các hằng số tốc độ phân ly dưới $5E-5 \text{ s}^{-1}$ là không thể phân giải được bằng thử nghiệm hiện tại và được báo cáo là $< 5E-5 \text{ s}^{-1}$.

Thời gian lưu kéo dài của các chất ức chế CDK9 vòng lớn theo sáng chế được cho là sẽ dẫn đến tác dụng ức chế kéo dài đối với việc truyền tín hiệu CDK9, sau cùng là góp phần vào sự liên kết với đích kéo dài và góp phần vào hiệu quả chống khối u.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₆-alkylen,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng:

- (i) một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C₂-C₃-alkenyl, C₂-C₃-alkynyl, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -(CH₂)NR⁶R⁷, và/hoặc
- (ii) một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl,

với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy, hoặc trong đó:

một nguyên tử cacbon của nhóm C₂-C₆-alkylen nêu trên tạo ra vòng ba hoặc bốn cạnh cùng với nhóm hóa trị hai mà nó liên kết, trong đó nhóm hóa trị hai này được chọn từ -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-.

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

- R^1 là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₆-alkenyl, C₃-C₆-alkynyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl, phenyl-C₁-C₃-alkyl- và heteroaryl-C₁-C₃-alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₆-alkoxy-, C₁-C₃-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂;
- R^2 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;
- R^3, R^4 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;
- R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -C(=O)NR⁶R⁷, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, heteroaryl,
trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-;
- R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl,
trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy,

C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-, hoặc

R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₇-xycloalkyl-, heteroxyclyl-, phenyl, benzyl và heteroaryl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, axetyl-amino-, *N*-metyl-*N*-axetyl-amino-, các amin vòng, halo-C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-floalkoxy-,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

2. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₄-alkylen, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, C₃-C₄-xycloalkyl, hydroxy-C₁-C₃-alkyl, -(CH₂)NR⁶R⁷, và tùy ý bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ halogen và C₁-C₃-alkyl, với điều kiện là nhóm C₂-alkylen không được thế bằng nhóm hydroxy,

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và phenyl-C₁-

C₃-alkyl-,

trong đó nhóm này tùy ý được thể bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thể, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₃-alkyl-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, C₁-C₂-floalkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;

R³, R⁴ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, xyano C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;

R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -C(=O)NR⁶R⁷, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl, trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl, C₃-C₅-xycloalkyl- hoặc phenyl này tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;

R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và benzyl, trong đó nhóm C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl hoặc benzyl này tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-, hoặc

R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl-, phenyl và benzyl,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₃-alkyl-, C₁-C₃-alkoxy-, -NH₂, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, flo-C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-floalkoxy-;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

3. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁵)-;

L là nhóm C₂-C₄-alkylen,

trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng:

(iii) một phần tử thế được chọn từ C₃-C₄-xycloalkyl và hydroxymetyl-, và/hoặc

(iv) một hoặc hai phần tử thế bổ sung, giống hoặc khác nhau, được chọn từ C₁-C₂-alkyl,

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₄-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, xyano, halogen, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, -C(=O)OH;

R² là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, xyano, metyl, metoxy-, triflometyl-, triflometoxy-;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1 - C_4 -alkyl-, trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_1 - C_3 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng;

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1 - C_4 -alkyl- và C_3 - C_5 -xycloalkyl-, trong đó nhóm C_1 - C_4 -alkyl- hoặc C_3 - C_5 -xycloalkyl- này tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$, alkylamino-, dialkylamino-, các amin vòng, hoặc

R^6 và R^7 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;

R^8 là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 -alkyl-, flo- C_1 - C_3 -alkyl-, C_3 - C_5 -xycloalkyl- và phenyl, trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C_1 - C_2 -alkyl-, C_1 - C_2 -alkoxy-, $-NH_2$,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

4. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

- L là nhóm C₂-C₄-alkylen;
- X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;
- R¹ là nhóm được chọn từ C₁-C₄-alkyl-,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế, giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂, -C(=O)OH;
- R² là nguyên tử hydro;
- R³ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;
- R⁴ là nguyên tử hydro;
- R⁵ là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, xyano, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -S(=O)₂R⁸, C₁-C₄-alkyl-,
- R⁶, R⁷ độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C₁-C₄-alkyl- và C₃-C₅-xycloalkyl-, hoặc
- R⁶ và R⁷, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết, tạo ra amin vòng;
- R⁸ là nhóm được chọn từ C₁-C₆-alkyl-, flo-C₁-C₃-alkyl-, C₃-C₅-xycloalkyl- và phenyl,
trong đó nhóm này tùy ý được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, C₁-C₂-alkyl-, C₁-C₂-alkoxy-, -NH₂,
- hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

5. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, trong đó:

L là nhóm C₃-C₄-alkylen,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

6. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm C_3-C_4 -alkylen;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm metyl;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4 -alkyl-,

R^6, R^7 độc lập với nhau là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, C_1-C_2 -alkyl-;

R^8 là nhóm C_1-C_2 -alkyl-,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

7. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó:

R^1 là nhóm metyl;

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

8. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 7, trong đó:

R^3 là nguyên tử flo, và

R^4 là nguyên tử hydro,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

9. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 8, trong đó:

R^2 là nguyên tử hydro,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

10. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, trong đó:

A là nhóm hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L là nhóm $-CH_2CH_2CH_2-$;

X, Y là CH hoặc N với điều kiện là một trong số X và Y là CH và một trong số X và Y là N;

R^1 là nhóm methyl;

R^2 là nguyên tử hydro;

R^3 là nguyên tử flo;

R^4 là nguyên tử hydro;

R^5 là nhóm được chọn từ nguyên tử hydro, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, methyl-,

R⁶ là nhóm etyl-;

R⁷ là nguyên tử hydro;

R⁸ là nhóm C₁-C₂-alkyl-,

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

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

- (rac)-16,20-Diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
- 15,19-Diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- 15,19-Diflo-8-[(metylsulfanyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- (rac)-15,19-Diflo-8-[(metylsulfinyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- (rac)-15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- 15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin; chất đồng phân đối ảnh 1;
- 15,19-Diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin; chất đồng phân đối ảnh 2;
- 15,19-diflo-8-[(metylsulfonyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- 14,18-Diflo-7-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin;
- (rac)-14,18-diflo-7-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin;

- (rac)-14,18-diflo-7-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3-dihydro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaxycloheptadexin;
- 16,20-Diflo-9-[(metylsulfanyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
- (rac)-16,20-Diflo-9-[(metylsulfinyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
- (rac)-16,20-diflo-9-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-2,3,4,5-tetrahydro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaxyclononadexin;
- (rac)-15,19-diflo-8-[(S-metylsulfonimidoyl)metyl]-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- (rac)-N-[[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl)metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit;
- (rac)-1-[[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl)metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]-3-etylure;
- (rac)-N-[[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl)metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]axetamit;
- (rac)-8-[(N,S-dimetylsulfonimidoyl)metyl]-15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin;
- (rac)-etyl [[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl)metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat;
- (rac)-2-cloetyl [[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl)metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat;
- (rac)-N-[[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl)metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]metansulfonamit;
- (rac)-2-amino-N-[[{15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-

- (meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]etansulfonamit;
- (rac)-2-{{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]sulfamoyl}etanamin trifloaxetat;
 - (rac)-2-aminoetyl[{{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}(metyl)oxido- λ^6 -sulfanyliden]carbamat;
 - 2-({[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfonyl)etanamin;
 - axit ({{[15,19-diflo-3,4-dihydro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaxyclooctadexin-8-yl]metyl}sulfonyl)axetic;

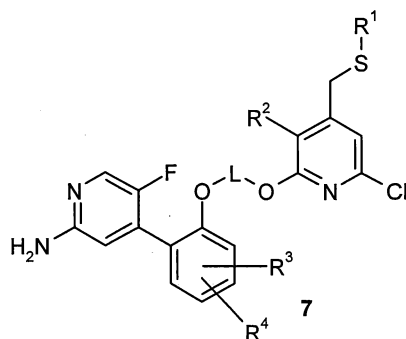
hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

12. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 kết hợp với ít nhất một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác được chọn từ chất alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các chất chống khối u có nguồn gốc thực vật, các chất trị liệu hormon, các chất ức chế topoisomeraza, các dẫn xuất camptothecin, các chất ức chế kinaza, các thuốc hướng đích, các kháng thể, các interferon và/hoặc các chất cải biến đáp ứng sinh học, các hợp chất chống tạo mạch, các kháng thể, các chất ức chế VEGF, các chất ức chế EGFR (HER1), các chất ức chế HER2, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế c-Met, các chất ức chế PI3K và AKT, các chất ức chế CDK, các chất ức chế các điểm kiểm tra hệ thoi và các chất chống gián phân hướng đích, các chất ức chế HDAC, các chất ức chế HSP90 và HSP70, các chất ức chế proteasom, các chất ức chế serin/threonin kinaza, các chất ức chế farnesyl transferaza, các chất ức chế tyrosin kinaza, các chất chủ vận thụ thể vitamin D, các chất ức chế Bcl-2 protein, tập hợp các chất đối kháng thụ thể biệt hóa 20, các chất ức chế ribonucleotit reductaza, các chất chủ vận phối tử thụ thể 1 gây chết tế bào theo chương trình hoại tử khối u, các chất đối kháng thụ thể 5-hydroxytryptamin, các chất ức chế integrin, các chất đối kháng thụ thể androgen, các chất ức chế aromataza, các

chất ức chế nền metalloproteinaza, và các chất chống ung thư khác.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 kết hợp với tá dược trơ, không độc, dược dụng.

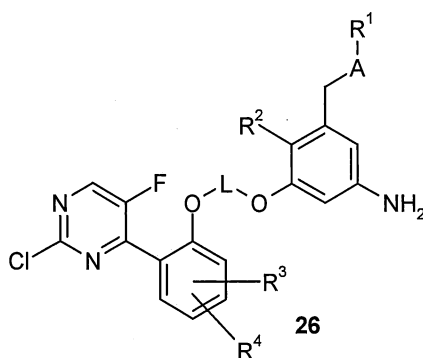
14. Hợp chất có công thức chung (7):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và L là như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 cho các hợp chất có công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

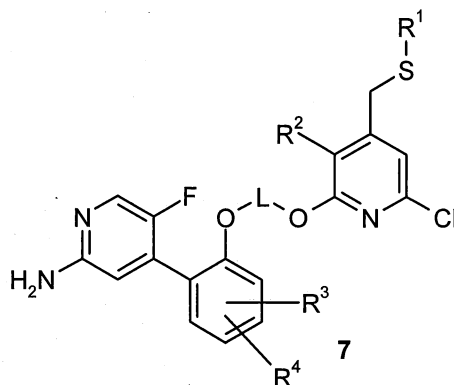
15. Hợp chất có công thức chung (26):



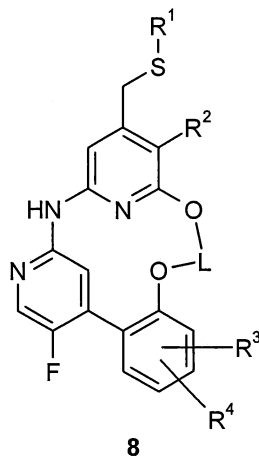
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A và L là như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 cho các hợp chất có công thức chung (I),

hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, muối, solvat hoặc muối của solvat của chúng.

16. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (8), trong quy trình này hợp chất có công thức (7), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và L là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10,



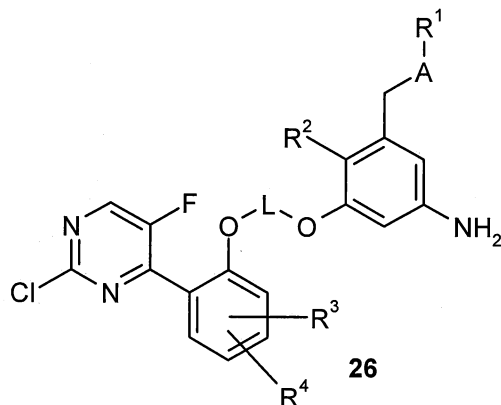
được cho phản ứng trong phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi, sử dụng sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) methyl-*tert*-butylete và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl làm chất xúc tác và phối tử, với sự có mặt của cacbonat kiềm hoặc phosphat kiềm làm bazơ, trong hỗn hợp gồm C₁-C₃-alkylbenzen và dung môi dựa trên carboxamit,



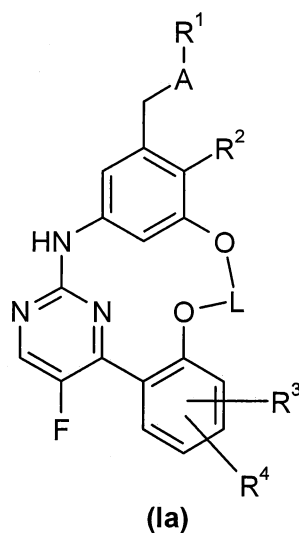
để tạo ra các hợp chất có công thức (8),

và trong quy trình này, hợp chất thu được tùy ý, nếu thích hợp, được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit tương ứng thành các solvat, các muối và/hoặc các solvat của các muối của chúng.

17. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (Ia), trong quy trình này hợp chất có công thức (26), trong đó R¹, R², R³, R⁴, A và L là như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10,



được cho phản ứng trong phản ứng liên hợp ngang C-N được xúc tác bằng paladi, sử dụng sản phẩm cộng clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl] paladi(II) methyl-*tert*-butylete và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl làm chất xúc tác và phối tử, với sự có mặt của cacbonat kiềm hoặc phosphat kiềm làm bazơ, trong hỗn hợp gồm C₁-C₃-alkylbenzen và dung môi dựa trên carboxamit, để tạo ra các hợp chất có công thức (Ia),



và trong quy trình này, hợp chất thu được tùy ý, nếu thích hợp, được chuyển hóa với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit tương ứng thành các solvat, các muối và/hoặc các solvat của các muối của chúng.